

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Universität zu Lübeck
Sektion für Nuklearmedizin
Sektionsleitung: PD Dr. I. Buchmann

**Gibt es prädiktive Faktoren für die Entstehung einer
Immunhyperthyreose Typ Morbus Basedow nach
Radioiodtherapie zur Behandlung einer funktionellen
Schilddrüsenautonomie?**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von
Katharina Margarete May
aus Hamburg

Lübeck 2011

1. Berichterstatterin: Privatdozentin Dr. med. Inga Buchmann

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Nils Homann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.05.2012

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	8
1.1 Grundlagen	8
1.1.1 Die Anatomie der Schilddrüse.....	8
1.1.2 Der Schilddrüsenstoffwechsel.....	9
1.2 Hyperthyreose.....	10
1.2.1 Funktionelle Schilddrüsenautonomie.....	11
1.2.2 Immunhyperthyreose Typ Morbus Basedow	12
1.2.3 Diagnostik der Hyperthyreose.....	14
1.2.4 Therapie der Hyperthyreose	15
1.3 Ziel der Arbeit.....	19
2. Patienten und Methoden	20
2.1 Patienten	20
2.2 Laborwerte	21
2.2.1 Bestimmung der Schilddrüsenparameter	21
2.3 Sonographie und Szintigraphie.....	22
2.3.1 Sonographie	22
2.3.2 Szintigraphie	22
2.4 Radioiodtest und -therapie	23
2.5. Auswertung	24
2.5.1 Datenerfassung	24
2.5.2 Statistik	26
3. Ergebnisse	27
3.1 Allgemeine Daten.....	27
3.2 Ergebnisse vor Radioiodtherapie.....	29
3.2.1 Anamneseerhebung der gesamten Gruppe	29
3.2.2 Bildgebende Verfahren vor Radioiodtherapie.....	31
3.2.3 Laborergebnisse vor Radioiodtherapie.....	34
3.3 Radioiodtest und –therapie.....	35
3.4 Ergebnisse nach Radioiodtherapie	39
3.4.1 Bildgebende Verfahren nach Radioiodtherapie	39
3.4.2 Laborparameter nach Radioiodtherapie	42
3.5 Weitere Therapie.....	43
3.5.1 Weitere Therapie in der Kontrollgruppe.....	43
3.5.2 Weitere Therapie der Untersuchungsgruppe.....	44

3.6 Zusammenfassung der Signifikanz der erhobenen Daten	46
4. Diskussion	47
5. Zusammenfassung	61
6. Literaturverzeichnis	62
7. Anhang	70
8. Danksagung	76
9. Lebenslauf.....	77

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
d	day
d.h.	das heißt
DISS	disseminierte Autonomie
DIT	3,5 - Diiodtyrosin
et al.	und andere
ft3	freies-Triiodthyronin
ft4	freies-Thyroxin
g	Gramm
Gy	Gray
h	Stunden
HWZ	Halbwertszeit
I	elementares Iod
I ⁻	Iodid
I ⁺	Iodinium-Ion
¹²⁵ I	¹²⁵ Iodisotop
¹³¹ I	¹³¹ Iodisotop
i.v.	intravenös
L	Lysosomen
M.	Morbus
max.	Maximum
MBq	Mega-Becquerel
Mean	Median
MFA	multifokale Autonomie
mg	Milligramm
MHZ	Megahertz
min.	Minimum

MIT	3 - Monoiodtyrosin
ml	Milliliter
mm	Millimeter
n	Anzahl
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
pg	Pikogramm
Range	Spannweite
RIA	Radioimmunoassay
RIT	Radioiodtherapie
SD	standard deviation = Standardabweichung
sec.	Sekunden
s.o.	siehe oben
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
Tab.	Tabelle
TG	Thyreoglobulin
TPO	Thyreoperoxidase
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyroidea-stimulierendes-Hormon
UFA	unifokale Autonomie
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
µg	Mikrogramm
µSv	Mikrosievert
<	kleiner als
>	größer als
%	Prozent

1. Einleitung

Die Hyperthyreose wird ätiologisch in drei Kategorien eingeteilt:

Die Immunhyperthyreose (ICD 10-Schlüssel [E.05.0]) und die Hyperthyreose bei Schilddrüsenautonomie (ICD 10-Schlüssel [E.05.1]) als eigenständige Erkrankungen sowie Begleithyperthyreosen im Verlauf anderer Erkrankungen wie z.B. passager bei Thyreoiditiden (Herold, 2009 b) oder äußerst selten im Rahmen eines Schilddrüsenkarzinoms. Die größte Bedeutung haben die Immunhyperthyreose sowie die Hyperthyreose bei funktioneller Schilddrüsenautonomie mit ihren verschiedenen Verteilungsmustern. Die Gruppe der Begleithyperthyreosen ist deutlich seltener und findet in dieser Arbeit keine Berücksichtigung.

1.1 Grundlagen

1.1.1 Die Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse (Glandula thyreoidea) ist ein paariges Organ, wobei die beiden Schilddrüsenlappen durch den Isthmus Glandula thyreoidea miteinander in Verbindung stehen. Sie wird durch eine äußere Capsula fibrosa fest mit der Trachea und dem Schildknorpel des Larynx verbunden (Schiebler, 2004). An der Rückseite der Schilddrüse, zwischen der Capsula interna und der Capsula fibrosa, liegen auf jeder Seite die linsengroßen Nebenschilddrüsen, deren Anzahl zwischen zwei und vier variieren kann. Die Innervation der Schilddrüse erfolgt sowohl sensibel als auch parasympathisch durch Äste des N. vagus: die Nn. laryngeus superior et inferior (Moll K & Moll M, 2003). Eine gesunde Schilddrüse misst bei einer erwachsenen Frau ca. 18 ml und bei einem erwachsenen Mann ca. 25 ml (Pfannenstiel P et al., 1999 a). Das Schilddrüsenparenchym besteht aus unterschiedlich großen Follikeln, die von Stroma umgeben sind und bis zu 0,9 mm groß sein können. Das Stroma wird von Lymph- und Blutgefäßen durchsetzt und die Endothelzellen der Blutgefäße sind zur Erhöhung des Stoffaustausches gefenstert (Moll K & Moll M, 2003). Die Follikel bestehen aus einschichtigen Zellen, die auf einer Basalmembran liegen. Je nach Funktionszustand sind diese Follikelzellen platt bis hochprismatisch. Ihre Aufgabe ist zum einen die Aufnahme von Iodid und zum anderen die Produktion der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Außerdem umgrenzen sie einen mit einer

iodhaltigen Masse gefüllten Raum, das Kolloid. Dieses besteht aus Thyreoglobulin, an das T3 und T4 zur Speicherung gebunden sind (Pfannenstiel P et al., 1999 a; Moll K & Moll M, 2003).

1.1.2 Der Schilddrüsenstoffwechsel

Die Schilddrüsenhormone werden aus der Aminosäure Tyrosin durch Anlagerung von elementarem Iod gebildet. Iod macht gewichtsmäßig den größten Bestandteil der Struktur der Schilddrüsenhormone aus. Es wird aus der Nahrung in Form von anorganischen Iodid-Ionen über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen (Löffler und Petrides, 2003; Herold, 2009 a). Das für die Hormonbiosynthese benötigte Iodid (I^-) wird in die Thyreozyten aktiv mithilfe eines Natrium-Iodid-Symporters (NIS) entgegen eines Konzentrationsgefälles aus dem Blut aufgenommen (Iodination) und gelangt durch den Pendrin-Kanal von der Epithelzelle ins Follikellumen. Im Follikellumen oxidiert eine Thyreoperoxidase (TPO), die an Microvilli im apicalen Bereich der Epithelzelle lokalisiert ist, unter H_2O_2 - Verbrauch I^- zu I^+ (Iodonium-Ion) und baut diese an Tyrosylreste eines Trägermoleküls, dem Thyreoglobulin, ein. Dieser Vorgang nennt sich Iodisation. Das Thyreoglobulin wird in den Follikelepithelzellen gebildet und gelangt über Exozytose ins Follikellumen. Es ist Synthese- und Speicherort für die Hormone und an jedem Thyreoglobulinmolekül können sechs bis acht Moleküle Schilddrüsenhormon gespeichert werden. Die erforderliche Modifikation der Tyrosylreste beinhaltet neben der Iodisation auch die intramolekulare Koppelung zu Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Die Tyrosylreste werden zunächst zu 3-Monoiodtyrosin (MIT) und anschließend zu 3,5-Diiodtyrosin (DIT) iodiert. Die Kopplung von zwei Molekülen Diiodtyrosin (DIT) im Thyreoglobulin führt zur Bildung von T4. Werden Monoiodthyronin (MIT) und Diiodthyronin (DIT) miteinander verknüpft, entsteht T3 (Löffler und Petrides, 2006). Kommt es zur Hormoninkretion, werden die im Follikellumen am Thyreoglobulin gespeicherten Hormone durch Pinocytose in die Epithelzelle aufgenommen. Nach Fusion mit Lysosomen wird Thyreoglobulin vollständig abgebaut und die freigesetzten Hormone werden in das Blutplasma sezerniert (Mahlstedt J, 2004).

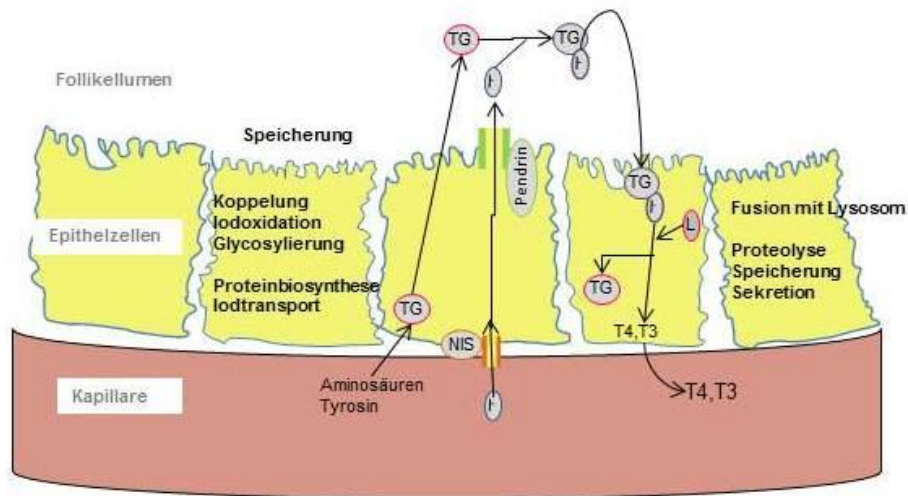


Abb. 1: Schilddrüsenhormonsynthese (vereinfachtes Schema nach Löffler und Petrides): Aufnahme von Iod über den Natrium-Iod-Symporter (NIS), Aminosäuren und Tyrosin aus dem Blut in die Follikelepithelzelle. Bildung von Thyroglobulin (TG) in der Zelle und Weiterleiten von Iod und TG ins Follikellumen. Zusammenbau zu TG und T3 bzw. T4 (TG-J). Wiederaufnahme in die Follikelepithelzelle bei Bedarf. Fusion mit Lysosomen zur Trennung von TG und T3 bzw. T4. Freisetzung der Hormone in die Blutbahn und erneute Bereitstellung von TG.

Gesteuert wird die Sekretion über den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis (Moll K & Moll M, 2003).

1.2 Hyperthyreose

Werden bei nicht mehr funktionierender Regulation zu viele Schilddrüsenhormone gebildet und in die Blutbahn sezerniert, kommt es zur Hyperthyreose. Je nach Schweregrad wird unterschieden in:

1. Latente (subklinische) Hyperthyreose: TSH erniedrigt, freies T3 (fT3) und freies T4 (fT4) noch normal. Manifeste Hyperthyreose: fT3 und fT4 erhöht, klinische Symptome zumeist vorhanden
2. Thyreotoxische Krise: lebensbedrohliche Ausprägung der Symptome

Die häufigsten Symptome sind Hypermetabolismus mit Gewichtsverlust, Schweißneigung und Wärmeintoleranz. Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und Palpitationen sind Zeichen einer erhöhten Katecholaminempfindlichkeit. Es finden

sich auch Diarrhoen, Haarausfall, Myopathien und feinschlägiger Fingertremor. Psychische Symptome sind z.B. Unruhe und Nervosität, aber auch Psychosen, Adynamie, Müdigkeit und Depression.

Die Hauptursachen der Hyperthyreose sind die funktionelle Schilddrüsenautonomie und die Immunhyperthyreose Typ Basedow, die in dieser Arbeit behandelt wurden und nachfolgend vorgestellt werden sollen.

1.2.1 Funktionelle Schilddrüsenautonomie

Die funktionelle Schilddrüsenautonomie ist definiert als die metabolische Aktivität, die unabhängig von der übergeordneten TSH-Regulation besteht. Kann sie nicht durch Suppression des gesunden Schilddrüsengewebes kompensiert werden, resultiert eine pathologisch gesteigerte Schilddrüsenhormonproduktion, die den physiologischen Bedarf übersteigt.

In jeder gesunden Schilddrüse existieren kleine autonome Areale, die als physiologisch basale Autonomie bezeichnet werden (Schicha & Schober, 1997; Herold, 2009 b). Ein andauernder Wachstumsstimulus (z.B. bei Iodmangel) kann die Vermehrung der autonomen Zellmasse fördern. Auf diese Weise entsteht eine fakultative Autonomie, die z.B. durch eine hohe exogene Iodzufuhr (z.B. Einnahme von Amiodaron, Kontrastmitteluntersuchungen) klinisch manifest werden kann (Herold, 2009 b). Bei der funktionellen Autonomie handelt es sich um die klinisch manifeste Form der Autonomie.

Die Hauptursache der funktionellen Autonomie ist endemischer Iodmangel. Der tägliche Iodbedarf liegt bei ca. 200 µg/Tag. Ein Iodmangel wird definiert als eine tägliche Iodid-Ausscheidung von weniger als 100 µg Iodid/g Kreatinin im Urin (Herold, 2009 a).

Der Iodmangel führt zu einer Hyperplasie und -trophie der Thyreozyten mit diffuser Schilddrüsenvergrößerung einerseits und Durchblutungsstörungen und regressiven Veränderungen mit Bildung von Zysten und Knoten andererseits (Schicha & Schober, 1997). Innerhalb dieser Knoten kann es, oft erst nach vielen Jahren, zur Bildung einer Autonomie kommen (Schicha & Schober, 1997).

Die Schilddrüsenautonomien werden entsprechend nach der Verteilung der autonomen Zellen bei Vorliegen von singulären oder multiplen Knoten in unifokale

und multifokale Autonomien eingeteilt. Beide Formen machen insgesamt mehr als 75% der Autonomien aus. Finden sich mikronoduläre Veränderungen diffus verteilt über die gesamte Schilddrüse, werden diese als disseminierte Autonomie bezeichnet (ca. 20%). Sowohl Autonomieprävalenz als auch der Schweregrad der Autonomien steigen mit dem Patientenalter, dem Ausmaß der Schilddrüsenvergrößerung und dem zunehmenden knotigen Umbau. „Bei Patienten ohne wesentliche Struma ist dagegen die Häufigkeit einer relevanten Autonomie vernachlässigbar gering“ (Bähre M, 1997). Die Klinik der Schilddrüsenautonomie resultiert aus der Wirkung der Hormone.

Definitiv behandelt werden kann die funktionelle Autonomie entweder mit einer Radioiodtherapie oder operativ; bis zur definitiven Therapiemaßnahme wird intermittierend medikamentös (thyreostatisch) behandelt.

1.2.2 Immunhyperthyreose Typ Morbus Basedow

Bei der Immunhyperthyreose (Typ Morbus Basedow) handelt es sich um eine Multisystemerkrankung autoimmuner Genese. Sie geht einher mit einer Hyperthyreose, einer diffusen Struma sowie extrathyreoidal mit einer Ophthalmopathie und einer Dermopathie.

Bei der Immunhyperthyreose bilden intrathyreoidale B-Zellen Autoantikörper, die sich an den TSH-Rezeptor binden und die Schilddrüsenzellen unkontrolliert stimulieren. Aus dieser Stimulation resultiert die Hyperthyreose. Neben funktionell stimulierenden Antikörpern gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) wurden TRAK ohne stimulierende Aktivität und sogar mit blockierenden Eigenschaften am Rezeptor nachgewiesen (Herold, 2009 b). Ein vermehrtes Auftreten der Immunhyperthyreose konnte bei Trägern des Gewebsantigens HLA-D3 beobachtet werden (Pfannenstiel P et al., 1999 c; Herold, 2009 b).

Die Immunhyperthyreose tritt häufig mit der sogenannten „Merseburger Trias“ mit Hyperthyreose, Struma und Exophthalmus auf. Im Vordergrund stehen Symptome der Hyperthyreose, wie sie auch bei der funktionellen Autonomie zu finden sind. Begleitend, aber auch unabhängig von der Schilddrüsenbeteiligung, kommt es in etwa 50% der Fälle zu einer endokrinen Orbitopathie, da sich TSH-Rezeptoren neben der Schilddrüse auch im Orbitagewebe befinden. Es kommt zu einer Infiltration mit autoreaktiven T-Lymphozyten, Fibroblastenproliferation mit

Kollagenvermehrung und Einlagerung von Glukosaminoglykanen in das periorbitale Gewebe und die äußeren Augenmuskeln.

Die Folge sind Exophthalmus und Bewegungseinschränkung des Bulbus mit Sehstörungen (Herold, 2009 b).

1.2.2.1 Klinische Unterscheidung der beiden Hyperthyreoseformen

Die klinische Abgrenzung von funktioneller Autonomie und Immunhyperthyreose ist durch folgende Kennzeichen geprägt:

	Funktionelle Autonomie	Immunhyperthyreose
Klinische Kennzeichen:	Nodöse Struma	Diffuse Struma
	Höheres Lebensalter	Alle Altersgruppen
	Keine Augenbeteiligung	Endokrine Orbitopathie
	Keine Antikörper	TSH-R-AK, TPO-AK
Sonographie:	Knotige Veränderungen	z. T. Echoarmut
Dopplersonographie:	Normale Vaskularisation	Hypervaskularisation
Szintigraphie:	Fokale Mehrspeicherungen	Homogene, intensive Speicherung
Histologie:	Abgekapselter Knoten mit kubischem Epithel und kolloidarmen Follikeln	Diffuse Hyperplasie der Follikel mit kubischem Epithel, wenig Kolloid & Resorptionsvakuolen

Tabelle 1: Gegenüberstellung von Immunhyperthyreose und funktioneller Autonomie modifiziert nach Pfannenstiel P, 1999

Die klinischen Symptome der Hyperthyreose korrelieren nicht zwingend mit der Höhe der Hormonkonzentration.

1.2.3 Diagnostik der Hyperthyreose

Anamnestisch sind bei Verdacht auf eine hyperthyreote Stoffwechselerkrankung allgemeine und schilddrüsenpezifische Symptome zu erfassen. Von Bedeutung sind auch direkte oder indirekte Zeichen einer Vergrößerung der Schilddrüse wie z.B. sichtbare Struma, Abneigung gegen zu enge Hemdkragen, Schluckbeschwerden oder Fremdkörpergefühl. Wegen des familiär gehäuft auftretens von Jodmangelstrumen und Immunthyreopathien ist die Familienanamnese von Bedeutung.

Hinweisend auf eine endokrine Orbitopathie sind z.B. Doppelbilder, eine erhöhte Lichtempfindlichkeit, Visusverschlechterung und ein Druckgefühl hinter den Augen.

Rauchen wird neben den bekannten Schädigungen (z.B. Arteriosklerose, Bronchialkarzinom) eine strumigene Wirkung zugeschrieben (Bertelsen et al., 1994) und somit sollte in der allgemeinen Anamnese gezielt danach gefragt werden.

Wegen der notwendigen diagnostischen Maßnahmen muss eine Beeinflussung durch schilddrüsenwirksame Medikamente erfragt werden. Bei nachgewiesener Hyperthyreose gilt bis zur Durchführung der definitiven Therapiemaßnahme strikte Iodkarenz (starke Iodexposition fördert die Hyperthyreose).

Die körperliche Untersuchung erfasst eine Struma (Größeneinteilung nach AWMF und WHO) und mögliche Stenosegeräusche über den Halsgefäßen (Renz-Polster H et al., 2006).

Labordiagnostisch werden die Radioimmunoassays fT3, fT4, TSH, TRAK und bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Immunhyperthyreose zusätzlich noch TPO-AK bestimmt.

1.2.3.1 Radioimmunoassay (RIA)

Der Radioimmunoassay ist eine Methode zur Bestimmung von Enzymen, Hormonen, Tumor-, Infektionsantigenen, Arzneimitteln und DNA in Blut, Speichel, Urin und anderen Körperflüssigkeiten. Er gehört zu den immunologischen Bindungsmethoden mit markierten Reaktionspartnern. Die Art der Markierung (in diesem Fall radioaktiv - markiertes Antigen) gibt der Methode den Namen: Radioimmunoassay. Voraussetzung für den RIA ist die Existenz von Antikörpern gegen das zu bestimmende Substrat.

Bei der Durchführung werden einer Plasmaprobe mit unbekannter Antigenmenge spezifische Antikörper und eine definierte Menge radioaktiv markiertes Antigen (Tracer) zugesetzt. Das Antigen der Probe und der Tracer konkurrieren konzentrationsabhängig um einen Bindungsplatz am Antikörper. Je höher der Antigengehalt der Probe ist, desto geringer ist der Anteil des gebundenen, radioaktiv markierten Antigens. Aus dieser Proportionalität lässt sich mit Hilfe von Eichkurven die Antigenkonzentration der Probe bestimmen. In der Schilddrüsendiagnostik werden Tracer verwendet, die mit ^{125}I markiert wurden.

1.2.3.2 Wertigkeit der Laborparameter

Das basale TSH ist der empfindlichste Parameter zur Bestimmung der Schilddrüsenfunktion. Es kann selbst dann schon eine Funktionsstörung anzeigen, wenn die peripheren Schilddrüsenhormone (fT3 und fT4) im Normbereich sind. Dies ist der Fall bei der latenten Hyperthyreose, wo bei eingeschränkter Sekretionsfähigkeit der Schilddrüse das TSH ansteigt und durch den erhöhten TSH-Stimulus die Gesamtfreisetzung der Hormone, trotz vorhandener Organstörung, noch im Normbereich liegt. Auch Störungen in Hypophyse und Hypothalamus beeinflussen den TSH-Wert. Diese sekundären und tertiären Schilddrüsenstörungen sind vergleichsweise selten.

1.2.3.3 Bildgebende Verfahren

Die Sonographie wird angewendet zur Größenbestimmung und Lokalisationsdiagnostik.

Von hoher Wertigkeit ist die Szintigraphie. Sie wird verwendet zur Darstellung des globalen und regionalen Funktionszustands des Schilddrüsenparenchyms. Eine aktuelle TSH-Inkretion sowie eine mögliche Jodkontamination sind zu berücksichtigen.

1.2.4 Therapie der Hyperthyreose

Zur Therapie der funktionellen Autonomie und der Immunnyperthyreose stehen neben der medikamentösen Therapie operative Verfahren sowie die Radioiodtherapie zur Verfügung.

1.2.4.1 Radioiodtherapie

Die Radioiodtherapie nutzt die Eigenschaft der Thyreozyten, radioaktiv markiertes Iod aufzunehmen und im Rahmen der Hormonsynthese zu verstoffwechseln. Dabei wird radioaktives ^{131}I (^{131}I) oral appliziert, im Magen-Darm-Trakt resorbiert und anschließend in die Schilddrüse aufgenommen. ^{131}I ist ein kombinierter Gamma- und Betastrahler. Die Betakomponente hat dabei im Gewebe eine geringe Reichweite von wenigen Millimetern, in der die Energie deponiert wird. Die Schilddrüse erhält daher eine hohe Strahlendosis und es wird eine selektive Organbestrahlung erzielt. Gammastrahlung ist eine elektromagnetische Strahlung, die während eines radioaktiven Zerfalls, z. B. bei einem Betazerfall, emittiert wird, ohne die Eigenschaften des Elementes zu verändern. Sie hat eine höhere Reichweite als die Betakomponente und wird vor allem weniger im Gewebe abgeschwächt, weswegen sie mit einer Gammakamera außerhalb des Patienten registriert werden kann und Aktivitätsaufnahme und effektive HWZ gemessen werden können. Bevorzugt verwendet wird ^{131}I , weil es selektiv in der Schilddrüse anreichert und sowohl Beta- als auch Gammastrahlen emittiert. Verabreicht wird das radioaktive Iodid intravenös oder oral in Form einer Kapsel oder flüssig mit Resorption über den Darm. Für die orale Gabe sollten die Patienten vor Gabe min. 4 h nüchtern sein. Das Iodid reichert sich über den Iodstoffwechsel in metabolisch aktivem Schilddrüsengewebe an. In Deutschland wird die Therapiedosis in der Regel individuell für jeden Patienten in Abhängigkeit von Zielvolumen, HWZ, Uptake und Aktivität berechnet. Dazu wird vor der Radioiodtherapie ein Radioiodtest mit Gammastrahlen in diagnostischer Aktivität durchgeführt und die individuelle optimale Aktivität mit der nachfolgenden Marinelli-Formel berechnet:

$$\text{Aktivität [MBq]} = \frac{\text{Dosis [Gy]} \times \text{Herdvolumen [ml]}}{\text{maximaler Uptake [\%]} \times \text{HWZ}_{\text{effektiv}}} \times K$$

Hierbei ist die Aktivität, die zu applizierende Menge ^{131}I in [MBq]. Die Dosis entspricht der angestrebten Herd- / Zieldosis in [Gy]. Das Herdvolumen in ml entspricht entweder dem gesamten Schilddrüsengewebe (z.B. bei der Immunhyperthyreose) oder eines autonomen Adenoms, das bestrahlt werden soll. Der maximale Uptake und die effektive HWZ werden im Radioiodtest gemessen. Die Größe der Konstante K beträgt 25.

Die Radioiodtherapie gehört zu den Therapien, bei denen offene Radionuklide Anwendung finden. Entsprechend der Strahlenschutzverordnung müssen Patienten in Deutschland, die mit reinen Betastrahlern behandelt werden, mindestens 48 Stunden stationär aufgenommen werden. Patienten, die gamma- und betastrahlende Nuklide erhalten, müssen darüber hinaus so lange auf einer nuklearmedizinischen Station verbleiben, bis ein Dosisleistungsgrenzwert von 3,5 μSv in 2 m Abstand unterschritten wird (Strahlenschutzverordnung, Stand 21.07.2001). Bei Patienten mit funktioneller, nicht disseminierter Autonomie sollte die Radioiodtherapie unter Suppressionsbedingungen durchgeführt werden, da so erreicht wird, dass nur die nicht-supprimierten autonomen Schilddrüsenfollikel das radioaktive Iodid aufnehmen und das gesunde Schilddrüsengewebe geschont wird. In vielen Fällen lässt sich so eine posttherapeutische Hypothyreose vermeiden. Bei Patienten mit einer Immunhyperthyreose Typ M. Basedow mit mikronodulären Veränderungen des Schilddrüsenparenchyms werden zumeist ablative Therapiekonzepte verfolgt und eine Suppression ist meistens erforderlich. Ziel der Radioiodtherapie ist die Beseitigung der Hyperthyreose, der Autonomie sowie eine Volumenreduktion einer möglichen Struma. Die RIT ist indiziert bei manifester Hyperthyreose bei Autonomie und Immunhyperthyreose Typ M. Basedow, bei latenter Hyperthyreose bei einer Autonomie, bei Struma mit oder ohne funktionelle Autonomie und bei Rezidivstruma mit und ohne Autonomie. Aber auch bei erhöhtem Op-Risiko, progredienter endokriner Orbitopathie sowie auf Wunsch des Patienten ist die RIT durchzuführen. Der Therapieeffekt baut sich langsam auf und ist in der Regel nach 2-3 Monaten zu erwarten. In 90% der Fälle kommt es bei Therapiekonzepten mit optimierter, berechneter Applikationsmenge zu einer Beseitigung der Autonomie. Volumenreduktion bei autonomer Struma und Struma von 30 – 50% sind möglich.

Gemäß Leitlinie zur Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 4, Dietlein M et al., 2007) sind folgende Nebenwirkungen möglich:

- Hypothyreose (bei ablativem Konzept berücksichtigt),
- Strahlenthyreoiditis (selten),
- Chronische Entzündungen der Speicheldrüsen
- Immunthyreopathie nach RIT einer funktionellen Autonomie bei etwa 1% der Behandlungen (Dietlein M et al.; 2007 a). Nur selten geht die Immunthyreopathie mit einer endokrinen Orbitopathie einher. Erhöhte

Inzidenz einer Immunthyreopathie bei prätherapeutisch erhöhten TPO-Antikörpern.

- Erstmanifestation oder Progredienz der endokrinen Orbitopathie in 5% (mit Glukokortikoiden) bis 15% (ohne Glukokortikoide) (Dietlein M et al., 2007 a).

Eine regelmäßige Nachsorge nach Radioiodtherapie ist notwendig, um eine Hypothyreose oder Rezidivhyperthyreose zu erkennen.

1.2.4.2 Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Therapie der Hyperthyreose stehen Thioharnstoffderivate (Thiamazol und Carbimazol) sowie Natriumperchlorat zur Verfügung. Thioharnstoffderivate werden wegen ihres schnelleren Wirkeintritts von ca. 6-8 Tagen gegenüber 2-8 Wochen bei Natriumperchlorat bevorzugt. Bei funktioneller Autonomie kommt die thyreostatische Therapie nur überbrückend zum Einsatz, um eine euthyreote Stoffwechsellage präoperativ oder vor Radiojodtherapie zu schaffen.

Bei der Immunhyperthyreose Typ M. Basedow wird die thyreostatische Therapie für ca. 1-2 Jahre unter regelmäßigen Blutbild- und Leberwertkontrollen durchgeführt bevor ein Auslassversuch unternommen wird, da sie sich spontan zurückbilden kann. In weniger als 50% der Fälle kommt es allerdings zu einem Hyperthyreoserezidiv oder –persistenz und eine definitive Therapie (operativ oder nuklearmedizinisch) wird notwendig (Mann K, Hörmann R, 1998; Renz-Polster H et al., 2006).

1.2.4.3 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie ist indiziert bei großen Strumen mit lokalen Komplikationen, Malignitätsverdacht, Wunsch des Patienten, Versagen der konservativen Therapie, Schwangerschaft und progressivem Exophthalmus.

1.3 Ziel der Arbeit

Die Immunhyperthyreose (Typ Morbus Basedow) und die funktionelle Schilddrüsenautonomie sind Erkrankungen (Herold, 2009 b), die mittels Radioiodtherapie behandelt werden können. Es ist seit längerem bekannt, dass sich nach Behandlung einer funktionellen Autonomie mit einer Radioiodtherapie ohne prätherapeutisch vorhandene Immunhyperthyreose ein M. Basedow entwickeln kann. Die Anzahl der aufgetretenen Fälle ist höher, als nach der Zufallswahrscheinlichkeit zu erwarten wäre (Pilgrim und Bähre, 1993; Meller J et al., 2006; Schmidt M et al., 2006; Dietlein et. al., 2007). Mittlerweile wurde belegt, dass es sich dabei nicht um primär nicht erkannte Immunhyperthyreosen handelt, sondern ein kausaler Zusammenhang zwischen Radioiodtherapie und Induktion des M. Basedow besteht (Dunkelmann S et al., 2004; Meller J et al., 2006; Schmidt M et al., 2006). Daten über mögliche signifikante Risikofaktoren, die die Häufigkeit der Entwicklung eines M. Basedow nach Radioiodtherapie erhöhen, liegen jedoch nicht vor.

Ziel dieser Arbeit ist, einerseits zu evaluieren, wie häufig in einem großen Patientenkollektiv von 854 Patienten, die wegen einer funktionellen Schilddrüsenautonomie mittels einer Radioiodtherapie behandelt wurden nach Radioiodtherapie eine Immunhyperthyreose aufgetreten ist. Des Weiteren soll die vorliegende Doktorarbeit untersuchen, ob es prädiktive Faktoren gibt, die das Risiko der Entwicklung einer Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie bei primär funktioneller Autonomie signifikant erhöhen. Hierzu werden die Parameter Rauchen, Allergien und Autoimmunerkrankungen sowie Laborparameter, durchgeführte Schilddrüsenultraschalluntersuchungen und Szintigramme vor und nach Radioiodtherapie sowie die Parameter der Radioiodtherapien als mögliche Einflussfaktoren untersucht.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

In diese retrospektiv durchgeführte Studie wurden Patienten mit fokaler, multifokaler und disseminierter Schilddrüsenautonomie und prätherapeutischem Ausschluss eines TRAK-positiven M. Basedows, die in dem Zeitraum 2000 – 2005 in der Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin (bis 04/2004: danach Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin) mit einer Radioiodtherapie behandelt wurden, eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren ein positiver TRAK-Wert vor der ersten Radioiodtherapie und das Fehlen einer vollständigen Abschlussuntersuchung 6 Monate nach Radioiodtherapie. Patienten, bei denen die funktionelle Autonomie mit einer Radioiodtherapie nicht vollständig beseitigt werden konnte und die dadurch eine weitere Radioiodtherapie benötigten, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Datenerhebung:

Anhand der Anamnesebögen und der Arztbriefe wurden bei Erstdiagnose und bei der Abschlussuntersuchung folgende allgemeine Daten erhoben:

- Alter bei Erstdiagnose in Jahren
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Diagnose (fokale-, multifokale- oder disseminierte Autonomie)
- Allergien
- Autoimmunerkrankungen
- Nikotinabusus (mit Mengenangabe, soweit vorhanden)

Folgende schilddrüsenspezifische Informationen wurden erfasst:

- Augenbeteiligung (Hinweise auf endokrine Orbitopathie, vor und nach Therapie)
- schilddrüsenspezifische Medikamenteneinnahme vor und nach Therapie (Tagesdosis). Bei der Medikamenteneinnahme wurde die Dosis pro Tag von L-Thyroxin in Mikrogramm und die Thyreostatika in Milligramm angegeben. Die Einnahmemenge von Carbimazol wurde auf die

entsprechende Menge Thiamazol umgerechnet, dabei entsprechen 10 mg Carbimazol = 6,25 mg Thiamazol.

2.2 Laborwerte

Die Laboruntersuchungen erfolgten im Labor der Klinik.

Es wurden die Laborwerte vor der Therapie sowie bei der Abschlussuntersuchung 6 Monate nach Radioiodtherapie erhoben.

Die Schilddrüsenparameter fT3, fT4, TSH, TRAK und Anti-TPO wurden mittels Radioimmunoassay bestimmt.

2.2.1 Bestimmung der Schilddrüsenparameter

Parameter	RIA-Name	Firma	Material	Referenzbereich
fT3	RIA-gnost®fT3	CIS	Serum	2 - 4,25 pg/ml
fT4	RIA-gnost®fT4	CIS	Serum	7 – 19 pg/ml
TSH	DYNOfest®TSH	BRAHMS	Serum	0,3 – 4 mU/l
Anti-TPO	DYNOfest®anti-TPO	BRAHMS	Serum	Positiv: > 60 U/ml
TRAK	TRAK-Assay®	BRAHMS	Serum	Bis 2001: < 9 U/l Ab 2001:< 1 mU/l

Tabelle 2: Bezeichnung der verwendeten Radioimmunoassays

Ab dem Jahr 2001 wurde ein veränderter RIA TRAK- Assay® der Firma Brahms zur Bestimmung der TRAK-Werte verwendet. Damit änderte sich der Referenzbereich. Die Referenzbereiche wurden durch Umrechnung vergleichbar gemacht.

2.3 Sonographie und Szintigraphie

2.3.1 Sonographie

Die Sonographie der Schilddrüse erfolgte mit 5-7,5 MHz Linear- und Sektorschallköpfen eines Ultraschallgerätes der Firma Picker. Die Untersuchung fand am liegenden Patienten mit rekliniertem Kopf statt.

Die Schilddrüse wurde vor der Radioiodtherapie und im Rahmen der Abschlussuntersuchung geschallt. Es wurden die Binnenstruktur des Schilddrüsenparenchyms und Schilddrüsenknoten hinsichtlich der Echogenität, Homogenität und des Volumens beschrieben. Als echonormal wurde die physiologische Gewebestruktur der gesunden Schilddrüse angesehen.

Echoarm bewertet wurden mikrofollikuläre Strukturen mit schwachen, feinen und locker angeordneten Echos. Makrofollikuläre Strukturen stellten sich echoreich dar.

Das Volumen der Schilddrüse wurde mit folgender Formel berechnet:

$$V_{(ml)} = \text{Länge}_{(cm)} \times \text{Breite}_{(cm)} \times \text{Tiefe}_{(cm)} \times 0,479_{(\text{Korrekturfaktor})}$$

Die Volumina beider Schilddrüsenlappen wurden addiert.

2.3.2 Szintigraphie

73% der vor Radioiodtherapie angefertigten Szintigramme wurden hier im Hause durchgeführt. Bei auswärtigen Szintigrammen lagen entweder Befunde vor oder sie wurden konsiliarisch nachbefundet. Nach Radioiodtherapie betrug die Prozentzahl auswärtig durchgeführter Szintigramme < 1%.

Alle Patienten wurden vor der Radioiodtherapie und 6 Monate danach mit 37 MBq ^{99m}Tc -Pertechnetat untersucht.

Zu Beginn wurde eine Vormessung / Kalibrierung der vollen Spritze über 15 sec. im Aktivimeter und für 30 sec. mit der Gammakamera unter Abstandswahrung durchgeführt. Dann erfolgte die zügige Injektion des Tracers i.v. und anschließend eine erneute Messung der nun leeren Spritze mit der Gammakamera über 15 sec. zur Ermittlung der tatsächlich injizierten Aktivität (Spritzenrückmessung). Die Untersuchung wurde mit dem CX 250 Compact Kollimator der Firma PICKER durchgeführt. Bei dem Kollimator handelt es sich um einen ultrafine,

hochauflösenden, low energy Kollimator. Es wurde eine 256 x 256- Matrix verwendet sowie ein Zoom von 2,1.

5 Minuten nach Injektion wurden die Patienten gelagert (reklinierter Kopf, Schilddrüse mittig eingestellt). Die Aufnahmezeit betrug 10 Minuten.

Der Uptake wurde mittels eines standardisierten Computerprogramms berechnet.

Zum Erreichen von Suppressionsbedingungen wurden insgesamt 71 Patienten mit L-Thyroxin behandelt. Die Dosierung war 12,5 µg/d bis 150 µg/d. Die Einnahme erfolgte überwiegend über 2 – 4 Wochen, beginnend z.B. mit 50 µg/d oder 100 µg/d für die erste Hälfte der Einnahmezeit sowie der doppelten Dosierung in der zweiten Hälfte. Bei 71 Patienten wurde eine Suppressionsszintigraphie durchgeführt. In der Kontrollgruppe waren 64 der 71 Patienten. Die übrigen 7 Patienten befanden sich in der Untersuchungsgruppe. Hinsichtlich der Dosierung gab es keine Unterschiede.

2.4 Radioiodtest und -therapie

Die Radioiodtherapie wurde mit dem Radionuklid ^{131}I durchgeführt.

Es wurde das Therapiekonzept der berechneten, optimalen Dosis verfolgt, d.h. zunächst wurde ein Radioiodtest mit oraler Gabe einer diagnostischen Testkapsel durchgeführt. Anhand dieser Daten konnte eine optimale Therapiedosis individuell berechnet werden.

Zur Ermittlung der Radioiodkinetik im Radioiodtest wurde eine Testkapsel ^{131}I im Aktivimeter der Kamera vorgemessen und in Höhe von 5 MBq oral verabreicht. Die Patienten waren mindestens 4 h vor und 2 h nach Applikation nüchtern. Die Messung der Aktivität erfolgte nach 2 h und 24 h und ggfs. nach 48 h. Die Messung wurde an einer 2000 XP HEUHR-Kamera durchgeführt mit folgenden Parametern: Zoom von 2,66, 128 x 128-Matrix, Aufnahmezeit 4 Minuten.

Mit einem spezifischen Computerprogramm wurde der maximale Ioduptake anhand der Messungen und folgender Formel ermittelt:

$$\text{Radioioduptake (\%)} = \frac{\text{Aktivität in der Schilddrüse}}{\text{Applizierte Aktivität}} * 100\%$$

Die Halbwertszeit konnte durch Exploration mehrerer Messpunkte abgeschätzt werden. Die erforderliche Radioaktivitätsmenge (in MBq) wurde mit der Marinelli-Formel berechnet. → siehe Einleitung: 1.2.4.1 Radioiodtherapie

Die angestrebte Herddosis für die fokale Autonomie betrug 400 Gy. Die angestrebte Organdosis für die multifokale Autonomie 150 Gy und für die disseminierte Autonomie 150 Gy.

Die Radioiodtherapie wurde wie der Radioiodtest durchgeführt, allerdings mit der angestrebten berechneten Therapieaktivität. Die Patienten verblieben bis zum Unterschreiten des gesetzlich geforderten Grenzwerts von $\leq 3,5$ mSv/h in 2 m Abstand (= 250 MBq ^{131}I Restaktivität), zumindest jedoch für 48 h auf der nuklearmedizinischen Station. Am Entlassungstag wurde eine posttherapeutische Messung an der Gammakamera durchgeführt. Die Aufnahmezeit betrug jeweils 2 Minuten.

Anhand der gemessenen Werte wurden applizierte Herddosis, Halbwertszeit und Uptake mit oben genannten Formeln berechnet.

2.5. Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte mit Windows Microsoft Excel 2007. Die Auswertung wurde von der Doktorandin mit SPSS 15.0 durchgeführt.

2.5.1 Datenerfassung

Der festgelegte Untersuchungszeitraum umfasste die Jahre 2000 – 2005. Der Auswertungszeitraum war 2006 - 2011.

Es wurden qualitative Merkmale erhoben und Nominalskalen zugeordnet, d.h. dass die verschiedenen Ausprägungen sich rein begrifflich unterschieden haben und sich in der Codierung keine Rangfolge ergeben hat.

Dabei handelt es sich um die folgenden erhobenen Parameter:

- Erstdiagnose (fokal, multifokal, disseminierte Autonomie)
- Szintigraphiemuster (fokal, multifokal und homogen) vor und nach Therapie
- weitere Therapie (keine, Einnahme von Iodid empfohlen, Suppressions-szintigraphie durchgeführt, Suppressionsszintigraphie empfohlen- aber

nicht durchgeführt, sofortiges Absetzen von Thyreostatika, Einnahme von L-Thyroxin empfohlen.)

- Anzahl von Atopien (Keine, eine, zwei, drei und mehr als drei)
- Von uns gebildete Subgruppen der Atopien zur besseren Vergleichbarkeit (Keine, Kontaktallergien / Konservierungsstoffe / Kosmetika, Medikamente inclusive Kontrastmittel, Lebensmittel, andere oder keine Angabe)

Eine spezielle Form der Nominalskala sind Alternativmerkmale mit nur zwei Ausprägungen. In unserer Auswertung handelt es sich hierbei um folgende erhobene Merkmale:

- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Rauchen (ja oder nein)
- Autoimmunerkrankungen (vorhanden oder nicht)
- Atopien (vorhanden oder nicht)
- Postradiogene Immunhyperthyreose (ja oder nein)
- Sonographische Echogenität (echoarm oder echonormal)
- Sonographieparenchymsbeschaffenheit (homogen oder inhomogen)
- Hinweise auf endokrine Orbitopathie (ja oder nein) vor und nach Radioiodtherapie
- Ort der Szintigraphieaufnahmen (Klinik für Strahlentherapie bzw. Radiologie und Nuklearmedizin der Universität zu Lübeck oder Fremdaufnahmen)

Die von uns erhobenen metrisch skalierten (quantitativen) Merkmale wurden als Verhältnisskala aufgetragen. Hierbei handelte es sich um:

- das Alter bei Erstdiagnose in Jahren
- die Medikation vor und nach Therapie in Mikrogramm (L-Thyroxin) bzw. Milligramm (Thyreostatika)
- alle erhobenen Laborwerte (Referenzbereiche s.o.)
- den TcTu-Uptake der Szintigraphie vor und nach Therapie
- das gemessene Schilddrüsenvolumen
- die Parameter der Radioiodtherapie: Herddosis, HWZ und Uptake in Test und Therapie

2.5.2 Statistik

Die Werte wurden durch nicht-parametrische Tests ausgewertet. Ein p-Wert < 0,05 galt als signifikant.

Die qualitativen Merkmale wurden mit dem Fishers-Exact-Test (Synonym: exakter Chi-Quadrat-Test) ausgewertet, wobei die Vergleichskonstante immer das Merkmal „Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie ja oder nein“ war und die anderen Merkmale damit verglichen wurden. Der Fisher-Exact-Test wurde verwendet, weil die Untersuchungsgruppe deutlich kleiner war als die Kontrollgruppe und somit die erwarteten Häufigkeiten gering waren und der Test die Asymptotische Signifikanz zuverlässig berechnet.

Um die metrisch skalierten Merkmale zu beschreiben und vergleichbar zu machen wurden Lagemaße statistisch ermittelt. Bestimmt wurden der Median mit Standardabweichung, die Quartilen sowie der Minimal- und Maximalwert als Darstellung der Streuung der Werte.

3. Ergebnisse

Von 1279 möglichen Patientenakten erfüllten 854 die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen.

Der Anteil der Patienten, die im Krankheitsverlauf eine Immunhyperthyreose entwickelten betrug 4,8% (n= 41).

3.1 Allgemeine Daten

Die Patienten waren im Median 66 Jahre alt (SD: 11,8 Jahre, Range 23-91 Jahre). Dabei lag der Median der Kontrollgruppe 6 Jahre höher als der Median der Untersuchungsgruppe. Das Patientenalter zwischen den Gruppen war signifikant unterschiedlich ($p = 0,02$).

Insgesamt 79,9% unserer Patienten waren weiblich (n = 683) und 20,1% männlich (n=171). In der Kontrollgruppe betrug der Anteil weiblich / männlich 79,6% / 20,4% und in der Untersuchungsgruppe 87,8% zu 12,2%. Die Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,199$).

Alter	Gesamt	Kontrolle	Untersuchung
N =	854	813	41
Median	66 Jahre	66 Jahre	60 Jahre
Standardabweichung	11,8 Jahre	12 Jahre	12,5 Jahre
25. Perzentile	58 Jahre	58 Jahre	48,5 Jahre
75. Perzentile	74 Jahre	74 Jahre	67,5 Jahre
Minimum	23 Jahre	23 Jahre	28 Jahre
Maximum	91 Jahre	91 Jahre	82 Jahre
p-Wert:		0,02	

Tabelle 3: Altersverteilung der gesamten Gruppe sowie der Untergruppen

Geschlecht	Alle		Kontrolle		Untersuchung	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Männlich	171	20	166	20,4	5	12,2
Weiblich	683	80	647	79,6	36	87,8
Gesamt	854	100	813	100	41	100
p-Wert	---		0,235			

Tabelle 4: Geschlechterverteilung in der Gesamtgruppe und den Untergruppen

Die Erstdiagnosen wurden bei Aufnahme nach klinischen, laborchemischen und szintigraphischen Kriterien gestellt. Dabei wurde nach Zusammenschau aller Kriterien bei 196 Patienten (22,9%) eine fokale Autonomie, bei 601 (70,4%) eine multifokale Autonomie und bei 57 Patienten (7,5%) eine disseminierte Autonomie diagnostiziert.

Die multifokale Autonomie war somit in beiden Gruppen die häufigste Erstdiagnose. 69,4% der Patienten in der Kontrollgruppe (n = 564) und 90,3% (n = 37) der Patienten in der Untersuchungsgruppe wurden wegen einer multifokalen Autonomie behandelt. Am zweithäufigsten war die fokale Autonomie mit 23,7% (n = 193) bzw. 7,3% (n = 3). 6,9% (n = 56) der Patienten in der Kontrollgruppe und ein Patient in der Untersuchungsgruppe (2,4%) wurden wegen einer disseminierten Autonomie behandelt.

Die Verteilung der Erstdiagnosen in den beiden Gruppen war im Vergleich nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,107).

Erstdiagnose	alle		Kontrolle		Untersuchung	
Unifokale Autonomie	196	22,9%	193	23,7%	3	7,3 %
Multifokale Autonomie	601	70,4 %	564	69,4%	37	90,3%
Disseminierte Autonomie	57	6,7 %	56	6,9%	1	2,4 %
p-Wert			0,107			

Tabelle 5: Übersicht der Autonomieformen aller eingeschlossenen Patienten bei Erstdiagnose

3.2 Ergebnisse vor Radioiodtherapie

3.2.1 Anamneseerhebung der gesamten Gruppe

3.2.1.1 Allergiestatus

25,5 % aller Patienten (n= 218) gaben an, generell von Allergien betroffen zu sein. Davon litten 35,3% an Medikamenten- und Kontrastmittelallergien, was in beiden Gruppen der am häufigsten angegebenen Allergien entsprach (Kontrollgruppe: 34,8%, Untersuchungsgruppe: 41,2%). An zweiter Stelle standen in beiden Gruppen die Kontaktallergien (unter anderem Feder- und Tierhaarallergien) mit insgesamt 28,9% (Kontrollgruppe: 29,8%, Untersuchungsgruppe: 17,6%) gefolgt von Lebensmittelallergien mit 10,1% (Kontrollgruppe: 9,4%, Untersuchungsgruppe: 17,6%). 6,9% reagierten auf andere Allergene als die eben genannten, z.B. Photoallergien (Kontrollgruppe: 7,0%, Untersuchungsgruppe: 5,9%). Mehrfachnennungen waren möglich. 20,6% der Patienten machten keine Angaben von welcher Allergie sie betroffen seien (Kontrollgruppe: 29,4%, Untersuchungsgruppe: 23,5%).

Insgesamt 125 Patienten gaben an auf ein-, 43 auf zwei- und 16 auf drei Allergiegruppen zu reagieren (57,3%, 19,7% und 7,3%). In der Kontrollgruppe waren davon 114, 40 bzw. 14 Patienten. In der Untersuchungsgruppe waren elf der Patienten mit einer Allergie, drei Patienten mit zwei Allergien und zwei Patienten mit drei Allergien (5%, 1,4% und 0,9%). Von mehr als drei Allergien waren 12 Patienten betroffen (5,6%), die sich alle in der Kontrollgruppe fanden. 22 Patienten (10,1%), 21 in der Kontrollgruppe (9,6%) und einer in der Untersuchungsgruppe (0,5%), machten keine nähere Angabe zur Allergieanzahl. Für die Anzahl der Allergien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p = 0,111).

Allergen	Alle (n)	Kontrollgruppe (n)	Untersuchung (n)
Kontaktallergien	63	60	3
Medikamente / Kontrastmittel	77	70	7
Lebensmittel	22	19	3
Andere Allergien	15	14	1
Keine nähere Angabe	45	41	4
p-Wert	---	0,026	

Tabelle 6: Übersicht über die von den Patienten angegeben Allergien insgesamt und in den Subgruppen

Allergie Anzahl	Alle (n)	Kontrollgruppe (n)	Untersuchung (n)
keine Allergie	635	611	24
eine Allergie	125	114	11
zwei Allergien	43	40	3
drei Allergien	12	12	0
> als drei Allergien	22	21	1
p-Wert	---	0,111	

Tabelle 7: Übersicht über die Anzahl der angegebenen Allergien insgesamt und in den Subgruppen

Die insgesamt höhere Anzahl (n) erklärt sich durch die Mehrfachnennungen der Patienten, die von mehr als einer Allergie betroffen waren.

In der Kontrollgruppe war die Anzahl der Allergiker mit 24,7% (n=201) signifikant niedriger ($p=0,017$) als in der Untersuchungsgruppe mit einem Anteil von 41,5% (n=17).

3.2.1.2 Autoimmunerkrankungen

Im Aufnahmegespräch wurden neben Allergien auch Begleiterkrankungen autoimmuner Genese zur funktionellen Autonomie erfasst. 785 Patienten (93,1%) gaben an, an keiner Autoimmunerkrankung erkrankt zu sein. 41 Patienten (4,8%) waren schon einmal von einer Autoimmunerkrankung, jedoch keiner Immunhyperthyreose, betroffen. Die Autoimmunerkrankungen wurden nicht näher verifiziert. Es bestand kein signifikanter Unterschied für das Vorhandensein von Autoimmunerkrankungen.

3.2.1.3 Rauchen

22,2% der ausgewerteten Patienten waren Raucher. Der Zigarettenkonsum (z. B. pack years) wurde nicht einheitlich erfasst und konnte somit nicht näher ausgewertet werden.

77,8% waren dementsprechend Nichtraucher oder Ex-Raucher. 22,7% der Raucher waren männlich und 77,3% weiblich. Der prozentuale Anteil war in der Untersuchungsgruppe mit 39% (n=16 von 41) signifikant höher ($p=0,012$) als in der Kontrollgruppe mit 21,4 (n = 174 von 813). In der Kontrollgruppe waren 41 der Raucher männlich (23,6%) und 133 weiblich (76,4%). In der Untersuchungsgruppe waren mit 14 von 16 Patienten ebenfalls mehr weibliche Raucher (87,5%) und nur zwei männliche Raucher (12,5%).

3.2.1.4 Endokrine Orbitopathie

Die Patienten wurden bei Aufnahme- und Abschlussuntersuchung jeweils hinsichtlich einer möglichen Augenbeteiligung befragt und körperlich untersucht. Hierbei gaben 114 aller Patienten (13,3%) vor der Radioiodtherapie an, unter Auffälligkeiten, wie z.B. retrobulbärem Druckgefühl, verschwommenem Sehen, trockenen Augen oder Lidschwellung, zu leiden. Nach Radioiodtherapie sank diese Zahl auf 38 Patienten (4,5%). Es gab keinen signifikanten Unterschied dieser Merkmalsausprägung in den Untergruppen (p vor RIT = 0,235, p nach RIT = 0,364). Eine endokrine Orbitopathie wurde in keinem Fall nachgewiesen.

Merkmal	Ausgeprägt (n)	Ausgeprägt %	Nichtausgeprägt (n)	Nichtausgeprägt %	p-Wert
Allergien	218	25,0%	636	75,0%	0,026
Autoimmunerkrankungen	41	4,8%	813	95,2%	1,000
Rauchen	190	22,2%	664	77,8%	0,012
Augenbeteiligung vor / nach RIT	114 / 38	13,3% / 4,5%	770 / 814	86,7% / 95,5%	0,238 / 0,421

Tabelle 8: Ausprägung der Merkmale Rauchen, Allergien und Autoimmunerkrankungen sowie Zeichen einer Augenbeteiligung.

3.2.2 Bildgebende Verfahren vor Radioiodtherapie

3.2.2.1 Sonographie

Sonographisch erfasst wurden das Schilddrüsenvolumen sowie die Struktur des Schilddrüsenparenchyms. Im Median betrug das Schilddrüsenvolumen aller Untersuchungen 33,8 ml. In der Kontrollgruppe betrug der Median 36,1 ml und in der Untersuchungsgruppe 22,0 ml. Hierbei ergab sich keine Signifikanz (p = 0,962).

	Alle	Kontrollgruppe	Untersuchung
Anzahl (n) Gesamt	854	813	41
Median Volumen in ml	33,8	33,0	32,0
Standardabweichung	35,6	36,1	22,0
Spannweite in ml	1,6 - 579	1,6 – 579,0	11,0 – 127,0
p-Wert	---	0,962	

Tabelle 9: Übersicht über das vor RIT sonographisch gemessene Schilddrüsenvolumen

Das Schallreflexionsmuster des Schilddrüsenparenchyms zeigte sonographisch in insgesamt 653 der 854 Fälle ein echonormales Schilddrüsenparenchym vor Radioiodtherapie (76,5%) sowie in 200 Fällen ein echoarmes (23,5%) Gewebe. Die Konsistenz der Schilddrüse wurde in 768 von 854 Fällen als homogen (75,0%) und in 256 Fällen als inhomogen (25,0%) befundet. Bei drei Patienten wurde vor Radioiodtherapie keine Sonographie durchgeführt, sondern lediglich das Schilddrüsenvolumen angegeben. In der Kombination von Reflexionsstärke und Konsistenz wurde das Schilddrüsenparenchym in beiden Gruppen überwiegend als echonormal-homogen (Kontrollgruppe n = 451 / 55,5%, Untersuchungsgruppe n = 19 / 48,7%) bezeichnet. Bei der zweithäufigsten Kombination gab es Unterschiede in beiden Gruppen. Während in der Kontrollgruppe am zweithäufigsten die Kombination echonormal-inhomogen vor echoarm-homogen mit n = 174 bzw. n = 159 war, war es in der Untersuchungsgruppe umgekehrt mit Patienten mit echoarm-homogener Kombination vor echonormal-inhomogen (n = 7). Am seltensten wurde in beiden Gruppen das Schilddrüsenparenchym sonographisch als echoarm-inhomogen mit insgesamt 8 Patienten wovon 7 zur Kontrollgruppe gehörten, beschrieben. Der Vergleich von Kontrollgruppe und Untersuchungsgruppe hinsichtlich Reflexionsstärke und Konsistenz ergab keine signifikanten Unterschiede (p = 0,181 bzw. p = 0,704).

	homogen		inhomogen	
	Kontrolle	Untersuchung	Kontrolle	Untersuchung
echoarm	19,6% (n = 159)	30,8% (n = 12)	3,4% (n = 28)	2,6% (n = 1)
echonormal	55,5% (n = 451)	48,7% (n = 19)	21,4% (n = 174)	18,0% (n = 7)
Anzahl (n)	610	31	202	8
p-Wert Homogenität	0,704			
p-Wert Echogenität	0,181			

Tabelle 10: Kreuztabelle des sonographischen Verteilungsmusters mit Vergleich der beiden Gruppen vor Radioiodtherapie.

3.2.2.2 Szintigraphie

Der gemessene ^{99m}Tc -Uptake unter Suppressionsbedingungen betrug im Median 1,9% (Range 0,3 - 31,1%). Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe mit einem Median von 1,9% und der Untersuchungsgruppe mit einem Median von 1,7%.

Bei allen Patienten wurde vor Radioiodtherapie ein Szintigramm durchgeführt oder vorgelegt. Insgesamt 72,5% der Szintigramme vor Radioiodtherapie wurden in der Klinik für Strahlentherapie bzw. Radiologie und Nuklearmedizin der Universität zu Lübeck durchgeführt. 27,5% der Patienten brachten ein auswärtiges Szintigramm zur Erstuntersuchung mit. Bei vier dieser auswärtig durchgeführten Szintigramme fehlte der Technetium- ^{99m}Tc -Uptake.

Pertechnetat reicherte entsprechend der Erstdiagnose der Patienten insgesamt in 196 Fällen (23,1%) fokal im Schilddrüsenparenchym an. In 595 Fällen (70,2%) wurde das szintigraphische Muster als bi- und multifokal eingestuft und in 57 Fällen (6,7%) als homogen. In der Kontrollgruppe waren 193 der Patienten mit fokaler Anreicherung, 564 der Patienten mit multifokaler Anreicherung sowie 56 der Patienten mit homogener Anreicherung. Die übrigen Patienten waren in der Untersuchungsgruppe.

	Alle	Kontrollgruppe	Untersuchung
Anzahl (n) Gesamt	850	809	41
Median Uptake in %	1,9	1,9	1,7
Standardabweichung	2,1	2,2	1,6
Spannweite	0,3 – 31,1	0,3 – 31,1	0,5 - 9
p-Wert		0,329	

Tabelle 11: Vergleich des Technetium- ^{99m}Tc -Uptake von allen Patienten sowie der einzelnen Subgruppen

	Kontrolle	Untersuchung
	Vor RIT	Vor RIT
fokal	23,7% n = 193	7,3% n = 3
bi-/multifokal	69,4% n = 564	90,3% n = 37
homogen / dissiminiert	6,9% n = 56	2,4% n = 1
Anzahl (n)	813	41
p-Wert	Alle vor: 0,056	

Tabelle 12: Anreicherungsmuster in der Schilddrüsenszintigraphie vor RIT aufgeteilt nach Subgruppen.

3.2.3 Laborergebnisse vor Radioiodtherapie

Die Laborparameter wurden bei der Aufnahmeuntersuchung vor Radioiodtest und -therapie erstellt. 79% aller TSH-Werte waren zu diesem Zeitpunkt erniedrigt und auch innerhalb der beiden Gruppen war die Verteilung der Werte sehr ähnlich mit einem Median von 0,05 in der Kontroll- sowie 0,06 in der Untersuchungsgruppe. Die Werte der 25. Perzentile betrugen 0,02 in der Kontroll- bzw. 0,03 in der Untersuchungsgruppe und die Werte der 75. Perzentile waren mit 0,2 in beiden Gruppen identisch. Insgesamt 21% der TSH-Werte waren im Normbereich. fT3 war in insgesamt 42% (Kontrollgruppe 55%, Untersuchungsgruppe 40%) gering bis mäßiggradig erhöht mit einem Maximalwert von 9 pg/ml und ähnlicher Verteilung der Werte (→ siehe Anhang 1.). fT4 war in insgesamt 13% der Fälle erhöht (Kontrollgruppe 10%, Untersuchungsgruppe 15%). Die Thyreoid-Peroxidase-Antikörper wurden in 96% der Fälle erhoben. Dabei zeigten sich bis zur 90. Perzentile ausschließlich negative Werte (79,4 U/ml). Ab der 91. Perzentile (120,7 U/ml) waren die Werte positiv mit einem Maximalwert von 10350 U/ml, der sich in der Untersuchungsgruppe fand. Der Maximalwert in der Kontrollgruppe betrug 4850 U/ml. Innerhalb der Gruppen waren die Werte in der Untersuchungsgruppe in allen Perzentilen höher als in der Kontrollgruppe – z.B. betrug der Wert der 75. Perzentile in der Untersuchungsgruppe 157 U/ml und war positiv; in der Kontrollgruppe betrug der Wert 19 U/ml und war noch im Normbereich. Alle Werte der TSH-Rezeptor-Antikörper lagen unabhängig von der Gruppe vor Radioiodtherapie im Normbereich.

Neben den fT4-Werten mit einem $p = 0,006$ zeigten auch die TRAK- und die Anti-TPO-Werte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,000$ bei beiden Parametern) im Vergleich der Gruppen vor Therapie. Die übrigen Werte waren nicht signifikant unterschiedlich.

	fT3 (2 - 4,25 pg/ml)		fT4 (7- 19 pg/ml)		TSH (0,3- 4 mU/l)	
	Kontrolle	Untersuchung	Kontrolle	Untersuchung	Kontrolle	Untersuchung
Anzahl (n)	812	41	812	41	812	41
Median	4,1	4,1	13,0	15,0	0,05	0,06
SD	0,8	0,7	4,1	4,9	1,2	0,2
Min.	0,7	3,1	1,3	10,0	0,0	0,0
Max.	9,0	7,1	36,0	36,0	1,2	1,1
p-Wert	0,853		0,006		0,561	

	TRAK (< 1 mU/l)		Anti-TPO (positiv: > 100 U/ml)	
	Kontrolle	Untersuchung	Kontrolle	Untersuchung
Anzahl (n)	813	41	784	38
Median	0,2	0,3	12,0	21,0
75 Perzentile	0,3	0,5	19,0	156,7
Min.	0,0	0,1	0	4
Max.	1,2	1,0	4850	10350
p-Wert	< 0,001		< 0,001	

Tabelle 13: Durchschnittslaborparameter (Kurzform) aller Patienten vor Radioiodtherapie. Angegebener Parameter mit Referenzbereich in Klammern. Ausführliche Tabelle siehe im Anhang 1.

3.3 Radioiodtest und –therapie

Die beim Radioiodtest verabreichte Testkapsel mit ^{131}I betrug bei allen erfassten Patienten 5 MBq. Der Median, der mit Hilfe der Marinelli-Formel errechneten

gewünschten Herddosis, entsprach insgesamt 250 Gy mit einer HWZ im Median von 7 d und einem medianen Uptake von 34,0% (Kontrollgruppe: 34,0%, Untersuchungsgruppe: 34,4%). Bei der Radioiodtherapie betrug die Menge des applizierten ¹³¹I im Median 791 MBq, (SD: 564,6, Range: 120-4105). Der Median von 798,5 MBq in der Kontrollgruppe lag nicht signifikant höher als der Median in der Untersuchungsgruppe mit 688 MBq (p = 0,492). Die erreichte Herddosis während der Therapie betrug im Median 225 Gy (Kontrollgruppe 226 Gy, Untersuchungsgruppe 201 Gy) bei einer HWZ von 6,8 d (Kontrollgruppe 6,8 d, Untersuchungsgruppe 7 d) und einem medianen Uptake von 35,3% (Kontrollgruppe 35,3%, Untersuchungsgruppe 36,8%). Für diese Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

	TH-Aktivität (MBq)		Erreichte Herddosis (Gy)		HWZ der RIT (d)		Uptake bei Therapie (%)	
	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung
Anzahl (n)	812	41	813	41	811	41	812	41
Median	798,5	688	226	201	6,8	7,0	35,3	36,8
SD	569	467,3	124,1	91,9	1,4	0,8	600,9	15,0
p-Wert	0,492		0,094		0,045		0,898	

Tabelle 14: Parameter der Radioiodtherapie **aller** Patienten im direkten Vergleich, Kurzfassung, ausführliche Tabelle siehe im Anhang 2.

Der Vergleich der Radioiodtherapie aufgeschlüsselt nach Erstdiagnose ergab folgende Ergebnisse:

Für die 196 Patienten mit fokaler Autonomie (Kontrollgruppe n = 193, Untersuchungsgruppe n = 3) betrug der Median (SD: 486,2, Range: 392,2 – 1008,5) der gegebenen TH-Aktivität 619 MBq in der Kontrollgruppe und 919 MBq

in der Untersuchungsgruppe. Dieser Wert war nicht signifikant unterschiedlich. Die erreichte Herddosis war mit 327 Gy (SD: 152,5, Range: 61 – 1083) in der Kontrollgruppe nicht signifikant höher als in der Untersuchungsgruppe mit 235 Gy. Die Halbwertszeit von 5,8 d der 193 Patienten in der Kontrollgruppe war nicht signifikant anders, als die Halbwertszeit von 4,8 d in der Untersuchungsgruppe. Der Uptake in beiden Gruppen war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich und betrug in der Kontrollgruppe 30,8% und in der Untersuchungsgruppe 31,2%.

	TH-Aktivität (MBq)		Erreichte Herddosis (Gy)		HWZ der RIT (d)		Uptake bei Therapie (%)	
	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung
Anzahl (n)	193	3	193	3	192	3	192	3
Median	619	919	327	235	5,8	4,8	30,8	31,2
SD	486,2	548,6	152,5	209,1	1,7	1,3	12,9	8,8
p- Wert	0,249		0,590		0,833		0,680	

Tabelle 15: Parameter der Radioiodtherapie aller Patienten mit einer **fokalen Autonomie** im direkten Vergleich, Kurzfassung. Ausführliche Tabelle siehe im Anhang 3.

Die meisten unserer Patienten hatten als Erstdiagnose eine multifokale Autonomie (563 Patienten in der Kontrollgruppe und 37 Patienten in der Untersuchungsgruppe). Der Median der verabreichten TH-Aktivität betrug in der Kontrollgruppe 867 MBq und in der Untersuchungsgruppe 686 MBq. Hieraus ergibt sich ein p-Wert von 0,062, der somit keinen signifikanten Unterschied feststellte.

Der Median der erreichten Herddosis während der Therapie betrug in der Kontrollgruppe 210 Gy und in der Untersuchungsgruppe 196 Gy und war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,407$). Die mediane Halbwertszeit war in der Kontrollgruppe 6,8 d und in der Untersuchungsgruppe 7 d und war ebenfalls nicht

signifikant unterschiedlich. Der Median des Uptakes bei Therapie mit 36,4% in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Untersuchungsgruppe mit 36,8% war nicht signifikant unterschiedlich.

	TH-Aktivität (MBq)		Erreichte Herddosis (Gy)		HWZ der RIT (d)		Uptake bei Therapie (%)	
	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung
Anzahl (n)	563	37	564	37	564	37	564	37
Median	867	686	210	196	6,8	7,0	36,4	36,8
SD	581,4	466,7	103,6	79,9	1,3	0,8	720,9	15,8
p- Wert	0,492		0,094		0,045		0,898	

Tabelle 16: Parameter der Radioiodtherapie aller Patienten mit **multifokaler Autonomie** im direkten Vergleich. Kurzfassung. Ausführliche Tabelle siehe im Anhang 4.

Am seltensten war in unserem Kollektiv die disseminierte Autonomie mit 56 Patienten in der Kontrollgruppe und nur einem Patienten in der Untersuchungsgruppe. Der Median der applizierten TH-Aktivität bei Therapie betrug 922 MBq (SD: 558,3, Range: 260 – 2490) in der Kontrollgruppe und 1300 MBq (SD: entfällt, Range: entfällt) bei dem Patienten aus der Untersuchungsgruppe. Die erreichte Herddosis war im Median in der Kontrollgruppe mit 202,5 Gy geringer als bei dem Patienten aus der Untersuchungsgruppe mit 258 Gy. Die HWZ betrug 7,0 d in der Kontrollgruppe und 5,7 d bei dem Patienten mit Immunhyperthyreose im Verlauf. Der Uptake bei Therapie betrug 35% in der Kontrollgruppe und 37,4% bei dem einen Patienten aus der Untersuchungsgruppe. Insgesamt ergab der Vergleich dieser Werte keinen signifikanten Unterschied.

	TH-Aktivität (MBq)		Erreichte Herddosis (Gy)		HWZ der RIT (d)		Uptake bei Therapie (%)	
	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung
Anzahl (n)	56	1	56	1	56	1	56	1
Median	922	1300	202,5	258	7,0	5,7	35,0	37,4
SD	558,3	entfällt	77,7	entfällt	0,7	entfällt	15,7	entfällt
p- Wert	0,632		0,421		0,316		0,912	

Tabelle 17: Parameter der Radioiodtherapie aller Patienten mit **disseminierter Autonomie** im direkten Vergleich. Kurzfassung, ausführliche Tabelle siehe im Anhang 5.

3.4 Ergebnisse nach Radioiodtherapie

Auf die erneute Anamneseerhebung hinsichtlich Allergien, Rauchen und Autoimmunerkrankungen wurde im Rahmen der Abschlussuntersuchung 6 Monate nach RIT verzichtet. Die Patienten wurden lediglich hinsichtlich einer möglichen Augenbeteiligung befragt, die Ergebnisse wurden oben bereits beschrieben.

3.4.1 Bildgebende Verfahren nach Radioiodtherapie

3.4.1.1 Sonographie

Es wurden 844 von 854 Patienten nach Radioiodtherapie sonographisch untersucht. Im Median sank das sonographisch gemessene Volumen innerhalb von 6 Monaten nach Radioiodtherapie in der gesamten Gruppe von 33,8 ml (Mean: 42,8, SD: 35,6, Range: 1,6 – 579) auf 20,2 ml (Mean: 26,28, SD: 20,8, Range: 1 – 227). In der Kontrollgruppe sank das Schilddrüsenvolumen im Median von 33,0 ml (n= 813) auf 20,1 ml (n = 802). In der Untersuchungsgruppe von vorher 32 ml (n = 41) auf 22 ml nach Therapie (n = 40). Über 80% wiesen

posttherapeutisch ein homogenes Schilddrüsenparenchym auf, wobei die Anzahl der als echoarm-homogen bewerteten Befunde in beiden Gruppen deutlich zunahm (+ 15,9% in der Kontrollgruppe, + 43,6%) und die Anzahl der als echoarm-inhomogen bewerteten gering zunahm (+ 0,7% Kontrollgruppe, + 2,5% Untersuchungsgruppe). Die als echonormal-homogen und echonormal-inhomogen bezeichneten Schilddrüsen wurden nach Therapie weniger (echonormal-homogen: - 8,5% Kontrollgruppe, - 33,3 % sowie echonormal-inhomogen: - 8% Kontrollgruppe, - 12,9 Untersuchungsgruppe).

	Alle	Kontrollgruppe	Untersuchung
Anzahl (n) Gesamt	842	802	40
Median Volumen in ml	20,20	20,1	21,1
Standardabweichung	20,787	21,0	15,5
Spannweite in ml	1 - 227	1,0 – 227,0	7,0 – 80,0
p-Wert		0,345	

Tabelle 18: Kreuztabelle des Schilddrüsenparenchyms in der Sonographie nach Radioiodtherapie in Anzahl und %. Gesamtzahl n = 843.

3.4.1.2 Szintigraphie

6 Monate nach Therapie erfolgte eine zweite Szintigraphie zur Kontrolle des Therapieerfolges. Diese wurde primär ohne vorherige Medikation mit L-Thyroxin geplant. Allerdings erhielten von 848 Patienten 74 (68 in der Kontrollgruppe (8,4%), 6 in der Untersuchungsgruppe (15,8%)) vor der Szintigraphie eine Medikation mit L-Thyroxin (geringste Dosierung: 25 µg/d, höchste Dosierung: 150 µg/d) entweder zum Ausgleichen einer posttherapeutischen Hypothyreose oder zum Erreichen von Suppressionsbedingungen. Der Uptake nach Radioiodtherapie betrug im Median 1,0%, allerdings betrug der Median in der Untersuchungsgruppe nach Radioiodtherapie im Median 2,6% und in der Untersuchungsgruppe 1,0%, was einem signifikanten Unterschied mit $p > 0,001$ entsprach und für das Vorliegen einer Immunhyperthyreose spricht.

	Alle	Kontrollgruppe	Untersuchung
Anzahl (n) Gesamt	848	808	40
Median Uptake in %	1,0	1,0	2,6
Standardabweichung	1,54	0,9	5,0
Spannweite	0,1 – 20,7	0,1 – 14,1	0,1 – 20,7
p-Wert		< 0,001	

Tabelle 19: Vergleich des Technetium-^{99m}Tc)-Uptake von allen Patienten sowie der einzelnen Subgruppen

Von 848 durchgeführten Szintigrammen wurde bei 809 Patienten (Kontrollgruppe 773, Untersuchungsgruppe 36) das Verteilungsmuster posttherapeutisch als homogen eingestuft (94,7%), bei 37 Patienten (Insgesamt 4,3%, Kontrollgruppe 4,0 %, Untersuchungsgruppe 12,2 %) als multifokal und dreimal als fokal (0,4% alle in der Kontrollgruppe) bewertet. In der Kontrollgruppe fehlte bei fünf Patienten die abschließende Szintigraphie.

War rest-autonomes Schilddrüsengewebe szintigraphisch nicht sicher auszuschließen, wurde eine weitere Szintigraphie unter Suppressionsbedingungen durchgeführt (siehe 3.5 weitere Therapie)

	Kontrolle	Untersuchung
	Nach RIT	Nach RIT
fokal	0,4% n = 3	0,0% n = 0
bi-/multifokal	4,0% n = 32	12,2% n = 5
homogen / dissiminiert	95,7% n = 773	87,8% n = 36
Anzahl (n)	808	41
Fehlende Werte	5	---
p-Wert	Alle nach: 0,023	

Tabelle 20: Anreicherungsmuster in der Schilddrüsenszintigraphie nach RIT aufgeteilt nach Subgruppen.

3.4.2 Laborparameter nach Radioiodtherapie

Sechs Monate nach Radioiodtherapie wurden in der Kontrollgruppe (weniger) 727 Laborparameter abgenommen (vor Radioiodtherapie 854). Es zeigte sich ein Absinken des Medians von fT3 und fT4. Der Median des TSH hatte zugenommen. Der Median der Anti-TPO-Antikörper stieg nicht signifikant an und blieb deutlich unterhalb des Referenzbereichs. Es ist nicht übermittelt, ob diese Werte im weiteren Verlauf sich normalisierten. Der Median des TRAK-Wertes blieb unverändert.

Entgegengesetzt zur Kontrollgruppe nahmen der Median des fT3-Wertes in der Untersuchungsgruppe nach Therapie zu (4,1 pg/ml vor Therapie, 5,0 pg/ml nach Therapie) ebenso der Median des fT4-Wertes (15,0 pg/ml vor Therapie, 18,0 pg/ml nach Therapie). Der Median des fT3 Wertes lag nun gering oberhalb des Referenzbereiches. Der Median des TSH-Wertes sank ebenfalls entgegengesetzt zur Kontrollgruppe nach Therapie und lag nun unterhalb des Referenzbereiches. Die Mediane der Antikörpernachweise stiegen in der Untersuchungsgruppe posttherapeutisch deutlich an. Die Mediane waren vor Therapie im Normbereich und posttherapeutisch deutlich erhöht. Somit ist es während oder nach der Therapie zur immunogenen Stimulation dieser Patienten gekommen.

Sämtliche Laborparameter im Vergleich der beiden Gruppen waren nach Radioiodtherapie signifikant unterschiedlich. Innerhalb der Subgruppen (Kontrollgruppe, Untersuchungsgruppe) ergaben sich bei Vergleich der Laborparameter vor und nach Therapie keine signifikanten Unterschiede. Auch nicht für die Antikörpernachweise.

	fT3 (2 - 4,25 pg/ml)		fT4 (7- 19 pg/ml)		TSH (0,3- 4 mU/l)	
	Kontrolle	Untersuchung	Kontrolle	Untersuchung	Kontrolle	Untersuchung
Anzahl (n)	812	41	812	41	812	41
Median	3,8	5,0	12,0	18,0	1,6	0,04
Veränderung Median	↓	↑	↓	↑	↑	↓
SD	0,6	2,1	4,0	11,7	3,4	9,3
Min.	1,4	2,1	6,0	2,0	0,0	0,0
Max.	6,5	13,0	100	67,0	62,9	60,0
p-Wert	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

	TRAK (< 1 mU/l)		Anti-TPO (positiv: > 100 U/ml)	
	Kontrolle	Untersuchung	Kontrolle	Untersuchung
Anzahl (n)	687	41	798	41
Median	0,2	4,0	14,0	461,0
Veränderung Median	↔	↑↑	↑	↑↑
SD	0,3	20,6	2888,9	5984,8
Min.	00	0,0	0,0	3,0
Max.	4,0	130,0	43150,0	28100,0
p-Wert	< 0,001		< 0,001	

Tabelle 21: Laborparameter 6 Monate nach Radioiodtherapie. Referenzbereich in Klammern. Kurzfassung. Ausführliche Tabelle siehe Anhang 6.

3.5 Weitere Therapie

3.5.1 Weitere Therapie in der Kontrollgruppe

Nach der Abschlussuntersuchung waren 340 der 813 Patienten euthyreot und benötigten keine weiteren therapeutischen Maßnahmen. Bei 164 Patienten konnte szintigraphisch keine Restautonomie ausgeschlossen werden und es wurde ein

Suppressionsszintigramm durchgeführt. Unter exogener Suppression nach Thyroxinmedikation wurde bei keinem der Patienten autonomes Restgewebe nachgewiesen. 141 Patienten waren nach Therapie hypothyreot oder latent hypothyreot und bekamen als Substitutionstherapie L-Thyroxin zur täglichen Einnahme verschrieben. Ein Patient hatte nach Therapie Thyreostatika eingenommen und sollte diese nun absetzen. Fünf Patienten passten in keine dieser Gruppen (z.B. Suppressionsszintigramm geplant, aber aus persönlichen Gründen nicht durchgeführt).

Weitere Therapie	Kontrollgruppe	
	Anzahl (n)	Anteil in Prozent
Keine weitere Therapie	340	41,8
L-Thyroxin und Suppressionsszintigraphie	164	20,2
L-Thyroxin und Laborkontrolle	141	17,3
Thyreostatika Einnahme oder Absetzten	1	0,2
Iodideinnahme empfohlen oder nur Laborkontrolle und ggfs. Iodid	162	19,9
Anderes	5	0,6
Gesamtanzahl	813	100

Tabelle 22: Weiteres Procedere der Patienten in der Kontrollgruppe

3.5.2 Weitere Therapie der Untersuchungsgruppe

Von den 41 Patienten, die eine Immunhyperthyreose im Verlauf entwickelten, benötigten 14 Patienten bis zum Auswertungszeitpunkt keine weitere Therapie, sondern wurden klinisch und labortechnisch beobachtet. Bei 21 Patienten wurde eine zweite Radioiodtherapie durchgeführt. Für fünf Patienten war eine zweite Radioiodtherapie geplant, diese wurde (zumindest in unserem Hause) nicht durchgeführt und es ist auch nicht bekannt, ob die Patienten auswärtig eine Radioiodtherapie bekamen. Ein Patient wurde operiert.

Weitere Therapie	Untersuchungsgruppe	
	Anzahl (n)	Anteil in Prozent
Keine weitere Therapie	14	34,1
2. Radioiodtherapie	21	51,3
2. Radioiodtherapie geplant, keine Durchführung	5	12,2
Operation	1	2,4
Gesamtanzahl	41	100

Tabelle 23: Weiteres Procedere der Patienten in der Untersuchungsgruppe

3.6 Zusammenfassung der Signifikanz der erhobenen Daten

Nach Auswertung und Vergleich der erhobenen Daten wurde durch Verwendung der im Material und Methoden genannten statistischen Tests nach signifikanten Unterschieden in den erhobenen Daten der beiden Gruppen gesucht. Nachfolgend sollen die Parameter, die signifikant unterschiedlich waren, nochmals tabellarisch dargestellt werden:

Ausgewerteter Parameter	p-Wert zweiseitige asymptotische Signifikanz (p < 0,05)
Alter	p = 0,02
Allergien	p = 0,026
Raucher ja / nein	p = 0,012
fT4 vor Therapie	p = 0,006
TRAK-Wert vor Therapie	p < 0,001
Anti-TPO – Wert vor Therapie	p < 0,001
HWZ der Radioiodtherapie bei Patienten mit multifokaler Autonomie im Vergleich	p = 0,04
Szintigraphie-Muster nach Therapie	p = 0,023
Uptake der Szintigraphie nach Therapie	p < 0,001
fT3 nach Therapie	p < 0,001
fT4 nach Therapie	p < 0,001
TSH nach Therapie	p < 0,001
TRAK-Wert nach Therapie	p < 0,001
Anti – TPO – Wert nach Therapie	p < 0,001

Tabelle 24: Übersicht der signifikanten Parameter, die sich in der Auswertung herausstellten

4. Diskussion

Diese Arbeit wurde durchgeführt, um zu evaluieren, wie häufig in einem großen Patientenkollektiv an unserer Klinik von 854 Patienten eine Immunhyperthyreose des Typs M. Basedow nach Radioiodtherapie neu aufgetreten ist. Des weiteren sollten Einflussfaktoren, die das Risiko der Entwicklung einer Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie zur Behandlung einer primär funktionellen Autonomie erhöhen, identifiziert werden, damit mögliche Risikogruppen frühzeitig identifiziert werden können. Hierzu wurden insbesondere die Parameter Rauchen, Allergien und Autoimmunerkrankungen als mögliche Einflussfaktoren untersucht. Zusätzlich wurden die verschiedenen Autonomieverteilungsformen (unifokale, multifokale, disseminierte) erhoben und die Laborparameter vor und nach Therapie erfasst.

Die Inzidenz benigner Schilddrüsenerkrankungen variiert in Abhängigkeit von der Iodversorgung (Altwein S, 2010). Deutschland gilt nach WHO-Kriterien zwar nicht mehr als Land mit einer Iodunterversorgung, allerdings liegt die Iodversorgung weiterhin im unteren Zielbereich (Thamm et al., 2007; Scieba PC, 2009) und die häufigste Ursache funktioneller Schilddrüsenautonomien in Deutschland sind weiterhin Iodmangelstrumen. Eine Studie aus Deutschland, die in den Jahren 2001 und 2002 83.757 erwachsene Angestellte untersuchte, fand in 32% benigne Schilddrüsenerkrankungen. Dabei lag die odds ratio, an einer Schilddrüsenerkrankung zu erkranken, für Menschen aus Norddeutschland im Vergleich zu Süddeutschland bei 0,95 (Reiners C et al., 2004). Die Inzidenz einer Immunhyperthyreose beträgt ca. 40/100.000/Jahr (Herold, 2009 b).

In der Literatur wird die Häufigkeit einer Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie insgesamt mit 0,033 – 3,9% angegeben. Eine Studie von Altwein S, in der zwischen 2005 und 2007 154 Patienten mit einer Schilddrüsenautonomie mit Radioiodtherapie behandelt wurden, zeigten sechs Patienten (3,9%) eine posttherapeutische Immunhyperthyreose (Altwein S, 2010). In einer Studie von Meller J lag die Häufigkeit einer Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie für alle Autonomieformen bei 1,1% und, aufgeschlüsselt nach Unterformen, bei 0,3% bei Patienten, die an einer unifokalen Autonomie, 0,5% die an einer multifokalen Autonomie und 4,9% die an einer disseminierten Autonomie erkrankt waren (Meller J et al., 2006). In einer Studie von Schmidt M et al., in der zwischen 2000

und 2003 1357 Patienten wegen einer funktioneller Autonomie mit einer RIT behandelt wurden, entwickelten 15 Patienten (1,1%) eine Immunhyperthyreose 1-13 Monate nach Therapie (Schmidt M et al., 2006). Dabei lag der Wert bei Patienten mit unifokaler Autonomie bei 1,4% (8/565), bei multifokaler Autonomie bei 0,9% (6/693) und bei disseminierter Autonomie bei 1,0% (1/99) (Schmidt M et al., 2006). In einer Studie von Zinke A an der Universität Rostock mit 2836 Patienten mit Schilddrüsenautonomie, die zwischen 1993 und 2001 untersucht wurden, entwickelten 32 Patienten (1,1%) eine Immunhyperthyreose (Zinke A, 2010). Andere Studien zeigten Werte von 0,9% (Dunkelmann S et al., 2004), 2,4% (Hirsch C et al., 1997) und 0,4 % (Weiss M et al., 1999). In der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zur RIT bei benignen Schilddrüsenerkrankungen wird die Häufigkeit der Immunhyperthyreose als Nebenwirkung der RIT mit etwa 1% angegeben (Dietlein et al., 2007).

In unserer Studie zeigte sich eine Häufigkeit von 4,8% (41/854). Somit liegen unsere Werte höher, als in den eben genannten Studien. Berücksichtigt werden muss hierbei jedoch, dass das Design unserer Studie sich von den publizierten Daten unterschied. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen die TRAK-Werte prätherapeutisch im Normbereich waren und bei denen eine Abschlussuntersuchung vorlag. Wären alle Patienten eingeschlossen worden, die eine Radioiodtherapie bei funktioneller Autonomie in dem festgelegten Zeitraum erhielten, läge die Häufigkeit bei 3,2% (41/1279) und somit innerhalb der Größenordnung der Literatur.

Autoren, Jahr	Patientenzahl, Diagnose, Auswertungszeitraum,	Einschluss- oder Ausschlusskriterien	Häufigkeit posttherapeutischer Immunhyperthyreose
Pilgrim S et al., 1993	132 Patienten mit MFA, 05/1989 – 05/1992,	- Alle Patienten mit MFA wurden eingeschlossen - Keine Angabe zu Laborwerten	3,03%
Hirsch C et al., 1997	375 Patienten (23% UFA, 59% MFA, 10% fokal-disseminiert gemischt, 8% DISS),	-Ausschluss bei Nachbeobachtung < 2,5 Monate, prätherapeutisch erhöhtem TRAK	2,4%

Weiss M et al., 1999	2867 Patienten ,18 Patienten mit fraglicher Immunhyperthyreose, ein Patient nachgewiesene Immunhyperthyreose.	Nicht bei allen Patienten wurden prätherapeutische TRAK-Werte bestimmt	0,03 – 0,66 %
Dunkelmann S et al., 2004	- 1428 Patienten untersucht 11/1993- 03/1997 - 1408 Patienten untersucht mit anderem TRAK-Essay - Vergleich beider Gruppen	- Keine Angabe	1,0% in erster Gruppe, 1,2% in zweiter Gruppe, Gesamt: 1,1%
Schmidt M et al., 2006	1357 (41,6% UFA, 51,1% MFA, 7,3% DISS) Patienten zwischen 05/2000 – 05/2003	- Alle Patienten mit RIT - teils kein TRAK nach RIT - teilweise vor RIT erhöhte Anti-TPO-Werte	1,1%
Meller J et al., 2006	622 Patienten (51,6% UFA, 32% MFA, 16% DISS), 05/1999 – 07/2004,	835 Patienten bei fehlendem Follow-Up nicht eingeschlossen	1,1%
Altwein S, 2010	154 Patienten (42% UFA, 32,5% MFA, 25,5% DISS), 01/2005 – 12/2007,	Nur Patienten mit vollständigem Labor vor und nach RIT	3,9%
May K, vorliegende Studie	854 Patienten (22,9% UFA, 70,4% MFA, 7,5% DISS), 01/2000 – 12/2005,	Ausschluss von > 400 Patienten	4,8%

Tabelle 25: Inzidenzen an Immunhyperthyreose nach RIT (UFA = Unifokale Autonomie, MFA = Multifokale Autonomie, DISS = Disseminierte Autonomie)

In unserer Studie war die häufigste Diagnose die multifokale Autonomie sowohl in der Kontroll- als auch in der Untersuchungsgruppe (70,4% bzw. 90,3%, gesamt: 70,4%). Am zweithäufigsten war die unifokale Autonomie (22,9%) gefolgt von der disseminierten Autonomie (6,7%) mit deutlich geringerem Anteil. Im Vergleich zu der Literatur ist der Anteil der multifokalen Autonomie höher als in den Studien von Meller (2006), Schmidt (2006) und Altwein (2010) und es liegt somit eine Diskonkordanz vor. Zusätzlich war der Anteil der disseminierten Autonomie in unserer Studienpopulation geringer als in den oben genannten Studien. Ein Grund hierfür könnte sein, dass bei der multifokalen und disseminierten Autonomie der Übergang von einer in die andere Form in der Schilddrüsenszintigraphie fließend ist (Altwein S, 2010) und befunderabhängig unterschiedliche Zuordnungen

erfolgen. Es fällt außerdem auf, dass in unserer Studie weniger Patienten eine fokale Autonomie aufwiesen als in den eben genannten Studien. Möglicherweise mag das daran liegen, dass in unserer Studie bifokale Autonomien zu den multifokalen und nicht zu den fokalen Autonomien gezählt wurden.

Das Alter aller Patienten in unserer Studie betrug im Median 66 Jahre (23-91 Jahre). Hierbei zeigte sich, dass die Patienten in der Untersuchungsgruppe mit einem Median von 60 Jahren (28-82 Jahre) signifikant jünger als in der Kontrollgruppe waren. Der Altersdurchschnitt aller Patienten deckt sich mit dem Ergebnis von Hirsch et al., deren Median aller Patienten ebenfalls 66 Jahre (30 – 85 Jahre) betrug. Dabei zeigte sich in der Studie von Hirsch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters der Patienten mit posttherapeutischer Immunhyperthyreose im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Hirsch C et al., 1997). In der Studie von Dunkelmann lag der Mittelwert aller Patienten, der im Zeitraum von 1993 – 1997 untersuchten Gruppe bei 63 Jahren (40 – 82 Jahre) und in der im Zeitraum von 2000-2001 untersuchten Gruppe bei 59,4 Jahren (24 – 86 Jahre) und somit nicht wesentlich unter unserem Ergebnis. Angaben hinsichtlich signifikanter Altersunterschiede der Patienten, die im Verlauf eine Immunhyperthyreose entwickelten im Vergleich zum normalen Verlauf, wurden nicht gemacht (Dunkelmann S et al., 2004). In den Studien von Schmidt M, Pilgrim S und Weiss M finden sich keine Angaben zum Patientenalter (Pilgrim S et al., 1993; Weiss M et al., 1999; Schmidt M et al., 2006). In der Studie von Meller lag der Median aller Patienten bei 49 Jahren (SD 16 Jahre) und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die im Verlauf eine Immunhyperthyreose entwickelten (Median 49 Jahre) und den Patienten mit normalem Verlauf (Median 46 Jahre) (Meller J et al., 2006). Die Patienten, die posttherapeutisch in der Studie von Altwein S eine Immunhyperthyreose entwickelten waren mehr als 10 Jahre jünger (Median 51 Jahre, SD 12 Jahre) als die Patienten ohne Entwicklung einer Immunhyperthyreose (Median 68 Jahre, SD 10 Jahre) (Altwein S, 2010). Signifikanzen wurden in der Studie nicht erhoben (Altwein S, 2010).

Betrachtet man das Alter unserer Patienten, die eine Immunhyperthyreose entwickelten, fällt außerdem auf, dass diese Patienten vergleichsweise alt erscheinen. Es ist eigentlich bekannt, dass die Immunhyperthyreose im Vergleich

zur funktionellen Autonomie jüngere Patienten (Pfannenstiel et al., 1999 b) betrifft, wenngleich auch sie sich in 2/3 der Fälle nach dem 35. Lebensjahr manifestiert (Herold, 2009 b). In einer insgesamt 1431 Patienten umfassenden Studie (Auswertungszeitraum 2003-2005, Patienten mit neu diagnostizierter Hyperthyreose) hatten 214 Patienten eine fokale Autonomie mit einem Alterspeak bei Frauen von 50-59 Jahren und 70-79 Jahren und bei Männern von > 90 Jahren (Abraham-Nordling M et al., 2008). Die Patienten mit einer Immunhyperthyreose Typ M. Basedow (n= 1071) waren am Häufigsten zwischen 30-39 Jahre alt (Abraham-Nordling M et al., 2008). In dieser Studie war außerdem bei den weiblichen Patienten mit Immunhyperthyreose Typ M. Basedow ein Absinken der Inzidenz mit steigendem Alter der Patientinnen beobachtet worden (Abraham-Nordling M et al., 2008). In einer 263 Patienten untersuchenden Studie von Patienten mit Immunhyperthyreose Typ M. Basedow lag der Altersdurchschnitt bei 43 Jahren (Range 32 – 51 Jahre) ohne geschlechtsspezifische Unterschiede (Vos XG et al., 2009). Dem gegenüber zeigte eine Studie an insgesamt 336 Patienten (97 mit funktioneller Autonomie, 239 mit Immunhyperthyreose Typ M. Basedow) einen Alterspeak bei weiblichen Patienten mit Immunhyperthyreose Typ M. Basedow von 50 – 59 Jahren (Lantz M et al., 2009). Diese Studie vermutet als Ursache postmenopausale Hormonveränderungen und verweist darauf, dass weitere Studien vonnöten seien (Lantz M et al., 2009). In unserer Studie zeigte sich für die Patienten mit posttherapeutischer Immunhyperthyreose Typ M. Basedow kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied im Median des Alters. Die männlichen Patienten waren mit einem Median von 68 (SD 9,3) 10 Jahre älter als die weiblichen Patienten mit einem Median von 58 (SD 12,6). Postmenopausale Veränderungen können somit nicht ausschließlich ursächlich für unseren hohen Median sein. Das Alter der Patienten unserer Studie, die nach Radioiodtherapie eine Immunhyperthyreose Typ M. Basedow entwickelten, liegt signifikant über dem Alter der Patienten, bei denen in der Literatur das primäre Auftreten einer Immunhyperthyreose Typ M. Basedow beschrieben wird. Auch das spricht dafür, dass es sich in unserer Studie bei diesen Patienten um eine neu aufgetretene Erkrankung handelt, die durch die Radioiodtherapie induziert wurde und nicht um eine prätherapeutisch nicht erkannte Immunhyperthyreose Typ M. Basedow.

Frauen über 60 Jahre erkranken häufiger an benignen Thyreopathien als Männer (Pilgrim S et al., 1993). In der Literatur werden Werte von 83% weiblicher

Patienten (Meller J et al., 2006), 73,4% (Altwein S, 2010), 77% (Hirsch C et al., 1997) genannt, bzw. einem Verhältnis von 5:1 (Herold, 2009 b). Diese Werte werden in der hier vorliegenden Analyse bestätigt: 79,1% Frauen insgesamt, 79,6% innerhalb der Kontrollgruppe und 87,8% innerhalb der Untersuchungsgruppe erkrankten.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie wurden in unserer Studie das Vorhandensein von Rauchen, Allergien und Autoimmunerkrankungen untersucht und des weiteren wurde geguckt ob sich in den verschiedenen Autonomieverteilungsformen (unifokale, multifokale, disseminierte Autonomien) unterschiedliche Signifikanzen ergaben. Des weiteren wurde untersucht, ob Laborparameter und Laborkonstellationen ebenfalls als Risikofaktoren gelten könnten. Es zeigte sich, dass Raucher ein signifikant erhöhtes Risiko haben, eine Immunhyperthyreose nach RIT bei primärer Behandlung einer funktionellen Autonomie zu entwickeln als Nichtraucher. Bei ausführlicher Literaturrecherche fanden sich keine Studien, die das gemeinsame Auftreten von Rauchen und posttherapeutischer Immunhyperthyreose untersuchten, obwohl ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Rauchen seit vielen Jahren bekannt ist. Bereits 1987 veröffentlichten Hägg & Asplund eine Studie, in der ein Zusammenhang von Rauchen und Immunhyperthyreose untersucht wurde mit dem Ergebnis, dass von 24 Patienten mit Immunhyperthyreose ohne endokrine Orbitopathie 11 eine Raucheranamnese aufwiesen und sogar 10 von 12 untersuchten Patienten mit Immunhyperthyreose und endokriner Orbitopathie Raucher waren (Hägg E & Asplund K, 1987). Weitere Studien, unter anderem an großen Studiengruppen (850 (Prummel et al., 1993) – 105109 (Holm et al., 2005) Patienten), zeigten, dass Rauchen in der multifaktoriell bedingten Entstehung der Immunhyperthyreose eine Rolle spielt (Prummel et al., 1993; Vestergaard, 2002; Holm et al., 2005; Costenbader & Karlson, 2006). In der Studie von Holm et al., in der ausschließlich Frauen untersucht wurden, zeigte sich, dass Raucher ein höheres Risiko als Ex-Raucher haben, an einer Immunhyperthyreose zu erkranken und bei Patientinnen mit einem Zigarettenkonsum von mehr als 25 Zigaretten / Tag das Risiko nochmals anstieg. In der Studie von Prummel et al. zeigten sowohl Raucher ein höheres Risiko für eine endokrine Orbitopathie im Vergleich zur Immunhyperthyreose (Odds ratio 7,7; Konfidenzintervall 95%: 4,3 – 13,7) als

auch, in geringerem Ausmaß, für eine Immunhyperthyreose (Odds ratio 1,9; Konfidenzintervall 95%: 1,1 – 3,2). Das Erkrankungsrisiko war in vielen Studien für Raucher erhöht (Vestergaard, 2002; Holm et al., 2005). Ex-Raucher und Nichtraucher zeigten hingegen kein erhöhtes Risiko (Vestergaard, 2002). Diese Studien untersuchten Risikofaktoren für die Entstehung einer initialen Immunhyperthyreose. Studien, die den Einfluss von Rauchen auf die funktionelle Schilddrüsenautonomie untersuchten (Prummel et al., 1993; Utiger, 1998; Vestergaard, 2002) zeigten kein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Es ist bekannt, dass Rauchen über verschiedene Wege die Entstehung einer Immunhyperthyreose beeinflusst, wobei dies noch nicht vollständig entschlüsselt ist. Raucher haben unter anderem ein erhöhtes Thiocyanat im Serum, welches den Transport von Iod in die Schilddrüsenzellen inhibiert (Holm et al., 2005). Hingegen stimuliert Benzpyren in Zigarettenrauch den Sympathikus und die Schilddrüsenhormonsynthese (Holm et al., 2005). Des Weiteren fördert Zigarettenrauch die Entstehung von Zytokinen und Entzündungszellen und Raucher haben eine höhere Serumkonzentration von Autoantikörpern als Nichtraucher (Sopori, 2002). Laut dem Drogen- und Suchtbericht 2011 ist Rauchen das größte vermeidbare Gesundheitsrisiko in Deutschland. Es rauchen mehr Männer als Frauen und die meisten Raucher finden sich in der Altersgruppe der 60 -64 Jährigen (Drogen- und Suchtbericht, 2011). Ob es regionale Unterschiede der Raucher gibt und ob Lübeck einen höheren Anteil an Rauchern vorweisen kann und sich somit die erhöhte Inzidenz an postradiogenen Immunhyperthyreosen erklären ließe, konnte nicht herausgefunden werden und bleibt in dieser Studie unbeantwortet. In unserer Studie wurden auch Autoimmunerkrankungen als möglicher Risikofaktor für die Entstehung einer Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie untersucht. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Vorhandenseins von Autoimmunerkrankungen und Entwicklung einer zusätzlichen Immunhyperthyreose. Unsere Literaturrecherchen bezüglich Autoimmunerkrankungen als Risikofaktor für die Entstehung einer Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie erbrachten keine Ergebnisse. Es sind mehr als 80 Autoimmunerkrankungen bekannt (National Institutes of Health, 2005; Spritz R, 2010). Die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen gilt als multifaktoriell, bestehend aus genetischen Faktoren, einer Fehlfunktion des Immunsystems und Umwelteinflüssen (National Institutes of Health, 2005). Es ist

lange bekannt, dass mehrere Autoimmunerkrankungen bei einem Patienten auftreten können (National Institutes of Health, 2005; Spritz R, 2010). So gibt es z.B. die polyglanduläre Autoimmunendokrinopathie Typ II, bei der ein Morbus Addison gemeinsam mit einer Autoimmunhypothyreose oder einer Immunhyperthyreose sowie einem Diabetes mellitus Typ I auftritt (Neufeld M et al., 1980; Sönnichsen A, 2008; Spritz R, 2010). Beschrieben wird eine erhöhte Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus, insbesondere bei weiblichen Patienten, Autoimmundiabetes und zunehmend mit steigendem Lebensalter (Hage et al., 2011). Die Häufigkeit und kausalen Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Diabetes sind noch nicht hinreichend geklärt. Beschrieben wurde bereits ein gemeinsames Auftreten von Autoimmunthyreoditis und Diabetes (Schroner Z et al., 2008). Des weiteren zeigen Patienten mit glutensensitiver Enteropathie eine signifikant erhöhte Assoziation mit einer Autoimmunthyreoditis (Elfström P, 2008; Herold, 2009 b) und auch mit einer Hyperthyreose (Elfström P, 2008). Die Studie von Elfström unterscheidet hierbei nicht zwischen den verschiedenen Formen der Hyperthyreose (z.B. Immunhyperthyreose, Schilddrüsenautonomie).

Die Immunhyperthyreose tritt gehäuft bei einer rheumatoiden Arthritis autoimmuner Genese auf (Costenbader & Karlson, 2006). Eine Studie aus Großbritannien zeigte an einem großen Patientenkollektiv (3286 untersuchte Patienten) ein kombiniertes Auftreten von rheumatoider Arthritis und Immunhyperthyreose sowie chronischer Autoimmunthyreoiditis (Boelaert K et al., 2010).

Unsere Daten belegen, dass das Vorhandensein von Allergien einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung eines M. Basedow nach Radioiodtherapie darstellt ($p=0,026$). Bislang wurden nach unserer Recherche keine weiteren Studien über die Zusammenhänge publiziert. In den Anamnesebögen werden Allergien allgemein abgefragt und nicht spezifisch nach einzelnen Untergruppen. In der Literatur werden bei 15 – 30% der Patienten mit Urticaria erhöhte Anti-TPO-Schilddrüsenantikörper (Milchert M, 2007) beschrieben. In unserer Analyse zeigte sich jedoch kein vermehrtes Auftreten von Urticaria bei funktioneller Schilddrüsenautonomie und Immunhyperthyreose. Die häufigsten Allergien in unserer Studienpopulation waren Kontakt- und Medikamentenallergien, zu denen sich in der Literaturrecherche allerdings keine entsprechenden Studien fanden.

Die endokrine Orbitopathie ist eine Begleiterkrankung der Immunhyperthyreose, nicht aber der funktionellen Autonomie. Ungefähr 60% der Patienten mit Immunhyperthyreose entwickeln eine endokrine Orbitopathie im Laufe ihrer Erkrankung (Herold, 2009 b). Das Risiko, an einer endokrinen Orbitopathie zu erkranken, ist für Raucher nochmals höher, als an einer Immunhyperthyreose zu erkranken (Prummel et al., 1993; Bertelsen et al., 1994; Vestergaard P, 2002). Die DGN Leitlinie zur RIT bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 4, Dietlein et al., 2007) besagt, dass eine „Immunthyreopathie nach RIT einer funktionellen Autonomie [...], nur selten mit einer endokrinen Orbitopathie einhergeht“. In der Studie von Dunkelmann entwickelten 15 von 32 Patienten mit posttherapeutischer Immunhyperthyreose milde Zeichen einer endokrinen Ophthalmopathie (Dunkelmann S et al., 2004). In der Studie von Meller bekamen zwei von sieben Patienten im Verlauf eine endokrine Orbitopathie. Beide Patienten wurden ursprünglich wegen einer disseminierten Autonomie behandelt (Meller J et al., 2006). Insgesamt ist das Auftreten einer endokrinen Orbitopathie bei Patienten, die wegen einer funktionellen Autonomie behandelt wurden und im Verlauf eine Immunhyperthyreose entwickelten, ein sehr seltenes Ereignis. In unserer Studie fanden sich keine Patienten mit Hinweisen auf eine endokrine Orbitopathie bis sechs Monate nach Therapie.

Die Behandlung der Patienten erfolgte durch eine Radioiodtherapie mit dem Ziel der Inaktivierung der autonomen Areale sowie der Reduktion des Schilddrüsenvolumens. Die Reduktion wird für autonome Strumen mit 30-50% angegeben, für fokale Autonomien um ca. 10 – 15% und für die Immunhyperthyreose um etwa 10 – 20% (Dietlein et al., 2007). In der Studie von Dunkelmann zeigte sich eine signifikant höhere Volumenreduktion der Patienten mit Immunhyperthyreose im Vergleich zur Kontrollgruppe (Dunkelmann S et al., 2004). In unserer Studie zeigte sich sonographisch eine Volumenreduktion von fast 40% in der Kontrollgruppe sowie von 35% in der Untersuchungsgruppe, beide Werte waren nicht signifikant unterschiedlich.

Die angestrebte Herddosis der Radioiodtherapie sollte leitlinienkonform für unifokale Autonomien ca. 300 – 400 Gy betragen, für multifokale und disseminierte Autonomien etwa 150 Gy (Dietlein et al., 2007). In unserer Studie zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich TH-Aktivität, erzielter Herddosis und Uptake. Der Median der erreichten Herddosis bei

den fokalen Autonomien betrug in der Kontrollgruppe 327 Gy (± 152 Gy) sowie 235 Gy (± 209 Gy) in der Untersuchungsgruppe. Somit liegt der Median der Patienten mit fokaler Autonomie der Kontrollgruppe im Zielbereich. Der Median der Patienten mit fokaler Autonomie in der Untersuchungsgruppe liegt unterhalb des gewünschten Wertes. Allerdings sind in dieser Gruppe nur drei Patienten mit folgenden Medianen der erreichten Herddosis: 130 Gy, 235 Gy und 533 Gy. Es ist anzunehmen, dass bei einer größeren Patientenanzahl sich der Median korrigieren würde. Der Median der erreichten Herddosis der multifokalen Autonomien betrug in der Kontrollgruppe 210 Gy (± 104 Gy) und in der Untersuchungsgruppe 196 Gy ($\pm 79,9$ Gy). Diese Werte liegen höher als der Zielbereich, resultierend aus einer höheren Dosiskgabe, durch die das Hyperthyreoserezidiv - Risiko vermindert werden sollte. Die Patienten wurden prätherapeutisch über die mögliche Notwendigkeit einer posttherapeutischen Substitution aufgeklärt. Ebenfalls höher als der angestrebte Zielwert waren die Mediane der Patienten mit disseminierter Autonomie. In der Kontrollgruppe betrug der Median 202 Gy ($\pm 77,7$). In der Untersuchungsgruppe befand sich nur ein Patient mit einer Herddosis von 258 Gy (Standardabweichung entfällt). Die Begründung hierfür ist ebenfalls die erhöhte Dosiskgabe zur Verminderung eines Hyperthyreoserezidiv - Risikos posttherapeutisch.

In unserer Auswertung zeigte sich eine Signifikanz ($p = 0,045$) der Halbwertszeit während Radioiodtherapie bei Vergleich der unterschiedlichen Patientengruppen mit multifokalen Autonomien. Eine Erklärung kann sein, dass auf Grund der geringen Größe der Stichprobe der gering erniedrigte p-Wert in der Untersuchungsgruppe entstanden ist (Bender R et al., 2007). In der Literatur fanden sich auch nach ausführlicher Recherche keine Untersuchungen, die sich mit Unterschieden in den Halbwertszeiten bei Patienten mit posttherapeutischer Immunhyperthyreose befassen.

Vor Radioiodtherapie zeigte sich retrospektiv für die fT4-Werte zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,006$). Der Median der prätherapeutischen fT4-Werte liegt mit 13,0 pg/ml in der Kontrollgruppe und 15,0 pg/ml in der Untersuchungsgruppe im Normbereich (Normbereich: 7 – 19 pg/ml). Somit beruht der geringe Unterschied wahrscheinlich auf der differenten Größe der Gruppen. Dieser Unterschied hat keine klinische Relevanz, weil die Werte im Normbereich liegen. In der aktuellen Literatur, die sich mit der Entwicklung der

Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie bei Behandlung einer funktionellen Autonomie beschäftigt, werden Unterschiede der prätherapeutischen Laborwerte nicht beschrieben.

Die übrigen prätherapeutischen Laborwerte zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Nach Radioiodtherapie waren die Mediane aller erhobenen Laborparameter (fT3, fT4, TSH, Anti-TPO und TRAK) signifikant unterschiedlich. In der Untersuchungsgruppe sind die TSH-Rezeptorantikörper und die Peroxidase-Antikörper nach Radioiodtherapie deutlich angestiegen, während es in der Kontrollgruppe zu einem geringem Anstieg der Anti-TPO-Werte kam und die TRAK-Werte unverändert normwertig geblieben sind. Die posttherapeutisch erhöhten Schilddrüsenwerte in Verbindung mit einem inhomogenen Muster in der Szintigraphie und einem erhöhten TcTu-Wert mit oder ohne endokrine Orbitopathie, definieren das Vorhandensein einer Immunhyperthyreose (Meller J et al., 2006). Das alleinige Vorhandensein von Antikörpern ist nicht beweisend, da es auch bei funktionellen Autonomien nach Radioiodtherapie zu einem kurzfristigen Ansteigen der Antikörpertiter kommen kann (Schmidt M et al., 2006; Nygaard B et al., 1999), ohne dass eine Immunhyperthyreose entwickelt wird. Schmidt et al. begründen den zeitweisen Anstieg damit, dass der TSH-Rezeptor-Antikörper-Test („DYNOtest® TRAK human, Brahms AG, Berlin Germany“ (Schmidt et al., 2006)) möglicherweise nicht zwischen blockierenden und stimulierenden Antikörper unterscheiden konnte. Nygaard beschreibt ein temporäres Ansteigen der TRAb - Antikörper nach Radioiodtherapie sowohl bei Patienten mit funktioneller Autonomie als auch bei Patienten mit primärer Immunhyperthyreose und begründet den Anstieg bei den Patienten mit funktioneller Autonomie mit einer erhöhten Schilddrüsenfunktion und bei den Patienten mit primärer Immunhyperthyreose mit Reaktion auf eine Immunantwort durch die Therapie freigesetzten Schilddrüsenantigene (Nygaard et al., 1999). DeGroot hat bei der Behandlung der Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie zwei Phasen der Immunantwort beobachtet: in der ersten Phase werden die Schilddrüsenzellen geschädigt und Antigene werden in die Blutzirkulation freigesetzt, dadurch kommt es in der zweiten Phase zu einem Anstieg von Immunglobulinen und zu einer Immunreaktion des TSH-Rezeptors in der Zelle (DeGroot L, 1997). In der Leitlinie zur Radioiodtherapie der euthyreoten Struma

wird die Entstehung einer postradiogenen Immunhyperthyreose mit dem erstmaligem Nachweis erhöhter TSH-Rezeptor-Antikörper assoziiert, der möglicherweise durch die Freisetzung von antigen wirkenden Bestandteilen nach Zerfall der Thyreozyten getriggert wird (Dietlein et al., 2006). Es ist vorstellbar, dass auch bei Zerfall der Thyreozyten bei Patienten mit funktioneller Autonomie als Antigen wirkende Bestandteile freigesetzt werden und diese zu einer Erhöhung der Antikörper (Anti-TPO und TRAK), allerdings in einem geringeren Ausmaße, führen.

Neben den neu aufgetretenen Antikörpern nach Radioiodtherapie sind ein inhomogenes Muster und eine Zunahme des TcTu-Uptakes in der posttherapeutischen Szintigraphie definierend für das Auftreten einer postradiogenen Immunhyperthyreose. Der Uptake in der Untersuchungsgruppe stieg im Median von 1,7% auf 2,6% während er in der Kontrollgruppe von 1,9% auf 1,0% sank. Das Szintigraphiemuster der beiden Gruppen zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede. Charakteristisch war in beiden Gruppen nach Radioiodtherapie ein vorwiegend homogenes Muster, allerdings in der Untersuchungsgruppe in geringerem Maße. Ein Grund mag sein, dass bei der Datenerhebung nicht ausreichend zwischen disseminiert und homogen differenziert wurde. Ein erhöhter Uptake ($> 2,0\%$) sowie ein diffuses Speicherungsmuster in der Szintigraphie wurde bei Meller beschrieben (Meller J et al., 2006), der dieses jedoch nicht näher diskutiert.

Der von uns gewählte Studienansatz hat statistisch bedingte Limitationen. Die vorliegende Doktorarbeit war als Fall-Kontroll-Studie konzipiert. Mittels retrospektiver Fall-Kontroll-Studien an einem großen Patientenkollektiv können dadurch vorteilhafterweise auch kleine Fallzahlen bzw. seltene Ereignisse geprüft werden (Teuber M, 2008). Die zu beurteilenden Ereignisse sind bereits eingetreten, woraus eine schnelle Verfügbarkeit der Daten resultiert (Weiss M, 2008). Nachteile dieser Studienart betreffen überwiegend die Datenqualität. Es ist im Nachhinein nicht mehr möglich, auf die Mess- und Dokumentationstechniken Einfluss zu nehmen und unvollständige oder falsche Angaben lassen sich in der Regel nicht ergänzen oder korrigieren (Weiss M, 2008). Außerdem sind viele Angaben abhängig vom Erinnerungsvermögen des Patienten zum Zeitpunkt der Befragung.

Diese allgemein bekannten Vor- und Nachteile treffen auch auf unsere Studie zu. Wir entschieden uns dennoch für eine Fall-Kontroll-Studie, weil unser untersuchtes Merkmal, die Entwicklung einer Immunhyperthyreose, mit 41 Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 813 Patienten in nur 4,8% der Fälle vorhanden war und in der Literatur ein Auftreten in nur 1% - 3,9% der Fälle beschrieben wird (s.o.).

Die Radioiodtherapien wurden standardisiert durchgeführt. Somit ergaben sich keine Bevorzugungen der Patientengruppen.

Ausgewertet wurden u.a. die von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten ausgefüllten Anamnesebögen. Dabei wurden die Bögen nicht alle mit gleicher Sorgfalt ausgefüllt und konnten im Nachhinein auch nicht ergänzt werden, da die Daten anonym erfasst worden waren. Die Risikofaktoren konnten nicht nach klinischen Kriterien spezifisch für die Studie ausgewählt werden. Sie waren vorgegeben durch die Anamnesebögen und abhängig von der exakten Dokumentation durch die behandelnden Ärzte. So wurde z.B. beim Merkmal Rauchen immer angegeben, ob das Merkmal vorhanden war, eine genauere Differenzierung war allerdings nicht möglich, weil die Mengenangaben unterschiedlich dokumentiert wurden (z.B. pack years, Zigaretten pro Tag, Schachteln in der Woche, manchmal / gelegentlich / selten, Jahresangaben (z.B. seit 5 Jahren) oder gar keine nähere Angaben). Gleiches gilt für Allergien. Es wurde abgefragt, ob Allergien vorhanden sind. Diese sind allerdings unterschiedlich dokumentiert worden, insbesondere betrifft dies die genaue Spezifizierung der Allergien und deren Anzahl. Es muss bei diesem Merkmal auch berücksichtigt werden, an wie viele Allergien sich der Patient spontan bei der Anamnese erinnerte.

Gleiches gilt ebenfalls für die Autoimmunerkrankungen. Es wurde das Vorhandensein ebenfalls immer erfasst, allerdings waren auch hier die Angaben, um welche Erkrankungen es sich handelt, unvollständig und breit gefächert. Dies betrifft besonders die Datenerhebung bei multimorbiden Patienten.

Retrospektive Studien sind nicht-interventionell und können nur Hypothesen erstellen bzw. unterstützen sowie auf Zusammenhänge hinweisen. Beweise liefern sie in aller Regel nicht. Auch dies stellt eine Limitation der vorliegenden Arbeit dar.

Nach Diskussion aller Ergebnisse ist es insgesamt naheliegend, dass Nikotinabusus nicht nur die Entstehung einer Immunhyperthyreose begünstigt, sondern auch die Umwandlung einer funktionellen Autonomie in eine Immunhyperthyreose bei Behandlung mit einer RIT positiv beeinflusst. Auf welchen physiologischen Mechanismen dies beruht, muss allerdings noch in weiteren Studien untersucht werden. Ebenso sollten zukünftige Studien zeigen, ob die Menge der gerauchten Zigaretten / Tag einen Einfluss auf die Entstehung einer Immunhyperthyreose hat.

5. Zusammenfassung

Die Immunhyperthyreose (Typ Morbus Basedow) und die funktionelle Schilddrüsenautonomie sind zwei eigenständige und definierte Erkrankungen (Herold, 2009 b). Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war es, bei Patienten mit initialer funktioneller Schilddrüsenautonomie die Häufigkeit einer neu aufgetretenen Immunhyperthyreose des Typs M. Basedow nach Radioiodtherapie zu untersuchen und zu evaluieren, ob es prädiktive Faktoren gibt, die die Entwicklung der postradiogenen Immunhyperthyreose begünstigen. Hierzu wurden die möglichen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen, Allergien und Autoimmunerkrankungen sowie die Laborparameter, Sonographie und Szintigraphie vor und nach Radioiodtherapie sowie die Werte der Radioiodtherapie untersucht. Wir schlossen retrospektiv 854 Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie ein, die mit einer Radioiodtherapie behandelt wurden und bei denen vor Therapie eine Immunhyperthyreose sicher ausgeschlossen wurde. 41 der Patienten (4,8%) entwickelten innerhalb von 6 Monaten nach Therapie eine TSH-Rezeptorantikörper-positive Immunhyperthyreose. Das Alter, Rauchen und Allergien wurden in der vorliegenden Studie als prätherapeutisch vorliegende Einflussfaktoren identifiziert.

Die Studienergebnisse lassen für die klinische Nachsorge den Schluss zu, dass ältere Patienten mit Raucheranamnese und Angabe von Allergien, die wegen einer funktionellen Schilddrüsenautonomie mit einer Radioiodtherapie behandelt werden, ein höheres Risiko für die Entwicklung eines therapieinduzierten M. Basedow haben und demzufolge von engeren Nachsorgeintervallen profitieren können. Es ist zu vermuten, dass dadurch die mögliche Entwicklung einer Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie einer funktionellen Autonomie frühzeitiger erkannt, schneller die adäquate Therapie eingeleitet und damit die Versorgung des Patienten verbessert werden kann.

6. Literaturverzeichnis

Abraham-Nordling M, Törring O, Lantz M, Hallengren B, Ohrling H, Lundell G, Calissendorff J, Jörneskog G, Wallin, G: Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003-2005. In: European Journal of Endocrinology, 158, S. 823 – 827, 2008

Altwein S: Einfluss der Radioiodtherapie auf Tg-, TPO- und TSH-Rezeptor-Antikörpertiter bei Patienten mit Schilddrüsenautonomie und Autoimmunthyreopathie und mögliche Konsequenzen für das Qualitätsmanagement der Klinik für Nuklearmedizin. Inaugural-Dissertation an der Philipps-Universität Marburg, 2010

Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Fachgesellschaften: Struma. In: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 006/123, 2002

Bähre M: Quantifizierte Schilddrüsenszintigraphie. In: Der Nuklearmediziner, Nr.3, 20, S. 165-171, 1997

Bartalena L, Marocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A: Relation between Therapy for Hyperthyroidism and the Course of Graves' Ophthalmopathy. In: New England Journal of Medicine, Volume 338, Number 2, S. 73 - 78, 1998

Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW: Smoke Exposure Is Associated with a Lower Prevalence of Serum Thyroid Autoantibodies and Thyrotropin Concentration Elevation and a Higher Prevalence of Mild Thyrotropin Concentration Suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). In: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(12):6077-6086, S. 6077-6086, ©The Endocrine Society, 2004

Bender R, Lange S: Was ist der P-Wert?. In: Dtsch Med Wochenschr 2007, 132: e15-e16

Bertelsen JB, Hegedüs L: Cigarette Smoking and the Thyroid. In: THYROID, Volume 4, Number 3, 1994, ©Mary Ann Liebert, Inc.

Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, Manji N, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee KV, Lazarus JH, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA: Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. In: The American Journal Of Medicine, Volume 123, Issue 2, 181.e1-183.e9, 2010 (abstract)

Boddenberg B, Voth E, Schicha H: Immunogene Hyperthyreose nach Radioablation einer fokalen Autonomie. In: Nucl.-Med. 32 (1993), S. 18-22

Buchta M: Epidemiologische Studientypen. In: Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A: Das Hammerexamen, 2. Auflage, S. 2104-2106, Urban & Fischer Verlag, München, 2008

Costenbader KH, Karlson EW: Cigarette Smoking and Autoimmune Disease: what can we learn from epidemiology?. In: Lupus 15, 737 – 745, 2006

DeGroot LJ: Radioiodine and the Immune System. In: THYROID, Volume 7, Number 2, 1997, S. 259 – 264, ©Mary Ann Liebert, Inc.

Dietlein M, Dederichs B, Kobe C, Theissen P, Schmidt M, Schicha H: Therapy for non-toxic multinodular goiter. In: Nuklearmedizin 1/2006, S. 21 – 34, Schattauer GmbH, 2006

Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schneider P, Schober O: Leitlinie zur Radioiodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 4). In: Nuklearmedizin 5/2007, S. 220-223, Schattauer GmbH, 2007 a

Dietlein M: Procedere guideline for thyroid scintigraphy. In: Nuklearmedizin 5/2007, S. 203-205, Schattauer GmbH, 2007 b

Dörner K: Schilddrüse und Schilddrüsenhormone. In: Klinische Chemie und Hämatologie, 5. Auflage, S. 218-220, Thieme-Verlag, Stuttgart, 2003

Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung: Tabak. In: Drogen- und Suchtbericht 2011, Bundesministerium für Gesundheit, S. 34 – 45, 11055 Berlin, Stand Mai 2011

Dunkelmann S, Wolf R, Koch A, Kittner C, Groth P, Schuemichen C: Incidence of radiation-induced Graves`disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay. In: European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vol. 31, No. 10, 2004

Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekborn A, Ludvigsson JF: Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. In: Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 93(10):3915-3921, 2008

Hage M, Zantout MS, Azar ST: Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. In: Journal of Thyroid Research, Volume 2011, Article ID: 439463, 7 Pages, 2011

Hägg E und Asplund K: Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? In: Short Reviews, British Medical Journal, Volume 295, S. 634 – 635, 1987

Herold G und Mitarbeiter: Schilddrüse. In: Innere Medizin, S. 700-703, 2009 a

Herold G und Mitarbeiter: Schilddrüse. In: Innere Medizin, S. 708-713, 2009 b

Hirsch C, Spyra JL, Langhammer HR, Laubenbacher C, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M: Zum Auftreten einer Immunhyperthyreose nach Radioiodtherapie von Schilddrüsenautonomien. In: Medizinische Klinik 92 (1997), S. 130 – 137 (Nr.3), Urban & Vogel, München

Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Uttinger RD : Smoking and Other Lifestyle Factors and the Risk of Graves` Hyperthyroidism. In: Arch Intern Med., 165:1606-16011, 2005

Lantz M, Abraham-Nordling M, Svensson J, Wallin G, Hallengren B: Immigration and the incidence of Graves`thyrotoxicosis, thyrotoxic multinodular goiter and solitary toxic adenoma. In: European Journal of Endocrinology, 160, S. 201 – 206, 2009

Löffler G, Petrides PE: Endokrine Funktionen IV: Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe. In: Biochemie und Pathobiochemie, 7. Auflage, S. 873-880, Springer Verlag Berlin, 2003

Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: Nuklearmedizin. In: Radiologie, 3. Auflage, S. 306-307, 325-32, Elsevier-Verlag, München, 2006

Krassas GE, Wiersinga W: Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. In: European Journal of Endocrinology, 154, S. 777 – 780, 2006

Mahlstedt J: Szintigraphie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. In: Der Nuklearmediziner, 27: 106-119, 2004

Mann K, Hörmann R: Antithyreoidale und TSH-suppressive Behandlung bei Morbus Basedow?. In: Der Internist, 1998, 39:610-612, ©Springer-Verlag 1998

Meller J, Sahlmann CO, Becker W: Radioiodine-Treatment (RIT) of functional thyroidal autonomy. In: Nuclear Medicine Review 2002, Volume 5, No 1, pp 1-10, Copyright © Via Medica, 2002

Meller J, Siefker U, Hamann A, Hüfner M: Incidence of Radioiodine Induced Graves` Disease in Patients with Multinodular Toxic Goiter. In: Exp Clin Endocrinol Diabetes: 114: 1-6, 2006

Meng W, Scriba PC: Jodversorgung in Deutschland, Probleme und erforderliche Maßnahmen: Update 2002. In: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 99, Heft 39, S. A2560-A2564, 2002

Milchert M, Flicinski J, Ostanek L, Brzosko M: Chronic urticaria and mild arthritis associated with autoimmune thyroid disease: successful treatment with L-Thyroxine. In: Acta Dermato-Venereologica 87, ISSN 0001-5555, 2007

Moll KJ, Moll M: Schilddrüse. In: Anatomie, 18. Auflage, S. 350, Elsevier - Verlag, München, 2003

Neufeld M, MacLaren N, Blizzard R: Autoimmune Polyglandular Syndroms. In: Pediatric Annals 9:4, April 1980, ©Insight Publishing Co., Inc.

Nygaard B, Faber J, Veje A, Hegedüs L, Hansen JM: Transition of nodular toxic goiter to autoimmune Hyperthyroidism triggered by ¹³¹I Therapy. In: THYROID, Volume 9, Number 5, S. 477 - 481 , ©Mary Ann Liebert, Inc., 1999

Pfannenstiel P, Hotze LA , Saller B: Pathophysiologische Grundlagen. In: Schilddrüsenkrankheiten- Diagnose und Therapie, 4. Auflage, S. 21-28, Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH, Berlin, (1999 a)

Pfannenstiel P, Hotze LA , Saller B: Funktionelle Autonomie der Schilddrüse. In: Schilddrüsenkrankheiten- Diagnose und Therapie, 4. Auflage, S. 166-184, Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH, Berlin, (1999 b)

Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B: Immunhyperthyreose. In: Schilddrüsenkrankheiten- Diagnose und Therapie, 4. Auflage, S. 185-204, Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH, Berlin, (1999 c)

Pilgrim S, Bähre M: Hyperthyreose immunogener Genese nach Radiojodbehandlung einer Schilddrüsenautonomie. In: Akt. Endokr. Stoffw. 14, S. 123-126, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1993

Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and Risk of Graves` Disease. In: Jama, Vol. 269, No. 4, 1993

Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J: Schilddrüse. In: Basislehrbuch Innere Medizin, 3. Auflage, S. 736, Elsevier-Verlag, München, 2006

Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM: Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees. In: THYROID Volume 14, Number 11, S. 926 – 932, ©Mary Ann Liebert, Inc., 2004

Reiser M, Kuhn FP, J : Nuklearmedizinische Therapie. In: Radiologie, 2. Korrigierte Auflage, S. 147, Duale Reihe, MLP, Thieme Verlag, Stuttgart, 2006

Schicha H, Schober O: Endokrine Organe: Schilddrüse. In: Nuklearmedizin CompactLehrbuch, 3. Auflage, S. 129 – 132, Schattauer Verlag, Stuttgart, 1997
Schiebler TH: Glandula Thyroidea, Schilddrüse. In: Schiebeler TH: Anatomie. 9. Aufl., 441-443, Springer, Berlin, 2004

Schmidt M, Gorbach E, Dietlein M, Faust M, Stützer H, Eschner W, Theissen P, Schicha H: Incidence of Postradioiodine Immunogenic Hyperthyroidism/Graves` Disease in Relation to a Temporary Increase in Thyrotropin Receptor Antibodies After Radioiodine Therapy for Autonomous Thyroid Disease. In: THYROID Volume 16, Number 3, S. 281 – 288, ©Mary Ann Liebert, Inc., 2006

Schröner Z, Lazurova I, Petrovicova J: Autoimmune thyroid diseases in patients with diabetes mellitus. In: Bratisl Lek Listy 2008, 109 (3), S. 125 – 129, 2008

Scrieba PC: Daten und Fakten zum Stand des Jodmagels und der Jodversorgung in Deutschland. In: Jodversorgung aktuell, Arbeitskreis Jodmangel, Frankfurt am Main, 2009

Sönnichsen A: Polyglanduläre Insuffizienz. In: Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A: Das Hammerexamen, 2. Auflage, S. 368, Urban & Fischer Verlag, München, 2008

Sopori M: Effects of cigarette smoke on the immune system. In: Nature Reviews, Immunology, Volume 2, S. 372 – 377, © Nature Publishing Group, 2002

Spritz RA: Shared Genetic Relationships Underlying Generalized Vitiligo and Autoimmune Thyroid Disease. In: THYROID, Volume 20, Number 7, S. 745 – 754, ©Mary Ann Liebert, Inc., 2010

"Strahlenschutzverordnung vom 20. Juli 2001 (BGBl. I S. 1714; 2002 I S. 1459), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 29. August 2008 (BGBl. I S. 1793) geändert worden ist"

Teuber M: Medizinische Biometrie/Statistik. In: Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A: Das Hammerexamen, 2. Auflage, S. 1418-1419, Urban & Fischer Verlag, München, 2008

Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkötter KP, Völzke H: Jodversorgung in Deutschland: Ergebnisse des Jodmonitorings im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey. In: Bundesgesundheitsbl, Gesundheitsforsch, Gesundheitsschutz 5/6, Springer Medizin Verlag, 2007

Tziomalos K, Charsoulis F: Endocrine Effects of Tobacco Smoking: Thyroid Gland. In: Clin. Endocrinol. 2004;1(6), © Blackwell Publishing, 2004

U.S. Institutes of Health, The Autoimmune Diseases Coordinating Committee: The Etiology of Autoimmune Diseases. In: Progress in Autoimmune Diseases Research, S. 28-33,43, March 2005

Utiger RD: Effects of smoking on thyroid function. In: European Journal of Endocrinology, 138, S. 368 – 369, 1998

Vestergaard P: Smoking and thyroid disorders – a meta-analysis. In: European Journal of Endocrinology, 146, S. 153 – 161, 2002

Vos XG, Smit N, Endert E, Brosschot JF, Tijssen JGP, Wiersinga WM. In: European Journal of Endocrinology, 160, S. 193-199, 2009

Vreden, Klinser J, Rösler H, Lüscher D: Immunogene Hyperthyreose als Komplikation nach Radiojodtherapie der nicht-immunogenen Hypertyhreose. In: Nucl.-Med. 31, (1992), A 24 (abstract)

Weiss M: Auftreten einer immunogenen Hyperthyreose nach Radioiod-Therapie fokaler Schilddrüsenautonomien. In: Medizinische Klinik, 1999/5, Urban & Vogel, 1999 (Abstract)

Zinke A: Ergebnisse der Radioiodtherapie großer Strumen. Inaugural-Dissertation an der Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald, 2010

7. Anhang

1. : Ausführliche Tabelle der Laborparameter vor Radioiodtherapie

	fT3 (2 - 4,25 pg/ml)		fT4 (7- 19 pg/ml)		TSH (0,3- 4 mU/l)	
	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung
Anzahl (n)	812	41	812	41	812	41
Fehlende Werte	1	---	1	---	1	---
Median	4,1	4,1	13,0	15,0	0,05	0,06
SD	0,8	0,7	4,1	4,9	1,2	0,2
25. Perzentile	3,7	3,8	11,0	13,0	0,02	0,03
75. Perzentile	4,6	4,5	16,0	17,5	0,2	0,2
Min.	0,7	3,1	1,3	10,0	0,0	0,0
Max.	9,0	7,1	36,0	36,0	1,2	1,1
p-Wert	0,853		0,006		0,561	

	TRAK (< 1 mU/l)		Anti-TPO (positiv: > 100 U/ml)	
	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung
Anzahl (n)	813	41	784	38
Fehlende Werte	---	---	29	3
Median	0,2	0,3	12,0	21,0
SD	0,2	0,2	392	1890,8
25. Perzentile	0,1	0,2	8,0	13,7
75 Perzentile	0,3	0,5	19,0	156,7
Min.	0,0	0,1	0	4
Max.	1,2	1,0	4850	10350
p-Wert	< 0,001		< 0,001	

2.: Parameter der Radioiodtherapie aller Patienten

	TH-Aktivität (MBq)		Erreichte Herddosis (Gy)		HWZ der RIT (d)		Uptake bei Therapie (%)	
	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung
Anzahl (n)	812	41	813	41	811	41	812	41
Median	798,5	688	226	201	6,8	7,0	35,3	36,8
SD	569	467,3	124,1	91,9	1,4	0,8	600,9	15,0
25. Perzentile	518,2	530,5	172	162,5	5,1	5,7	26,8	27,5
75. Perzentile	1302,2	1095,5	312	259,0	7,0	7,0	45,0	45,1
Min.	120	432	14	107	1,0	4,0	8,0	14,0
Max.	4105	2550	1083	533	8,0	7,0	1715 4	81,0
p-Wert	0,492		0,094		0,045		0,898	

3.: Parameter der Radioiodtherapie, Patienten mit fokaler Autonomie

	TH-Aktivität (MBq)		Erreichte Herddosis (Gy)		HWZ der RIT (d)		Uptake bei Therapie (%)	
	Kontrolle	Unter suchung	Kontrolle	Untersu chung	Kontrolle	Untersu chung	Kontrolle	Untersu chung
Anzahl (n)	193	3	193	3	192	3	192	3
Median	619	919	327	235	5,8	4,8	30,8	31,2
SD	486,2	548,6	152,5	209,1	1,7	1,3	12,9	8,8
25. Perzentile	392,2	557	229	130	3,9	4,8	25,1	28,5
75. Perzentile	1008,5	1635	410	533	7,0	7,0	40,6	45,0
Min.	180	557	61	130	2,0	5,0	8,0	29,0
Max.	2670	1635	1083	533	7,0	7,0	86,0	45,0
p-Wert	0,249		0,590		0,833		0,680	

4.: Parameter der Radioiodtherapie, Patienten mit multifokaler Autonomie

	TH-Aktivität (MBq)		Erreichte Herddosis (Gy)		HWZ der RIT (d)		Uptake bei Therapie (%)	
	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung
Anzahl (n)	563	37	564	37	564	37	564	37
Median	867	686	210	196	6,8	7,0	36,4	36,8
SD	581,4	466,7	103,6	79,9	1,3	0,8	720,9	15,8
25. Perzentile	579	525	166	162,5	5,5	6,0	27,8	25,7
75. Perzentile	1393	1010 29	271	258,5	7,0	7,0	46,2	45,4
Min.	120	432	48	107	1,0	4,0	8,0	14,0
Max.	4105	2550	1002	485	8,0	7,0	1715 4	81,0
p-Wert	0,492		0,094		0,045		0,898	

5.: Parameter der Radioiodtherapie, Patienten mit disseminierter Autonomie

	TH-Aktivität (MBq)		Erreichte Herddosis (Gy)		HWZ der RIT (d)		Uptake bei Therapie (%)	
	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung
Anzahl (n)	56	1	56	1	56	1	56	1
Median	922	1300	202,5	258	7,0	5,7	35,0	37,4
SD	558,3	entfällt	77,7	entfällt	0,7	entfällt	15,7	entfällt
25. Perzentile	530	1300	160,7	258	6,8	5,7	25,3	37,4
75. Perzentile	1439	1300	240,5	258	7,0	5,7	45,5	37,4
Min.	260	1300	14	258	4,0	5,7	45,5	37,4
Max.	2490	1300	460	258	7,0	5,7	74	37,4
p-Wert	0,632		0,421		0,316		0,912	

6.: Ausführliche Tabelle der Laborparameter nach Radioiodtherapie

	fT3 (2 - 4,25 pg/ml)		fT4 (7- 19 pg/ml)		TSH (0,3- 4 mU/l)	
	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung
Anzahl (n)	812	41	812	41	812	41
Fehlend	1	---	1	---	1	---
Median	3,8	5,0	12,0	18,0	1,6	0,04
Veränderun- g Median	↓	↑	↓	↑	↑	↓
SD	0,6	2,1	4,0	11,7	3,4	9,3
25. Perzentile	3,4	3,9	11,0	13,0	1,0	0,02
75. Perzentile	4,1	6,2	14,0	23,0	2,5	0,1
Min.	1,4	2,1	6,0	2,0	0,0	0,0
Max.	6,5	13,0	100	67,0	62,9	60,0
p-Wert	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

	TRAK (< 1 mU/l)		Anti-TPO (positiv: > 100 U/ml)	
	Kontrolle	Untersu- chung	Kontrolle	Untersu- chung
Anzahl (n)	687	41	798	41
Fehlend	126	---	15	---
Median	0,2	4,0	14,0	461,0
Veränderung Median	↔	↑↑	↑	↑↑
SD	0,3	20,6	2888,9	5984,8
25.Perzentile	0,1	2,0	10,0	37,0
75.Perzentile	0,3	14,0	22,0	1995,0
Min.	0,0	0,0	0,0	3,0
Max.	4,0	130,0	43150,0	28100,0
p-Wert	< 0,001		< 0,001	

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD. Dr. med. Inga Buchmann für die außerordentlich gute Betreuung, für ihre konstruktive Antworten auf meine Fragen und viele motivierende Worte.

Ich möchte mich auch bedanken bei Herrn Prof. Dr. med. Manfred Bähre, dem ehemaligen Leiter der Nuklearmedizin, für die Vergabe des Themas und bei Frau PD Dr. rer. nat. Birgit Meller für die zeitweise Übernahme und Weiterführung der Betreuung.

Nicht zuletzt danke ich meinen Kollegen der Klinik für Radiologie für ihr Verständnis und ihre Rücksichtnahme, durch die die Fertigstellung dieser Arbeit möglich wurde.

Ein besonderes Dankeschön geht an meine Freunde und meine Familie, die stets Interesse an meiner Doktorarbeit bekundeten und mich in schwierigen Phasen zum Weitermachen motivierten.

Meinen Eltern Renate und Ekkehard May möchte ich für die nie endende Unterstützung, ihre aufmunternden Worte, das Zuhören bei Problemen und das Lesen und Korrigieren dieser Arbeit ganz besonders danken.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katharina Margarete May
Geburtsdatum: 26.06.1983
Geburtsort: Hamburg
Eltern: Dres. med. Renate und Ekkehard May
Nationalität: Deutsch
Familienstand: Ledig



Schulausbildung

1989 – 1993 Grundschule Brockdorffstrasse, Hamburg
1993 – 2002 Gymnasium Rahlstedt, Hamburg
1999 – 2000 Austauschjahr an der Homewood-Flossmoor-Community-Highschool in Chicago / Illinois

Studium

2002 – 2005 Studium der Humanmedizin im vorklinischen Abschnitt an der Georg-August-Universität Göttingen
2005 – 2009 Studium der Humanmedizin im klinischen Abschnitt an der Universität zu Lübeck, Staatsexamen am: 06.05.2009

Beruf

Seit 10/ 2009 Assistenzärztin für Radiologie in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Promotion

2006 – 2009 Erhebung der Daten der Dissertation und Auswertung
2009 – 2011 Fertigstellung der Dissertation

