

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät  
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Bähre) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Grad der Volumenreduktion nach individualisierter, einzeitiger Radioiodtherapie  
bei Patienten mit ausgeprägter Struma ohne und mit Autonomie oder mit Morbus  
Basedow.**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Andreas Hendrik Hering

geboren am 15.04.1982 in Belzig

Datum der Promotionseröffnung: 05.05.2015

Datum der öffentlichen Verteidigung: 07.12.2015

Gutachter/Gutachterin:

1. Herr Professor Dr. med. M. Bähre (Halle, Saale)
2. Herr Professor Dr. med. W. Brenner (Berlin)
3. Frau Professor Dr. med. K. Lorenz (Halle, Saale)

## Referat

Hintergrund: Ziel dieser prospektiven, unizentrischen Studie ist die Erfassung des Effektes einer einzeitigen Radioiodtherapie bei großen Strumen in Abhängigkeit vom Vorhandensein und der Art einer thyreoidalen Dysfunktion.

Patienten und Methoden: Von Juli 2010 bis zum August 2011 wurden 60 Patienten mit einem minimalen Schilddrüsenvolumen von 60 ml (Median 93; 60-330) eingeschlossen. Therapievorbereitend erfolgte ein Radioiod-Zweiphasen-Test mit Berechnung der Therapieaktivität mit Hilfe der Marinelli Formel. Die  $^{131}\text{I}$ -Aktivität (Median: 1630 MBq; 707-3770) wurde oral verabreicht. Verlaufskontrollen mit Ultraschall,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Szintigraphie, Laborkontrollen und Patientenbefragung erfolgten nach 3, 6 und 12 Monaten.

Ergebnisse: Subgruppenübergreifend zeigte sich eine mediane Schilddrüsenvolumenreduktion nach 3 Monaten um 38,5 %, nach 6 Monaten um 55,5 % und nach 12 Monaten um 64,4 %. Subgruppenspezifisch ergaben sich die folgenden medianen Volumenreduktionen, jeweils nach 3, 6 und 12 Monaten.

- a) Struma mit Euthyreose ohne Autonomie: um 30,1 %, um 48 % und um 63,3 %.
- b) Struma mit multifok. / dissem. Autonomie: um 41,3 %, um 55,5 % und um 64,9 %.
- c) Struma mit unifokaler Autonomie: um 34,6 %, um 45,2 % und um 64,2 %.
- d) Struma und M. Basedow: um 76 %, um 80,2 % und um 93,5 %.

Die funktionelle Erfolgsrate (TSH-Wert  $> 0,3 \text{ mU/l}$ ) lag bei allen Subgruppen nach 12 Monaten bei 100 %. Eine substituionspflichtige Hypothyreose lag nach 12 Monaten bei 57 % der Patienten vor. Peritherapeutisch traten wenige, gut beherrschbare lokale (22 %) und vegetative (5 %) Beschwerden auf. Eine radioiodinduzierte interventionsbedürftige Trachealkompression trat nicht auf. Die Therapie wurde von 40 Patienten mit der Note „sehr gut“ und von 20 Patienten mit der Note „gut“ bewertet.

Schlussfolgerungen: Subgruppenübergreifend konnte eine deutliche Volumenreduktion erreicht werden – am ausgeprägtesten in der Subgruppe Struma mit M. Basedow, am geringsten in der Subgruppe Struma mit Euthyreose. Die einzeitige Radioiodtherapie erwies sich auch bei ausgeprägter Struma als äußerst effektiv, nebenwirkungsarm und von den Patienten gut toleriert. Die Behandlung mit Radioiod stellt daher nicht nur bei älteren Patienten mit höherem Operationsrisiko eine sehr gute Therapieoption dar, sondern sollte generell im Hinblick auf die hohe Anzahl an Schilddrüsenoperationen in Deutschland als risikoärmere und effektive Behandlungsmethode häufiger in die initiale Therapieplanung einbezogen werden. Eine Anpassung der entsprechenden Behandlungsempfehlungen ist wünschenswert.

Hering, Andreas Hendrik: Grad der Volumenreduktion nach individualisierter, einzeitiger Radioiodtherapie bei Patienten mit ausgeprägter Struma ohne und mit Autonomie oder mit Morbus Basedow, Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss., 60 Seiten, 2015.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Zielstellung.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>6</b>
<b>3.1 Studiendesign .....</b>	<b>6</b>
<b>3.2 Therapievorbereitung .....</b>	<b>8</b>
3.2.1 Eigenanamnese .....	8
3.2.2 Schilddrüsenvolumetrie .....	8
3.2.3 Schilddrüsenszintigraphie.....	8
3.2.4 Labordiagnostik .....	9
3.2.5 Pneumologische Vorstellung .....	9
<b>3.3 Durchführung der Therapie.....</b>	<b>10</b>
3.3.1 Radioiodtest .....	10
3.3.2 Stationärer Aufenthalt.....	11
<b>3.4 Posttherapeutische Diagnostik zur Nachbeobachtung.....</b>	<b>12</b>
<b>3.5 Datenerfassung.....</b>	<b>14</b>
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>15</b>
<b>4.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>15</b>
<b>4.2 Schilddrüsenvolumen und prozentuale Volumenreduktion im Verlauf ...</b>	<b>18</b>
4.2.1 Subgruppenübergreifende Darstellung .....	18
4.2.2 Struma mit Euthyreose .....	19
4.2.3 Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsen-autonomie .....	21
4.2.4 Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie.....	22
4.2.5 Struma mit Morbus Basedow.....	23
<b>4.3 TSH-Wert im Verlauf .....</b>	<b>24</b>
4.3.1 Struma mit Euthyreose .....	24
4.3.2 Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsen-autonomie .....	24
4.3.3 Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie.....	25
4.3.4 Struma mit Morbus Basedow.....	25
<b>4.4 TcTU im Verlauf.....</b>	<b>27</b>
4.4.1 Struma mit Euthyreose .....	27
4.4.2 Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsen-autonomie .....	27

4.4.3	Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie .....	28
4.4.4	Struma mit Morbus Basedow .....	28
<b>4.5</b>	<b>Komplikationen .....</b>	<b>30</b>
<b>4.6</b>	<b>Hypothyreoserate .....</b>	<b>32</b>
<b>4.7</b>	<b>Patientenzufriedenheit.....</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>34</b>
<b>5.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>35</b>
<b>5.2</b>	<b>Schilddrüsenvolumen und prozentuale Volumenreduktion im Verlauf ...</b>	<b>36</b>
5.2.1	Subgruppenübergreifende Betrachtung .....	36
5.2.2	Struma mit Euthyreose .....	37
5.2.3	Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsen-autonomie .....	38
5.2.4	Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie .....	38
5.2.5	Struma mit Morbus Basedow .....	39
<b>5.3</b>	<b>TSH-Wert im Verlauf .....</b>	<b>40</b>
5.3.1	Struma mit Euthyreose .....	40
5.3.2	Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsen-autonomie .....	41
5.3.3	Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie .....	41
5.3.4	Struma mit Morbus Basedow .....	42
<b>5.4</b>	<b>TcTU im Verlauf.....</b>	<b>43</b>
<b>5.5</b>	<b>Komplikationen .....</b>	<b>44</b>
<b>5.6</b>	<b>Hypothyreoserate .....</b>	<b>46</b>
<b>5.7</b>	<b>Patientenzufriedenheit.....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>Thesen.....</b>	<b>59</b>
<b>9</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>60</b>
<b>9.1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>60</b>
<b>9.2</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>60</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

A	Aktivität
Abb.	Abbildung
Anti-TPO-AK	Thyreoidea Peroxidase Antikörper
DA	disseminierte Schilddrüsenautonomie
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Tetraiodthyronin
HD	Herddosis
<sup>130</sup> I	Iod-Isotop mit der Massenzahl 130
<sup>131</sup> I	Iod-Isotop mit der Massenzahl 131
M.	Morbus
MFA	multifokale Schilddrüsenautonomie
rh-TSH	rekombinantes Thyreoidea stimulierendes Hormon
RIA	Radioimmunoassay
Tab.	Tabelle
<sup>99m</sup> Tc	metastabiles Technetium-Isotop mit der Massenzahl 99
TcTU	Technetium thyroid uptake
TRAK	TSH-Rezeptor Autoantikörper
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
UFA	unifokale Schilddrüsenautonomie
Vol.	Volumen

# 1 Einleitung

Benigne Schilddrüsenerkrankungen gehören in Deutschland trotz der Verbesserung der Iodversorgung noch immer zu den häufigsten endokrinen Störungen. Dabei steigt die Häufigkeit mit zunehmendem Patientenalter. In der Altersklasse 45 bis 65 Jahre ist jeder zweite von Veränderungen der Schilddrüse betroffen (Reiners et al., 2004; "Papillon-Studie"). Mit steigendem Alter steigt neben der zunehmenden Schilddrüsengröße (Zunahme um 4,5 % pro Jahr) die Rate nachgewiesener Knoten sowie in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen die funktionelle Relevanz von autonom funktionierenden Arealen (Berghout et al., 1990). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer adäquaten Diagnostik und Zuführung zur patientenorientiert besten Therapieoption (Zechmann und Haufe, 2012).

Zur Therapie von benignen Schilddrüsenerkrankungen stehen eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung: Operation, Radioiodtherapie, Radioiodtherapie und Laserablation, medikamentöse Therapie mit Levothyroxin, beziehungsweise mit Thyreostatika, Ethanolinjektion in Schilddrüsenknoten oder zum Beispiel auch die Ablation von Schilddrüsenknoten mit Mikrowellen. Die am häufigsten in Deutschland durchgeführten diesbezüglichen Behandlungen sind die Schilddrüsenoperation, circa 100.000 Eingriffe pro Jahr und die Radioiodtherapie, circa 40.000 pro Jahr (Statistisches Bundesamt, 2010). Trotz der steigenden Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland (Radespiel-Tröger et al., 2014) ist diese große Diskrepanz zwischen der Anzahl der durchgeführten Operationen im Vergleich zu den durchgeführten Radioiodtherapien rational nicht erklärbar. So beschrieben Grodski et al. in einer Arbeit zur Therapie der Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow, dass bei einem Drittel der elektiv operierten Patienten keine spezifische Operationsindikation bestand (Grodski et al., 2007). Zudem empfehlen die Therapierichtlinien bei großen Strumen aktuell die Durchführung einer Schilddrüsenoperation (Dietlein et al., 2007; Stokkel et al., 2010), obwohl die Effektivität der deutlich komplikationsärmeren Radioiodtherapie gerade auch bei diesen Patienten bereits vielfach belegt werden konnte (Bachmann et al., 2009; Baczyk et al., 2009; Bonnema et al., 2004, 1999; Dederichs et al., 1996; Feldt-Rasmussen, 2009; Hegedüs et al., 1988; Huysmans et al., 1994; Wesche et al., 1995). Verstärken konnte diese Aussage zudem die sehr geringe Notwendigkeit der Durchführung einer Schilddrüsenoperation nach einer Radioiodtherapie – bei den retrospektiv aufgearbeiteten 873 Patienten konnte in 97 % eine Thyreoidektomie vermieden werden (Villadsen et al., 2011).

Aufgrund des Mangels an prospektiven Arbeiten erfolgte der Entscheid zur Planung und Umsetzung dieser Studie, um in der Endkonsequenz eine Anpassung der Therapieempfehlungen zu unterstützen.

Die Radioiodtherapie ist ein etabliertes, „altes“ Therapieverfahren, das zur Behandlung einer Hyperthyreose mit  $^{130}\text{I}$ od und  $^{131}\text{I}$ od erstmals 1941 eingesetzt wurde (Silberstein, 2012). Seither konnten in vielen Studien immer wieder die Wirksamkeit und die Nebenwirkungsarmut der Therapie mit  $^{131}\text{I}$ od sowohl in der Hyperthyreosebeseitigung (Amato-Stratmann, 2011; Villagelin et al., 2011) als auch bei der Strumaverkleinerung (Kaniuka et al., 2009) nachgewiesen werden.

Die Vorbereitung und die Durchführung der Radioiodtherapie wurden im Verlauf der Zeit immer wieder verändert. Nach wie vor existieren die Varianten der Verwendung von Standardaktivitäten und die der individuellen Ermittlung der Therapieaktivität mittels Radioiodtest parallel. In einigen Arbeiten konnten im Bezug auf die Effektivität und das Gebot der Minimierung der Strahlenexposition Vorteile für die individuelle Variante gezeigt werden (Kok et al., 2000), so dass diese Form auch Einzug in die deutschen Leitlinien gefunden hat (Dietlein et al., 2007). Die im Radioiodtest ermittelten Faktoren maximale  $^{131}\text{I}$ od-Aufnahme und Halbwertszeit des  $^{131}\text{I}$ od werden neben dem Zielvolumen und der Herddosis in die Marinelli-Formel eingesetzt, um die Therapieaktivität zu ermitteln (Marinelli et al., 1948). Für die Festlegung der Herddosis sind neben der Verwendung der aktuellen Leitlinien (Dietlein et al., 2007; Stokkel et al., 2010) auch funktionsoptimierte Methoden beschrieben worden. Dabei wird die Herddosis nach der Abschätzung des autonomen Potentials mittels prätherapeutisch gemessenem TcTU angepasst, um somit ein funktions-adaptiertes Ergebnis zu erreichen (Oexle et al., 1998; Reinhardt et al., 2002). Für die Durchführung einer Radioiodtherapie – gerade bei großen Schilddrüsen – sind einzeitige und fraktionierte Vorgehen beschrieben, wobei bei zweitem neben der Abnahme der Strahlenempfindlichkeit der Schilddrüsenzellen auch Stunning-Effekte zu einer Abnahme der Effektivität führen können (Krohn et al., 2008). Diese Einflussfaktoren müssen bei der Vorbereitung und Durchführung einer Radioiodtherapie beachtet werden, um das entsprechende Ergebnis auch mit dem Erfolg der zur Verfügung stehenden Alternativverfahren vergleichen zu können (Medeiros-Neto et al., 2012). In einer Arbeit wurden zum Beispiel die bevorzugten Therapiestrategien anhand eines schilddrüsenspezifischen Indexfalles (42jährige Frau mit einem Schilddrüsengewicht von 50 bis 80 g ohne sonographische Malignitätskriterien) abgefragt.

Es entschieden sich 39 % der Teilnehmer für Verlaufskontrollen, 28 % für die Durchführung einer Operation, 21 % für eine Substitution mit Levothyroxin und lediglich 7 % für eine Radioiodtherapie (Diehl et al., 2005). Dabei ist das Ausmaß an Komplikationsmöglichkeiten bei der Schilddrüsenoperation – der am häufigsten durchgeführten definitiven Schilddrüsentherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland – deutlich höher als bei der Radioiodtherapie. Gerade auch im Hinblick auf die aktuell präferierte Thyreoidektomie (Rayes et al., 2014) gegenüber funktionserhaltenden, weniger radikalen Operationsverfahren wie zum Beispiel der Dunhill-Operation ist daher die Rate an Rekurrensparesen (bis 5,5 %) und permanentem Hypoparathyreoidismus (bis 10,5 %) höher (Barczyński et al., 2010; Thomusch et al., 2003). Beides stellt eine zum Teil deutliche Reduktion der Lebensqualität für die Patienten dar, insbesondere natürlich die Rekurrensparese bei Patienten mit Sprechberufen. Aber auch die iatrogene Hypokalzämie mit oftmals mehrfacher täglicher Kalziumsubstitution als Folge und nicht selten dem Auftreten von zumindest Kribbelparästhesien wird als postoperative Folgeerscheinung häufig unterschätzt. Ein Vorteil der Thyreoidektomie liegt jedoch in der niedrigen Rate klinisch relevanter Rezidive – nur bis zu 0,5 % (Barczyński et al., 2010; Pappalardo et al., 1998). Im Vergleich dazu kam es bei der früher häufiger durchgeführten Lobektomie bei unilateraler Struma zu einer Rezidivrate von bis zu 33,9 %, weshalb auch regelhaft Re-Operationen erfolgen mussten (Bellantone et al., 2004), was allerdings vornehmlich einer häufig unzureichenden Rezidivprophylaxe mittels optimaler TSH-Einstellung geschuldet war. Trotz der möglichen Risiken konnte für die Operation eine hohe Patientenzufriedenheit von bis zu 88 % nachgewiesen werden (Grodski et al., 2007), was nicht zuletzt sicher auch auf die kurze stationäre Verweildauer zurückzuführen ist. Im Vergleich zu der medianen Hospitalisation von 14 Tagen der in diese Studie eingeschlossenen Patienten ist nach komplikationslosem Verlauf eine Entlassung bereits am ersten oder zweiten postoperativen Tag möglich (Rayes et al., 2014).

Neben diesen beiden primären definitiven Schilddrüsentherapien (Radioiodtherapie und Schilddrüsenoperation) wurden und werden noch eine Reihe weiterer alternativer Verfahren oder Ergänzungen durchgeführt. Der einzige Ansatz, der im Literaturvergleich sehr gute Ergebnisse gezeigt hat, ist der Einsatz von rekombinantem TSH vor einer Radioiodtherapie zur Strumaverkleinerung. Neben einer Steigerung des Potentials der Volumenreduktion konnte gleichzeitig die eingesetzte Therapieaktivität verringert werden (Ceccarelli et al., 2011; Fast et al., 2014, 2012, 2011), was im Sinne des Strahlenschutzes zu favorisieren wäre. Jedoch ist derzeit trotz der überzeugenden Datenlage aktuell bei fehlender Kassenzulassung nur eine „off-label“ Anwendung im Sinne eines individuellen Heilversuches möglich.

Die ebenfalls zur Anwendung kommende medikamentöse Therapie mit Levothyroxin allein oder in Kombination mit Iodid mit Raten der Volumenreduktion bis 15 % ist gerade im Hinblick auf große, eventuell symptomatische Strumen mit Euthyreose zu ineffektiv und somit nicht zielführend (Castro et al., 2002; Gharib et al., 1987).

Neuere Therapieansätze wie die Ethanolinjektion in szintigraphisch als unifokal klassifizierte Autonomieknoten waren mit einer Heilungsrate von lediglich 52 % der Patienten und einem hohen Rezidivauftreten von circa 30 % (Yano et al., 2011) den beiden etablierten Methoden deutlich unterlegen. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist das Präsenz einer zusätzlich vorhandenen paranodulären Autonomie (Bähre et al., 1988; Peter et al., 1987), die bei diesem Therapieansatz nicht miterfasst wird. Sowohl die Kombination aus Radioiodtherapie und Laserablation fokaler Knoten (Chianelli et al., 2014) als auch die Mikrowellenablation von Schilddrüsenknoten (Korkusuz et al., 2014) zeigten vor allem im Hinblick auf den Langzeitverlauf (noch) keine Überlegenheit gegenüber den etablierten Therapieverfahren.

Als Therapieverfahren mit hohem Evidenzgrad stehen somit lediglich die Radioiodtherapie und die Schilddrüsenoperation zur Verfügung.

## 2 Zielstellung

Ziel dieser prospektiven Studie ist der Nachweis der Effektivität einer einzeitigen Radioiodtherapie bei Patienten mit großem Schilddrüsenvolumen. Insbesondere sollen die angestrebten Effekte – funktionelle Erfolgsrate (Erreichen eines TSH-Wertes  $> 0,3$  mU/l) sowie das Ausmaß der Volumenreduktion – in den Subgruppen der benignen Schilddrüsenerkrankungen – Struma mit Euthyreose, Struma mit multifokaler und disseminierter Autonomie, Struma mit unifokaler Autonomie und Struma mit Morbus Basedow – separat erfasst und miteinander verglichen werden. Durch die zusätzliche Betrachtung der Komplikationsrate der Radioiodtherapie im Vergleich zur Schilddrüsenoperation und die Auswertung der Patientenzufriedenheit als Maß der Compliance sollte eine deutliche Verbesserung der Therapieentscheidung – welche definitive Schilddrüsenbehandlung individuell zu bevorzugen ist – möglich werden. Wünschenswert wäre somit vor allem auch eine konsequente Anpassung der Therapieempfehlungen bei Patienten mit großer Struma, die momentan vorrangig noch einer Operation zugeführt werden.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die hier vorliegende unizentrische Studie wurde prospektiv angelegt und am Universitätsklinikum Halle an der Saale in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin durchgeführt.

Im Zeitraum von Juli 2010 bis August 2011 wurde bei 60 Patienten eine einzeitige Radioiodtherapie zur Hyperthyreosebeseitigung und Volumenreduktion oder alleinigen Volumenreduktion durchgeführt. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen von mindestens 60 ml, bei denen aufgrund der Begleiterkrankungen ein erhöhtes Operationsrisiko bestand, beziehungsweise die chirurgische Therapie von den Patienten abgelehnt wurde. Die Patienten wurden über die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen – Schilddrüsenoperation, medikamentöse Therapie, mehrfache niedrig dosierte Radioiodtherapien oder einzeitige hoch dosierte Radioiodtherapie – deren Vor- und Nachteile sowie über die Risiken ausführlich aufgeklärt und willigten schließlich schriftlich ein.

Patienten mit nachgewiesener Trachealeinengung und Stridor wurden vor dem Entscheid über den Studieneinschluss pneumologisch zur Lungenfunktionsdiagnostik und Bronchoskopie vorgestellt. Dieses interdisziplinäre Vorgehen erfolgte zur Risikostratifizierung und somit Risikominimierung möglicher schwellungsbedingter intratherapeutischer zervikaler Nebenwirkungen.

Nach Abschluss der Therapievorbereitung wurde diese im Rahmen eines Aufenthaltes auf der nuklearmedizinischen Therapiestation durchgeführt. Der Nachbeobachtungszeitraum umfasste die anschließenden 12 Monate. Die Patienten wurden nach drei, sechs und zwölf Monaten zu Kontrolluntersuchungen einbestellt, um das Therapieergebnis zu dokumentieren. Nach drei Monaten konnten die Daten von 55 Patienten, nach sechs und zwölf Monaten die Daten von jeweils 54 Patienten erhoben werden. Nach dem Abschluss der Nachbeobachtung wurden die erhobenen Daten systematisch erfasst und danach ausgewertet.



**Abb. 1: Studiendesign**

## **3.2 Therapievorbereitung**

### **3.2.1 Eigenanamnese**

Im Rahmen der ambulanten Vorstellung der Patienten zur Therapievorbereitung sowie im Rahmen der stationären Aufnahme wurden eine ausführliche Anamnese erhoben und die neben der Schilddrüsenerkrankung vorliegenden Begleiterkrankungen dokumentiert.

### **3.2.2 Schilddrüsenvolumetrie**

Die Schilddrüsenvolumetrie erfolgte überwiegend sonographisch, bei ausgedehnten retrosternalen, beziehungsweise mediastinalen Schilddrüsenanteilen auch computertomographisch. Zur sonographischen Schilddrüsenuntersuchung wurde das Gerät HD11XE der Firma Philips® verwendet und nach dem Erstellen von Bildern in 2 Ebenen die Länge, Dicke und Tiefe jedes Schilddrüsenlappens ausgemessen und daraus im Anschluss mit Hilfe der Volumetrie-Software des Ultraschallgerätes das Volumen der Schilddrüsenlappen ermittelt und dokumentiert. Darüber hinaus wurden sonographisch alle Herdbefunde erfasst und ausgemessen. Zur computertomographischen Schilddrüsenvolumetrie wurde das Gerät BrighView XCT der Firma Philips® verwendet. Nach dem Erstellen eines Niedrigdosis-Computertomogrammes vom Hals und oberen Mediastinum wurde mit Hilfe der Volumetrie-Software des Gerätes das Schilddrüsenvolumen ermittelt und dokumentiert.

### **3.2.3 Schilddrüsenszintigraphie**

Zur Differenzierung der verschiedenen Autonomieformen sowie zur Einschätzung deren hormoninkretorischer Aktivität wurde bei den Patienten eine Schilddrüsenszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat durchgeführt. Den Patienten wurden im Mittel 60 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat intravenös appliziert und nach einer Wartezeit von 10 Minuten wurde die planare Szintigraphie mit der Schilddrüsenkamera GKS1 der Firma Gaede® durchgeführt. Nach einer Aufnahmedauer von 6 Minuten wurde mit Hilfe der Gerätesoftware eine quantitative ROI-Auswertung zur Bestimmung des Technetiumuptakes durchgeführt. Die Szintigramme wurden visuell beurteilt und der Technetiumuptake dokumentiert.

### **3.2.4 Labordiagnostik**

Zur Beurteilung der Schilddrüsenstoffwechsellage wurden nach einer venösen Blutentnahme bei allen Patienten die Parameter TSH, fT3 und fT4 bestimmt. Dabei wurden für die verwendeten Testverfahren folgende Referenzwerte zugrunde gelegt: TSH: 0,3 bis 3,0 mU/l; fT3 3,0 bis 9,0 pmol/l; fT4 12,0 bis 26,0 pmol/l. Anhand dieser Laborparameter erfolgte die Einteilung in euthyreote Stoffwechsellage (TSH im Normbereich), latente (TSH erniedrigt, fT3 und fT4 im Normbereich), beziehungsweise manifeste Hyperthyreose (TSH erniedrigt, fT3 und/oder fT4 erhöht) sowie latente (TSH erhöht, fT3 und fT4 im Normbereich) beziehungsweise manifeste Hypothyreose (TSH erhöht, fT3 und/oder fT4 erniedrigt).

Darüber hinaus wurden die Titer des TSH-Rezeptor-Autoantikörpers (TRAK) sowie des Anti-Thyreoperoxidase-Autoantikörpers (Anti-TPO) zum Nachweis einer Autoimmunthyreopathie bestimmt. Dabei wurden für die verwendeten Testverfahren folgende Referenzwerte zugrunde gelegt: TRAK 0,0 bis 2,0 U/l; Anti-TPO 0,0 bis 70,0 kU/l. Ein erhöhter TRAK-Titer wurde als Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow gewertet. Dabei konnte der Anti-TPO-Titer gleichzeitig erhöht nachweisbar sein oder auch nicht. Ein solitär erhöhter Anti-TPO-Autoantikörpertiter wurde entweder als Zeichen einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto oder bei nur geringgradiger Erhöhung als Zeichen einer wenig ausgeprägten immunogenen Begleitkomponente eingeordnet. Im Labor wurden für die Bestimmung der fünf Parameter die RIA-Testkits der Firma B.R.A.H.M.S.® verwendet.

### **3.2.5 Pneumologische Vorstellung**

Patienten mit Stridor oder röntgenologisch, beziehungsweise computertomographisch nachgewiesener Trachealeinengung (größter Durchmesser der Trachea kleiner als 15 mm) wurden prätherapeutisch zur Lungenfunktionsprüfung und Bronchoskopie vorgestellt. Zum einen erfolgte somit eine fachspezifische Beurteilung der Respirationsleistung und zum anderen wurde die Voraussetzung für eine intratherapeutische Implantation eines Trachealstents geschaffen, um im wenig wahrscheinlichen Fall schwellungsbedingter Komplikationen adäquat reagieren zu können.

### 3.3 Durchführung der Therapie

#### 3.3.1 Radioiodtest

Direkt vor der geplanten Radioiodtherapie wurde ein Radioiod-Zweiphasen-Test durchgeführt. Dafür wurden den nüchternen Patienten eine Testkapsel mit 5 MBq  $^{131}\text{I}$  ( $\pm 10\%$ ) oral verabreicht und anschließend Gammakamera-basierte Messungen nach 24 und 72 Stunden durchgeführt. Zuvor erfolgte die Messung der Testkapsel mit Hilfe der Gammakamera Multispect® der Firma Siemens®, und die Impulse pro Zeiteinheit wurden ermittelt. Indem die gemessenen Impulse pro Zeiteinheit der Patientenmessungen in Relation dazu gesetzt wurden, konnte die maximale Aufnahme des Iodes der Testkapsel in die Patientenschilddrüse ermittelt werden. Durch das Auftragen der damit errechneten prozentualen Aufnahmewerte (nach 24 und nach 72 Stunden) in ein halblogarithmisches Diagramm erfolgte die Abschätzung der Verweildauer des Iodes der Testkapsel in der Patientenschilddrüse.

Mit Hilfe dieser beiden Parameter (maximale Aufnahme und Halbwertszeit) sowie des zuvor gemessenen Schilddrüsenvolumens war nach Bestimmung der entsprechenden Ziel- beziehungsweise Herddosis die Ermittlung der erforderlichen Therapieaktivität mittels Marinelli Formel möglich.

$$A = \frac{HD \cdot V \cdot K}{U_{\text{Max}} \cdot t_{0,5 \text{ eff}}}$$

Dabei entspricht  $A$  der zu errechnenden Aktivität,  $HD$  der angestrebten Zieldosis,  $V$  dem gemessenen thyreoidalen Zielvolumen,  $K$  einer empirisch ermittelten Konstante (am UKH wurde 23,0 verwendet),  $U_{\text{max}}$  dem im Radioiodtest bestimmten maximalen *uptake* und  $t_{0,5 \text{ eff}}$  der durch den Radioiodtest ermittelten effektiven Halbwertszeit.

Zur Ermittlung der Therapieaktivitäten wurden entsprechend der zugrunde liegenden Erkrankungen folgende Zieldosen verwendet: Struma mit Euthyreose 150 bis 180 Gy, Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsenautonomie 200 bis 250 Gy, Struma mit Morbus Basedow 300 bis 350 Gy sowie Struma mit unifokaler Autonomie 400 Gy. Nach der Berechnung der Therapieaktivität erfolgte die Plausibilitätsüberprüfung und schriftliche Legitimation durch einen fachkundigen Arzt sowie einen Medizinphysikexperten.

### 3.3.2 Stationärer Aufenthalt

Nach dem Abschluss der regulären Aufnahmemodalitäten (Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchung) und einer Nahrungskarenz von zumindest vier Stunden erfolgte die Applikation der Therapieaktivität in Form einer  $^{131}\text{I}$ -Kapsel per os. Im Rahmen der täglich durchgeführten Visiten wurden lokal-zervikale, vegetative und Augenbeschwerden erfragt und dokumentiert. In Abhängigkeit von Klinik und Paraklinik wurde dann über eine eventuell erforderliche Begleitmedikation entschieden.

Die Dosisleistungsmessung zur Bestimmung des Entlassungszeitpunktes erfolgte mit dem System DLMon der Firma STEP®. Dies geschah durch eine automatische Berechnung der Dosisleistung in einem Meter Abstand zum Patienten mit Totzeitkorrektur und Korrektur des Nulleffektes. Die Erfassung der Messwerte erfolgte durch ein Geiger-Müller-Zählrohr Typ: 70004 mit allseitigem Bleikollimator. Nach dem Unterschreiten einer Dosisleistung von 3,5  $\mu\text{Sv/h}$  in 2 m Abstand wurden die Patienten entlassen. Eine vorzeitige Entlassung nach behördlicher Meldung war nicht erforderlich. Im Rahmen eines ausführlichen Entlassungsgesprächs wurden die Patienten über Verhaltensmaßnahmen und das weitere Procedere zur Nachbeobachtung aufgeklärt. Darüber hinaus wurden die Patienten um eine Evaluierung ihres stationären Aufenthaltes angehalten.

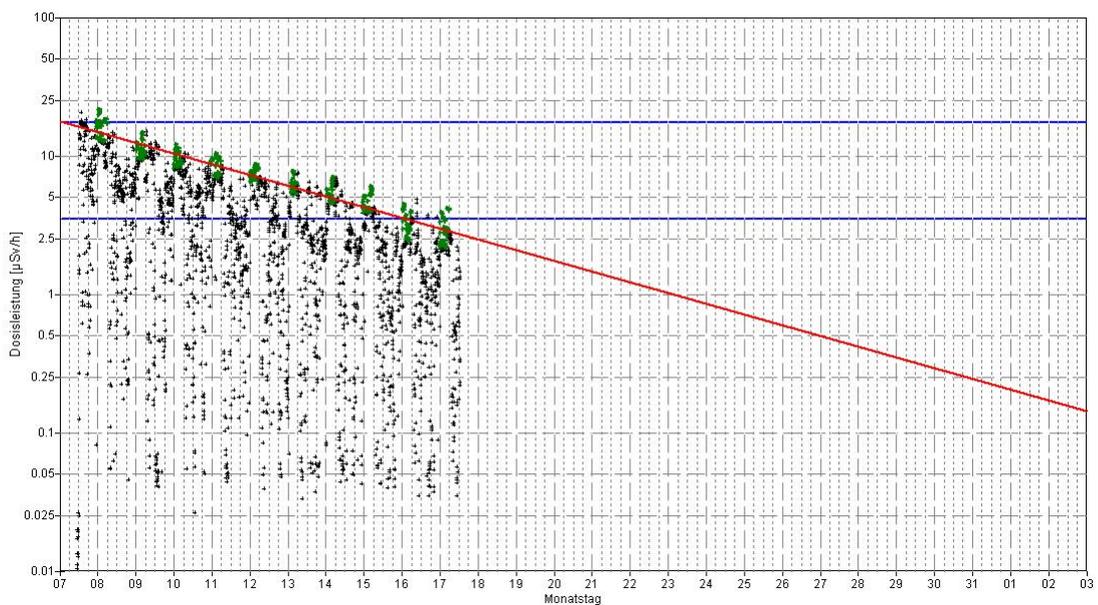


Abb. 2: Dosisleistungsmessung

### 3.4 Posttherapeutische Diagnostik zur Nachbeobachtung

Die Patienten wurden zu drei definierten Nachkontrolluntersuchungen in die Schilddrüsenambulanz einbestellt. Diese fanden drei, sechs und zwölf Monate nach der Radioiodtherapie statt. Eine Anamnese wurde erhoben, ein Schilddrüsenultraschall zur Volumetrie sowie eine  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat-Schilddrüsenzintigraphie wurden durchgeführt. Bei bereits nachgewiesener Tracerumverteilung und deutlicher Abnahme des Technetium-Uptakes sowie zuvor bereits bestehender Euthyreose wurde aus Gründen der Strahlenhygiene auf weitere Schilddrüsenzintigramme verzichtet. Diese Untersuchungen wurden vom gleichen Untersucher, in gleicher Art und Weise sowie mit den gleichen Geräten wie zur Therapievorbereitung durchgeführt. Bei dem laborchemischen Nachweis einer Hypothyreose (TSH-Wert  $> 3,0$  mU/l) wurde eine entsprechende Substitutionsmedikation mit Levothyroxin begonnen. Zur sekundären Strumaprophylaxe wurde ein Ziel-TSH-Wert von 1,0 bis 2,0 mU/l angestrebt. Um ein möglichst schnelles Abklingen der immunogenen Aktivität (Normalisierung des Autoantikörpertiters TRAK  $< 2,0$  U/l) nach der Radioiodtherapie eines Patienten mit Struma und Morbus Basedow zu unterstützen, empfahlen wir einen Ziel-TSH um 0,7 mU/l. Darüber hinaus wurden die Patienten mit Morbus Basedow auf die Notwendigkeit regelmäßiger ophthalmologischer Vorstellungen zur Prävention oder Verlaufskontrolle einer endokrinen Orbitopathie hingewiesen. Erneut wurden die Patienten zu einer schriftlichen Evaluation des stationären Aufenthaltes sowie des posttherapeutischen Verlaufes aufgefordert. Alle erhobenen Daten wurden dokumentiert und für die Auswertung der Patientenzufriedenheit herangezogen.

**Patientenfragebogen**

Zu wissenschaftlichen Zwecken zur Verbesserung der Radioiodtherapie bitten wir Sie, diesen Fragebogen vollständig auszufüllen. Die Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Datenschutzes und werden vertraulich behandelt.

**1.) Beschwerden im Halsbereich**

- | JA                       | NEIN                     |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Druckgefühl.             |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Kloßgefühl.              |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Schmerzen.               |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Schluckbeschwerden.      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Mundtrockenheit.         |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Atemnot in Ruhe.         |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Atemnot unter Belastung. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Halsumfangsabnahme.      |

**2.) Beschwerden allgemeiner Körperfunktionen**

- | JA                       | NEIN                     |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Gewichtsabnahme: ..... kg in ..... Monaten.     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Gewichtszunahme: ..... kg in ..... Monaten.     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Schwitzneigung.                                 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Innere Unruhe.                                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Schlafstörung.                                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vermehrte Müdigkeit.                            |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Durchfallneigung.                               |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Verstopfung.                                    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Haben Sie eine Erkältung? welche Symptome ..... |

**3.) Schilddrüsenmedikamente**

**Wenn JA:** Welche/Dosis/seit wann/heute eingenommen

.....

**4.) Bewertung des stationären Aufenthaltes**

Benoten Sie bitte Ihren stationären Aufenthalt in Schulnoten (1 = sehr gut, 6 = sehr schlecht).....

Was beeinträchtigte Sie am meisten während Ihres stationären Aufenthaltes?.....

Halle, den ..... Unterschrift der Patientin/des Patienten .....

**Abb. 3: Patientenfragebogen zur Evaluation**

### **3.5 Datenerfassung**

Alle erhobenen Daten wurden im Rahmen der Erstellung der Epikrisen erfasst und zusätzlich nach Anonymisierung mit dem Programm Excel® der Firma Microsoft® digitalisiert und tabellarisch ausgewertet. Neben der Ermittlung der Medianwerte wurden mit Hilfe dieses Programmes Übersichten und Diagramme erstellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

In die prospektive Studie konnten 60 Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen von 60 ml oder mehr eingeschlossen werden. 40 der Patienten waren weiblich, 20 männlich, was eine geschlechtsspezifischen Verteilung von 2 : 1 ergab. Das Alter der Patienten lag zwischen 40 und 89 Jahren und betrug im Median 72 Jahre.

Tab. 1: Patientenkollektiv

Anzahl	Geschlecht	Alter	Schilddrüsenvolumen	Komorbidität
n = 60	40 weiblich	40 - 89 Jahre	60 - 330 ml	1 - 9 Erkrankungen
	20 männlich	Median:	Median:	Median:
	2 : 1	72 Jahre	93 ml	4 Erkrankungen

Das prätherapeutische Schilddrüsenvolumen reichte von 60 ml bis zu 330 ml, im Median 93 ml. Eine Struma mit Euthyreose zeigten 15 der in die Studie eingeschlossenen Patienten (25 %), eine Struma mit multifokaler oder disseminierter Schilddrüsenautonomie 35 Patienten (59 %), 5 Patienten eine Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie (8 %) und 5 Patienten eine Struma in Kombination mit einem Morbus Basedow (8 %).

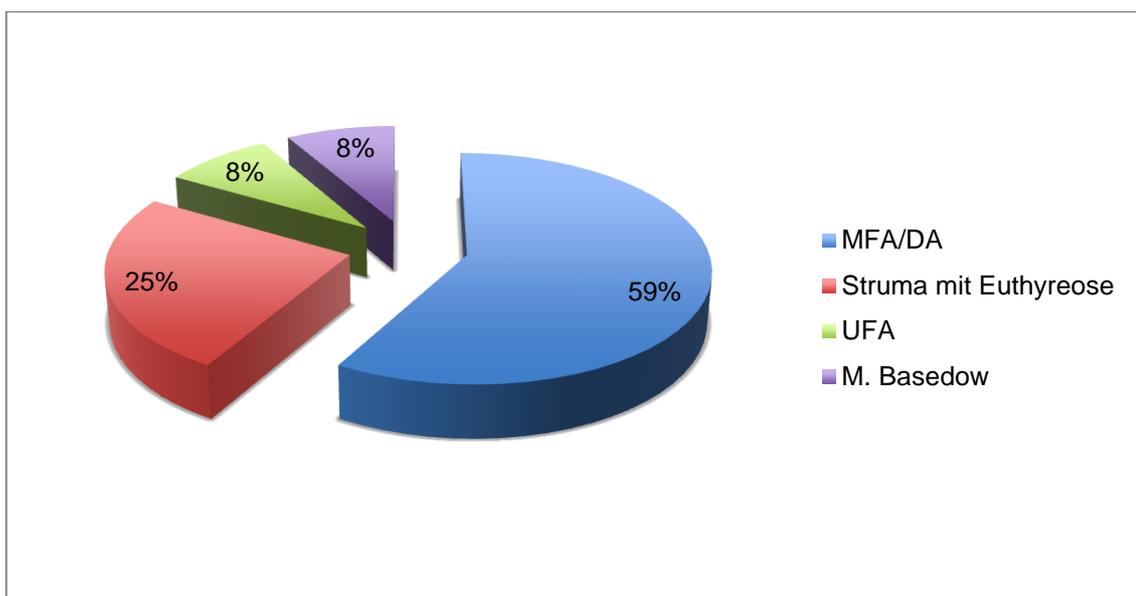
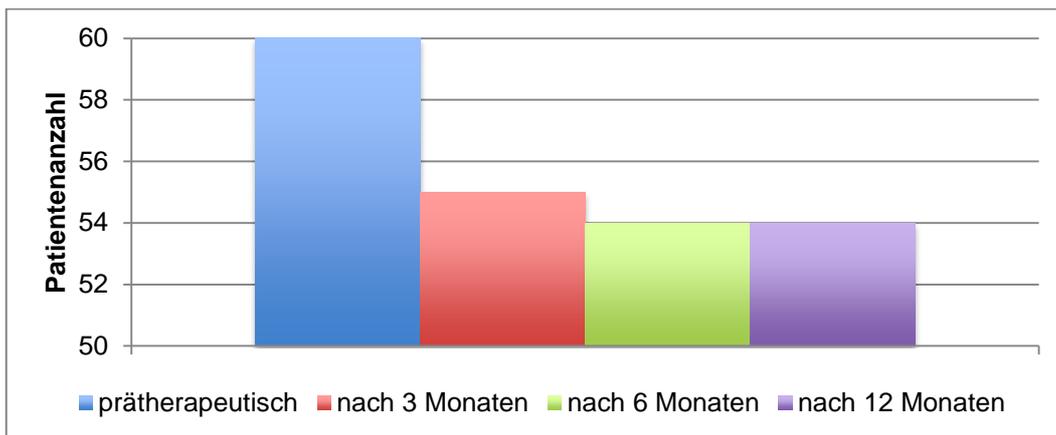


Abb. 4: Schilddrüsenerkrankungen

Zur Abschätzung eines möglichen Operationsrisikos als alternative Behandlung wurden die internistischen Begleiterkrankungen der Patienten eigenanamnestisch erfasst. Im Einzelnen wurden dabei Arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Niereninsuffizienz, Adipositas, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Osteoporose, Zustand nach Herzinfarkt, Zustand nach Apoplex sowie Zustand nach Thrombose oder Lungenembolie erfasst. Die Anzahl der Begleiterkrankungen reichte dabei von einer pro Patient bis zu neun pro Patient, im Median waren es vier Komorbiditäten pro Patient.

Beim klinischen Verdachtsmoment auf das Vorliegen einer Trachealkompression (z. B. Stridor) durch die deutlich vergrößerte Schilddrüse wurde bei insgesamt elf der eingeschlossenen Patienten eine radiologische Diagnostik (Tracheazielaufnahme) durchgeführt. In allen elf Fällen ergab diese eine Trachealverlagerung mit partieller Kompression, jedoch nur bei drei der 60 Patienten eine ausgeprägte. Diese drei Patienten wurden prätherapeutisch zur Durchführung einer Lungenfunktionsprüfung und gegebenenfalls zusätzlicher Bronchoskopie in der Pneumologie des Universitätsklinikums Halle(Saale) vorgestellt. Eine Implantation eines protektiven Trachealstentes vor der Radioiodtherapie war nicht erforderlich.

Nach Abschluss der Vorbereitungsuntersuchungen und ausführlicher Patientenaufklärung über die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen entschieden sich alle 60 Patienten für die Durchführung einer Radioiodtherapie und konnten somit in die prospektive Studie eingeschlossen werden.



**Abb. 5: Anzahl der untersuchten Patienten im Verlauf**

Während des Nachbeobachtungszeitraumes konnten nach drei Monaten die Daten von 55 Patienten und nach sechs und zwölf Monaten die Daten von jeweils 54 Patienten erhoben werden.

Aufgrund der Notwendigkeit einer zweiten Radioiodtherapie bei drei Patienten (zwei Patienten aus der Subgruppe Struma mit Morbus Basedow sowie ein Patient aus der Untergruppe Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie), die nach der Sechsmonatskontrolle und vor der Zwölfmonatskontrolle erfolgte, wurden diese nicht in die Auswertung einbezogen. Somit konnten nach 12 Monaten die Ergebnisse von 51 Patienten zur Auswertung verwendet werden. Das entspricht einer Ausfallquote („drop out“) von 8,3 % nach drei Monaten beziehungsweise von jeweils 10 % nach sechs und zwölf Monaten aufgrund von Incompliance. Unter Berücksichtigung der drei zusätzlich ausgeschlossenen Patienten (zweite Radioiodtherapie) ergab sich nach 12 Monaten somit eine endgültige Ausfallquote von 15 %.

## 4.2 Schilddrüsenvolumen und prozentuale Volumenreduktion im Verlauf

### 4.2.1 Subgruppenübergreifende Darstellung

Es ergab sich ein prätherapeutisches medianes subgruppenübergreifendes Schilddrüsenvolumen von 93 ml. Das minimale Schilddrüsenvolumen betrug entsprechend der Einschlusskriterien 60 ml, das maximale Schilddrüsenvolumen 330 ml.

Drei Monate nach erfolgter Therapie zeigte sich ein medianes Volumen von 54 ml mit einem Bereich von 8,5 ml bis 270 ml. Dies entsprach einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 38,5 %. Die minimale prozentuale Abnahme betrug 17,4 % und die maximale 90,1 %.

Sechs Monate nach erfolgter Therapie ergab sich ein medianes Volumen von 45 ml mit einem Bereich von 5,5 ml bis 140 ml. Dies entsprach einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 55,5 %. Die minimale prozentuale Abnahme war 21,4 % und die maximale 93,6 %.

Zwölf Monate nach erfolgter Therapie fand sich ein medianes Volumen von 34 ml mit einem Bereich von 3,6 ml bis 250 ml. Dies entsprach einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 64,4 %. Die minimale prozentuale Abnahme betrug 24,4 % und die maximale 95,8 %.

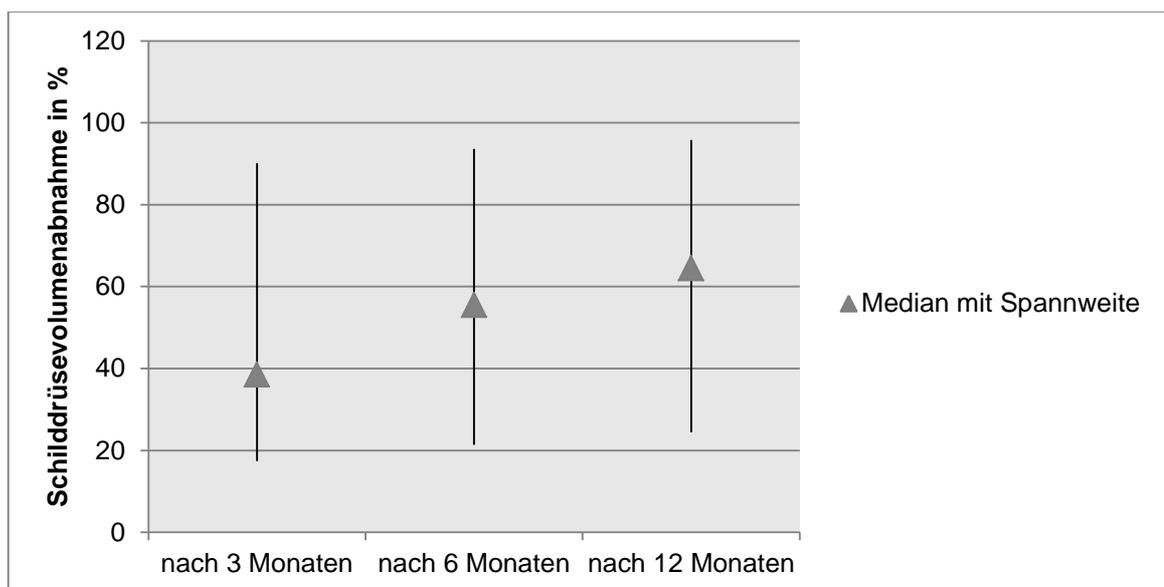


Abb. 6: Subgruppenübergreifende prozentuale Schilddrüsenvolumenabnahme im Verlauf

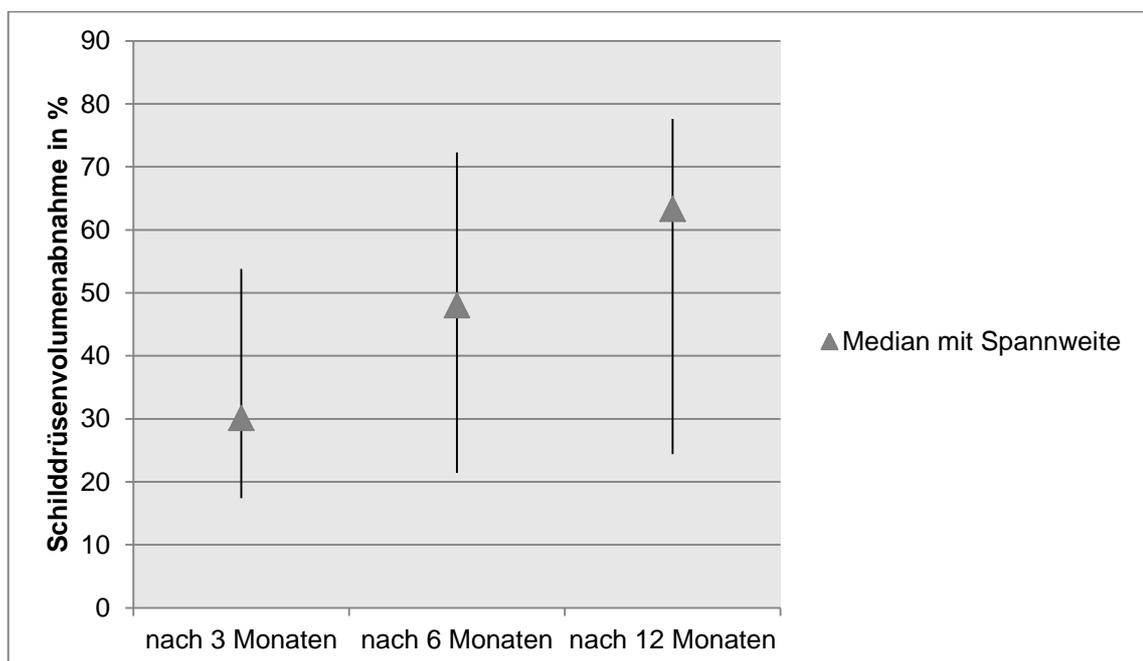
## 4.2.2 Struma mit Euthyreose

Für die Untergruppe Struma mit Euthyreose ( $n = 15$ ) konnte ein prätherapeutisches medianes Schilddrüsenvolumen von 108 ml ermittelt werden. Die Spannweite reichte dabei von minimal 74 ml bis maximal 330 ml.

Drei Monate nach Radioiodtherapie ( $n = 15$ ) wurde ein medianes Schilddrüsenvolumen von 76 ml mit einer Spannweite von 43 ml bis 270 ml festgestellt. Das entspricht einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 30,1 %. Die minimale prozentuale Abnahme betrug 17,4 % und die maximale 53,8 %.

Sechs Monate nach erfolgter Therapie ( $n = 13$ ) ergab sich ein medianes Volumen von 54 ml mit einem Bereich von 28 ml bis 132 ml. Dies entsprach einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 48 %. Die minimale prozentuale Abnahme war 21,4 % und die maximale 72,3 %.

Zwölf Monate nach erfolgter Therapie ( $n = 14$ ) fand sich ein medianes Volumen von 44,5 ml mit einem Bereich von 26 ml bis 250 ml. Dies entsprach einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 63,3 %. Die minimale prozentuale Abnahme betrug 24,4 % und die maximale 77,6 %.



**Abb. 7: Prozentuale Schilddrüsenvolumenabnahme in der Subgruppe Struma mit Euthyreose im Verlauf**

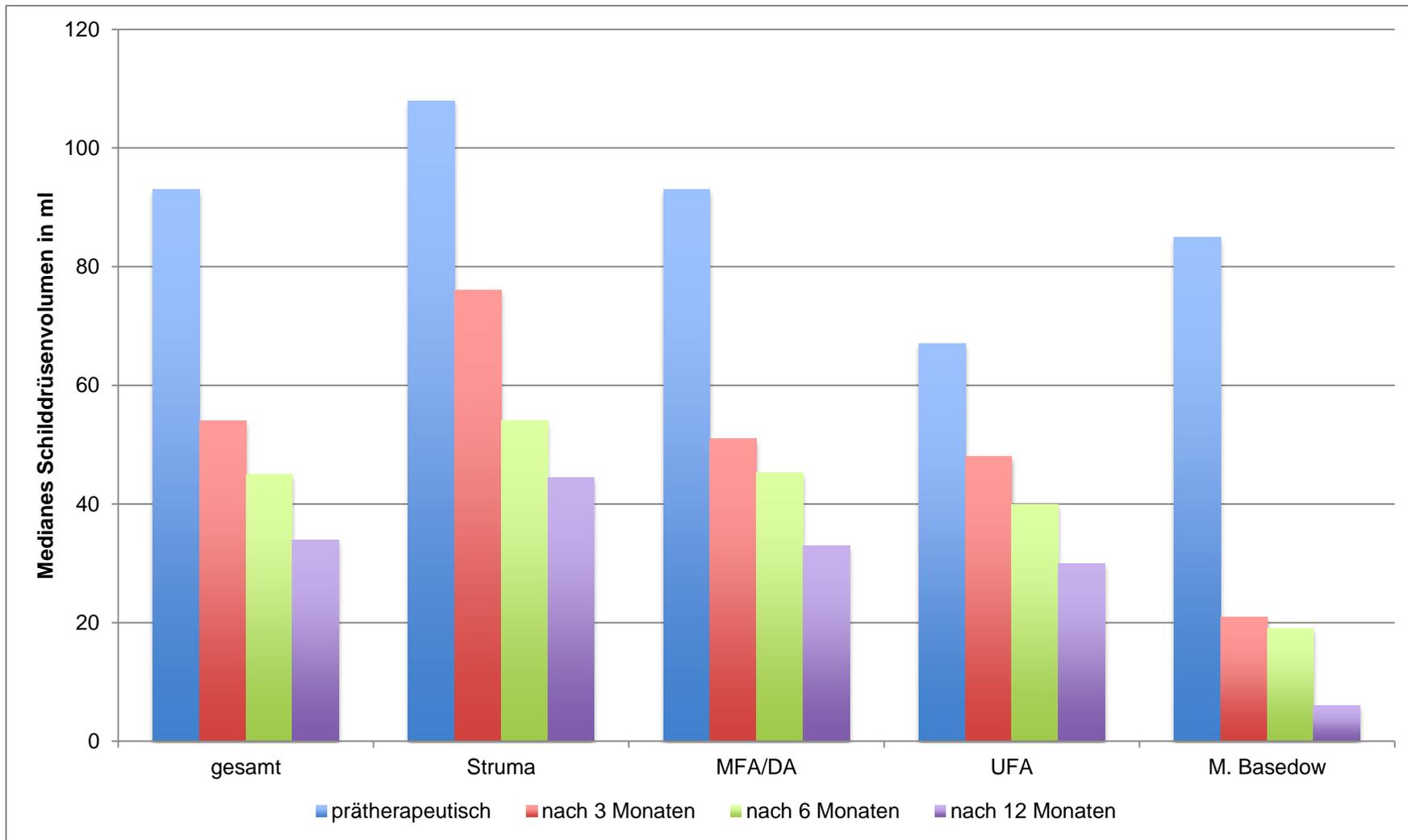


Abb. 8: Medianes Schilddrüsenvolumen im Verlauf (Spannweite siehe Text)

### 4.2.3 Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsenautonomie

Für die Untergruppe der Patienten mit einer Struma in Kombination mit einer multifokalen und disseminierten Schilddrüsenautonomie (n = 35) wurde ein prätherapeutisches medianes Schilddrüsenvolumen von 93 ml ermittelt. Die Spannweite des ausgemessenen Volumens reichte dabei von minimal 60 ml bis maximal 260 ml.

Drei Monate nach durchgeführter Radioiodtherapie (n = 32) wurde ein medianes Schilddrüsenvolumen von 51 ml mit einer Spannweite von 24 ml bis 160 ml festgestellt. Das entspricht einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 41,3 %. Die minimale prozentuale Abnahme war 18,9 % und die maximale 74,2 %.

Sechs Monate nach erfolgter Therapie (n = 32) ergab sich ein medianes Volumen von 45,3 ml mit einem Bereich von 17,5 ml bis 140 ml. Dies entsprach einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 55,5 %. Die minimale prozentuale Abnahme betrug 30,4 % und die maximale 75 %.

Zwölf Monate nach erfolgter Therapie (n = 31) fand sich ein medianes Volumen von 33 ml mit einem Bereich von 8 ml bis 148 ml. Dies entsprach einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 64,9 %. Die minimale prozentuale Abnahme war 40,8 % und die maximale 86,7 %.

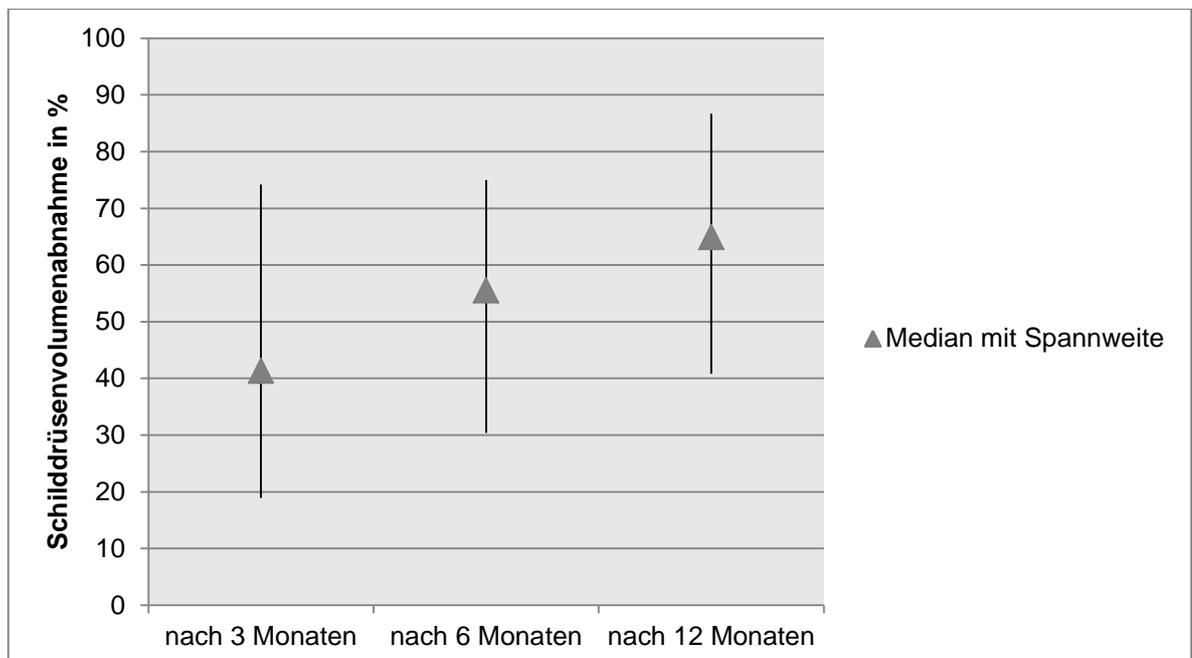


Abb. 9: Prozentuale Schilddrüsenvolumenabnahme in der Subgruppe Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsenautonomie im Verlauf

#### 4.2.4 Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie

Für die Subgruppe der Patienten mit einer Struma in Kombination mit unifokaler Schilddrüsenautonomie (n = 5) wurde ein prätherapeutisches medianes Schilddrüsenvolumen von 67 ml ermittelt. Die Spannweite des ausgemessenen Volumens reichte dabei von minimal 61,5 ml bis maximal 120 ml.

Drei Monate nach durchgeführter Radioiodtherapie (n = 4) wurde ein medianes Schilddrüsenvolumen von 48 ml mit einer Spannweite von 28 ml bis 75 ml festgestellt. Das entspricht einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 34,6 %. Die minimale prozentuale Abnahme war 30,8 % und die maximale 58,2 %.

Sechs Monate nach erfolgter Therapie (n = 4) ergab sich ein medianes Volumen von 40 ml mit einem Bereich von 25 ml bis 67 ml. Dies entsprach einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 45,2 %. Die minimale prozentuale Abnahme betrug 38,2 % und die maximale 62,7 %.

Zwölf Monate nach erfolgter Therapie (n = 3) fand sich ein medianes Volumen von 30 ml mit einem Bereich von 24 ml bis 43 ml. Dies entsprach einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 64,2 %. Die minimale prozentuale Abnahme war 61,5 % und die maximale 64,2 %.

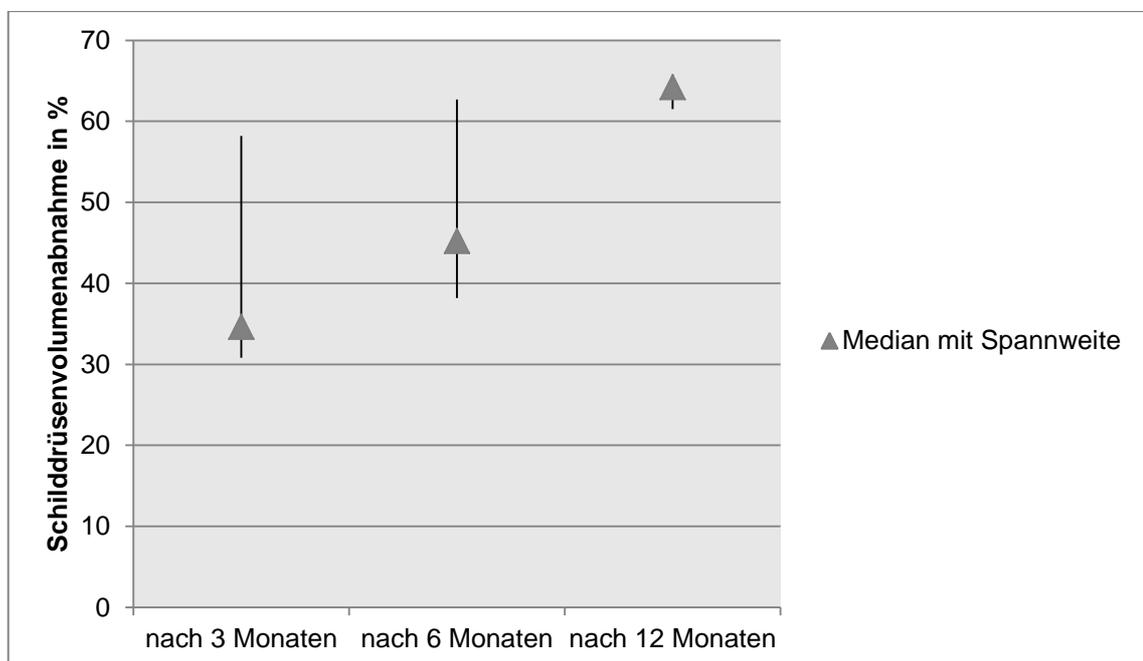


Abb. 10: Prozentuale Schilddrüsenvolumenabnahme in der Subgruppe Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie im Verlauf

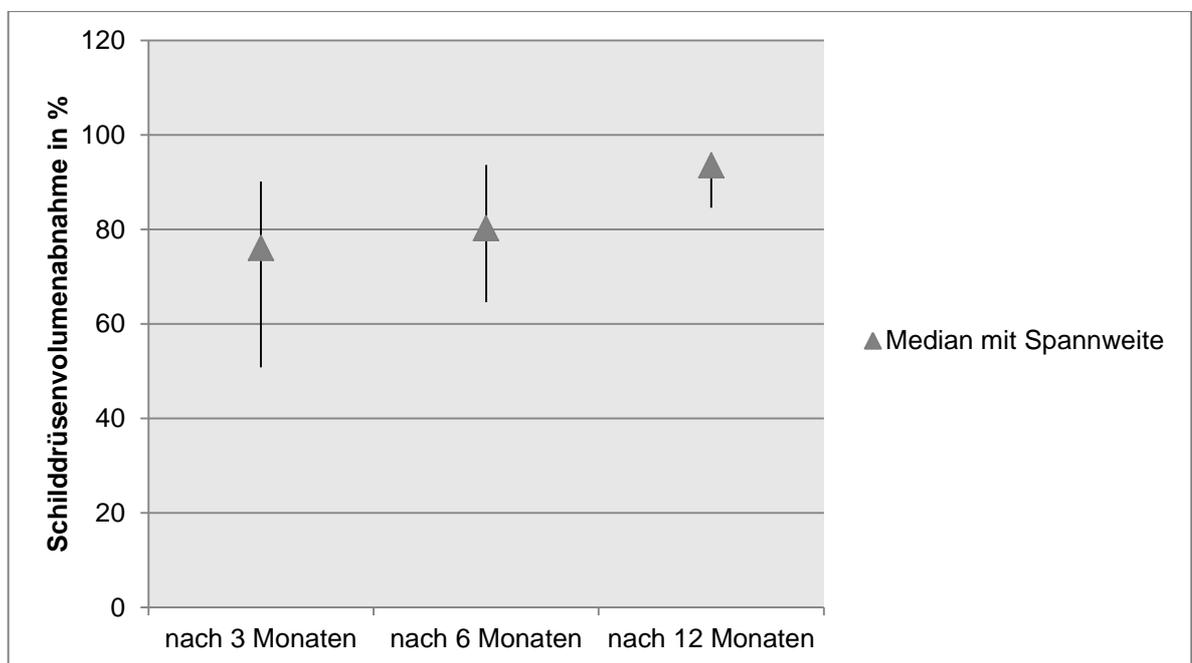
## 4.2.5 Struma mit Morbus Basedow

Für die Subgruppe der Patienten mit einer Struma in Kombination mit einem Morbus Basedow (n = 5) wurde ein prätherapeutisches medianes Schilddrüsenvolumen von 85 ml ermittelt. Die Spannweite des ausgemessenen Schilddrüsenvolumens reichte dabei von minimal 65 ml bis maximal 126 ml.

Drei Monate nach durchgeführter Radioiodtherapie (n = 4) wurde ein medianes Schilddrüsenvolumen von 21 ml mit einer Spannweite von 8,5 ml bis 42 ml festgestellt. Das entspricht einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 76 %. Die minimale prozentuale Abnahme betrug 50,8 % und die maximale 90,1 %.

Sechs Monate nach erfolgter Therapie (n = 5) ergab sich ein medianes Volumen von 19 ml mit einem Bereich von 5,5 ml bis 25 ml. Dies entsprach einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 80,2 %. Die minimale prozentuale Abnahme war 64,6 % und die maximale 93,6 %.

Zwölf Monate nach erfolgter Therapie (n = 3) fand sich ein medianes Volumen von 6 ml mit einem Bereich von 3,6 ml bis 10 ml. Dies entsprach einer medianen Schilddrüsenvolumenabnahme von 93,5 %. Die minimale prozentuale Abnahme betrug 84,6 % und die maximale 95,8 %.



**Abb. 11: Prozentuale Schilddrüsenvolumenabnahme in der Subgruppe Struma mit Morbus Basedow im Verlauf**

### **4.3 TSH-Wert im Verlauf**

Zur Beurteilung der schilddrüsenspezifischen Stoffwechsellage initial sowie im Verlauf zur Dokumentation des funktionellen Ergebnisses der Radioiodtherapie wurde der TSH-Wert herangezogen. Da bei der Subgruppe der Struma mit Euthyreose im Gegensatz zu den übrigen drei Untergruppen bereits ein normwertiger Ausgangs-TSH-Wert vorlag, wurde auf eine subgruppenübergreifende Beurteilung des Verlaufes des TSH-Wertes verzichtet. Nachfolgend werden nun die TSH-Verläufe der einzelnen Untergruppen dargestellt.

#### **4.3.1 Struma mit Euthyreose**

Der initiale mediane TSH-Wert lag bei 0,6 mU/l. Dabei wurde der minimale mit 0,3 mU/l und der maximale TSH-Wert mit 2,0 mU/l bestimmt.

Drei Monate nach erfolgter Radioiodtherapie wurde ein medianer TSH-Wert von 2,2 mU/l mit einer Spannweite von minimal 0,1 mU/l bis maximal 12,1 mU/l ermittelt.

Nach 6 Monaten fand sich ein medianer TSH-Wert von 2,7 mU/l, wobei das Minimum mit 1,0 mU/l und das Maximum mit 5,3 mU/l bestimmt wurden.

Zwölf Monate nach der Therapie zeigte sich ein medianer TSH-Wert von 2,2 mU/l, minimal 0,9 mU/l, maximal 5,4 mU/l.

#### **4.3.2 Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsenautonomie**

Der initiale mediane TSH-Wert lag bei 0,2 mU/l. Dabei wurde der minimale mit 0,0 mU/l und der maximale TSH-Wert mit 2,1 mU/l bestimmt.

Drei Monate nach erfolgter Radioiodtherapie wurde ein medianer TSH-Wert von 1,3 mU/l mit einer Spannweite von minimal 0,0 mU/l bis maximal 8,0 mU/l ermittelt. Lediglich bei 3 der 32 untersuchten Patienten fand sich noch ein TSH-Wert < 0,3 mU/l, was bereits einer funktionellen Erfolgsrate (TSH > 0,3 mU/l) von 90,6 % entspricht.

Nach 6 Monaten fand sich ein medianer TSH-Wert von 1,8 mU/l, wobei das Minimum mit 0,4 mU/l und das Maximum mit 17,3 mU/l bestimmt wurden (funktionelle Erfolgsrate 100 %).

Zwölf Monate nach der Therapie zeigte sich ein medianer TSH-Wert von 1,7 mU/l, minimal 0,4 mU/l, maximal 3,8 mU/l (funktionelle Erfolgsrate 100 %).

### **4.3.3 Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie**

Der initiale mediane TSH-Wert lag bei 0,1 mU/l. Dabei wurde der minimale mit 0,0 mU/l und der maximale TSH-Wert mit 1,0 mU/l bestimmt.

Drei Monate nach erfolgter Radioiodtherapie wurde ein medianer TSH-Wert von 2,1 mU/l mit einer Spannweite von minimal 0,4 mU/l bis maximal 3,8 mU/l ermittelt (funktionelle Erfolgsrate 100 %).

Nach 6 Monaten fand sich ein medianer TSH-Wert von 1,9 mU/l, wobei das Minimum mit 0,1 mU/l und das Maximum mit 4,0 mU/l bestimmt wurden. Bei einem der vier nachuntersuchten Patienten fand sich jetzt ein TSH-Wert  $< 0,3$  mU/l (funktionelle Erfolgsrate 75 %).

Zwölf Monate nach der Therapie zeigte sich ein medianer TSH-Wert von 1,5 mU/l, minimal 1,0 mU/l, maximal 1,6 mU/l (funktionelle Erfolgsrate 100 %).

### **4.3.4 Struma mit Morbus Basedow**

Der initiale mediane TSH-Wert lag bei 0,1 mU/l. Dabei wurde der minimale mit 0,0 mU/l und der maximale TSH-Wert mit 0,9 mU/l bestimmt.

Drei Monate nach erfolgter Radioiodtherapie wurde ein medianer TSH-Wert von 0,5 mU/l mit einer Spannweite von minimal 0,0 mU/l bis maximal 13,9 mU/l ermittelt. Bei zwei der fünf nachuntersuchten Patienten fand sich noch ein TSH-Wert  $< 0,3$  mU/l (funktionelle Erfolgsrate 60 %).

Nach 6 Monaten fand sich ein medianer TSH-Wert von 0,4 mU/l, wobei das Minimum mit 0,0 mU/l und das Maximum mit 1,5 mU/l bestimmt wurden. Erneut fand sich bei zwei der fünf nachuntersuchten Patienten noch ein TSH-Wert  $< 0,3$  mU/l (funktionelle Erfolgsrate 60 %).

Zwölf Monate nach der Therapie zeigte sich ein medianer TSH-Wert von 0,3 mU/l, minimal 0,0 mU/l, maximal 4,6 mU/l. Zwar fand sich auch im Rahmen dieser Nachkontrolluntersuchung bei zwei der fünf Patienten ein TSH  $< 0,3$  mU/l, jedoch ist dies auf eine etwas zu strenge Substitution mit Levothyroxin zurückzuführen – aufgrund der Levothyroxinsubstitutionspflicht bei alle fünf Patienten ergibt sich daher eine funktionelle Erfolgsrate von 100 %.

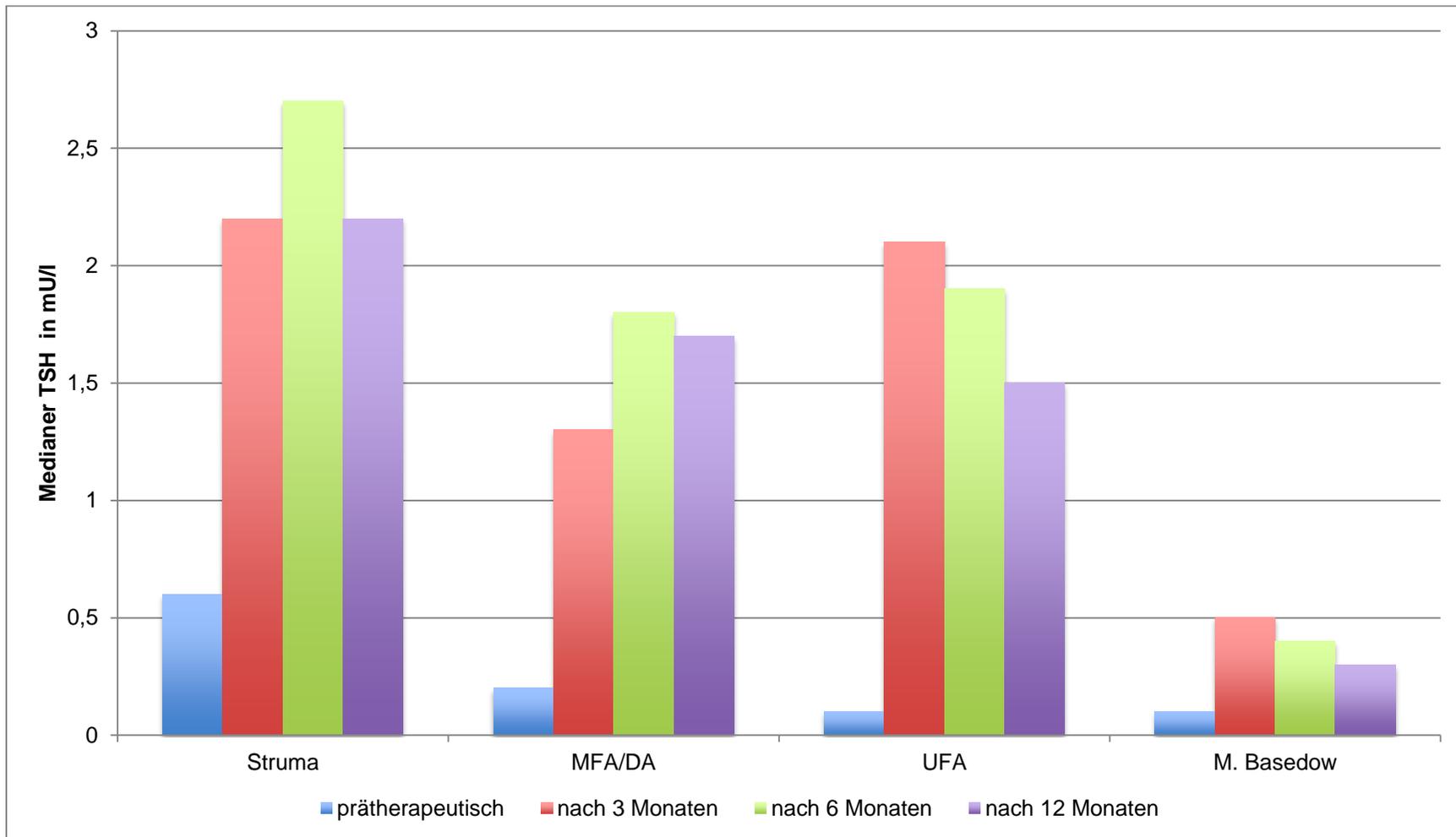


Abb. 12: Medianer TSH-Wert im Verlauf (Spannweite siehe Text)

## **4.4 TcTU im Verlauf**

Als weiterer Parameter zur Beurteilung des funktionellen Erfolges der Radioiodtherapie wurde der Technetium-Uptake herangezogen, der im Rahmen der durchgeführten Schilddrüsenszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat ermittelt wurde. Die Szintigraphie erfolgte bei allen Patienten drei Monate nach der Therapie und in Abhängigkeit vom Uptake, dem Verteilungsmuster sowie der schilddrüsenspezifischen Stoffwechsellage erneut nach sechs Monaten. Nur in einigen Fällen ergab sich die Notwendigkeit einer nochmaligen Wiederholung nach zwölf Monaten.

### **4.4.1 Struma mit Euthyreose**

Der initiale mediane TcTU betrug 1,2 % und reichte dabei von 0,5 % bis 2,3 %. Drei Monate nach der Radioiodtherapie wurde ein medianer TcTU von 0,5 % ermittelt. Die Spannweite betrug dabei von 0 % bis 1,7 %. Sechs Monate nach der Radioiodtherapie wurde bei den neun durchgeführten Schilddrüsenszintigraphien ein medianer TcTU von ebenfalls 0,5 % ermittelt, wobei dieser in einem Bereich zwischen 0,2 % und 1,6 % lag.

### **4.4.2 Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsenautonomie**

Der initiale mediane TcTU betrug 2,2 % und reichte dabei von 0,4 % bis 12,3 %. Drei Monate nach der Radioiodtherapie wurde ein medianer TcTU von 0,6 % ermittelt. Die Spannweite betrug dabei von 0,1 % bis 17 %. Sechs Monate nach der Radioiodtherapie wurde bei den 25 durchgeführten Schilddrüsenszintigraphien ein medianer TcTU von ebenfalls 0,7 % ermittelt, wobei dieser in einem Bereich zwischen 0,2 % und 2,9 % lag.

#### **4.4.3 Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie**

Der initiale mediane TcTU betrug 1,6 % und reichte dabei von 0,9 % bis 3,9 %. Drei Monate nach der Radioiodtherapie wurde ein medianer TcTU von 0,6 % ermittelt. Die Spannweite betrug dabei von 0,2 % bis 0,9 %. Sechs Monate nach der Radioiodtherapie wurde bei den zwei durchgeführten Schilddrüsenszintigraphien ein medianer TcTU von ebenfalls 1,1 % ermittelt, wobei dieser in einem Bereich zwischen 0,4 % und 1,7 % lag.

#### **4.4.4 Struma mit Morbus Basedow**

Der initiale mediane TcTU betrug 13,2 % und reichte dabei von 10,0 % bis 29,0 %. Drei Monate nach der Radioiodtherapie wurde ein medianer TcTU von 0,3 % ermittelt. Die Spannweite betrug dabei von 0,1 % bis 4,0 %. Sechs Monate nach der Radioiodtherapie wurde bei den drei durchgeführten Schilddrüsenszintigraphien ein medianer TcTU von ebenfalls 0,3 % ermittelt, wobei dieser in einem Bereich zwischen 0,3 % und 5,2 % lag.

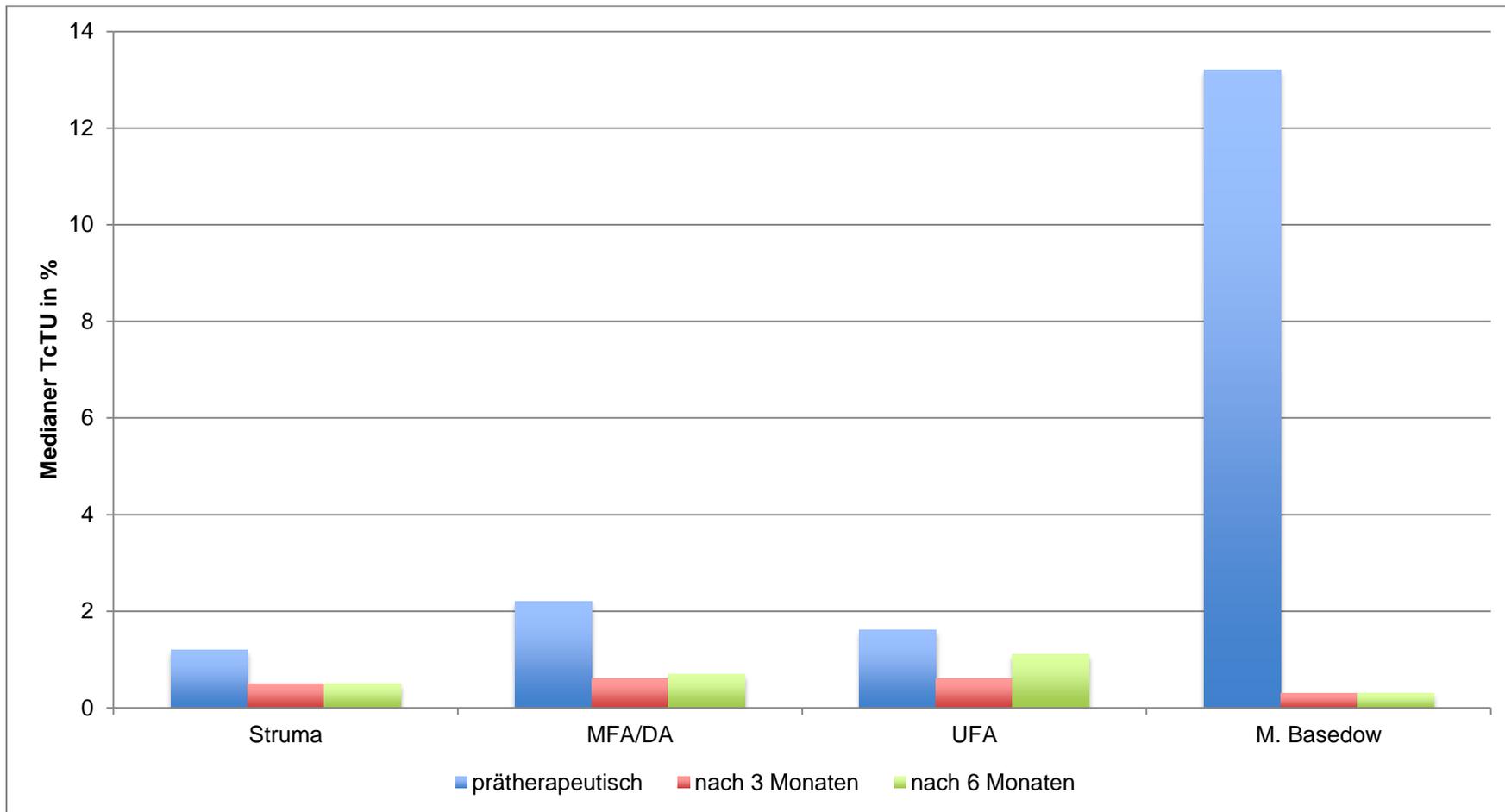
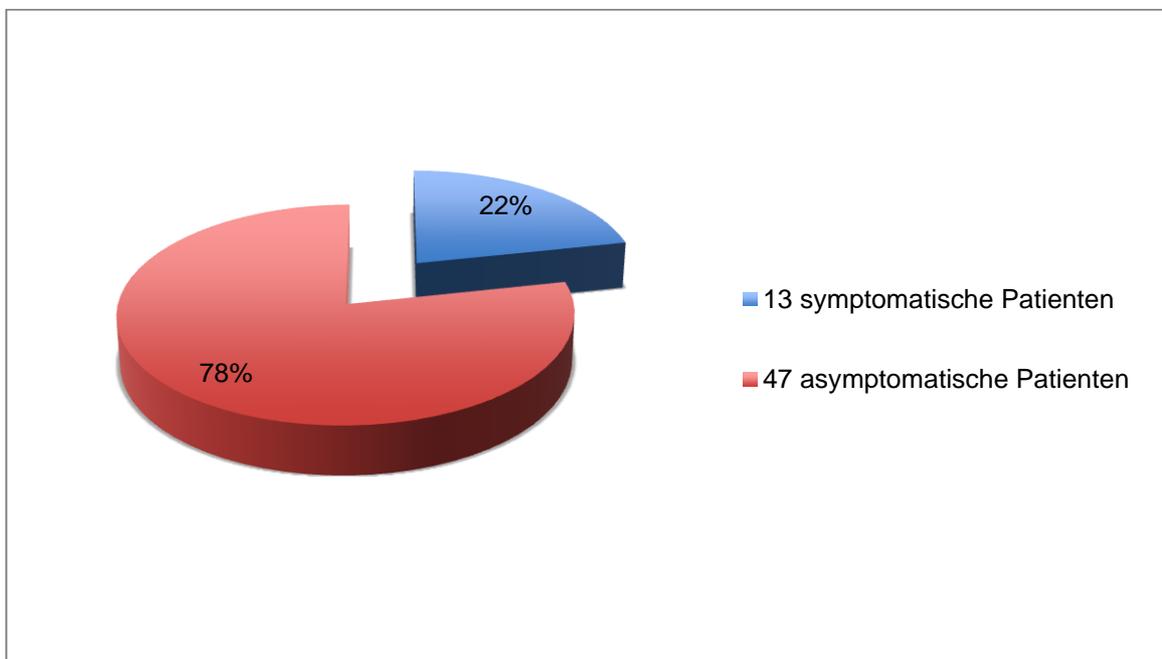


Abb: 13: Medianer TcTU im Verlauf (Spannweite siehe Text)

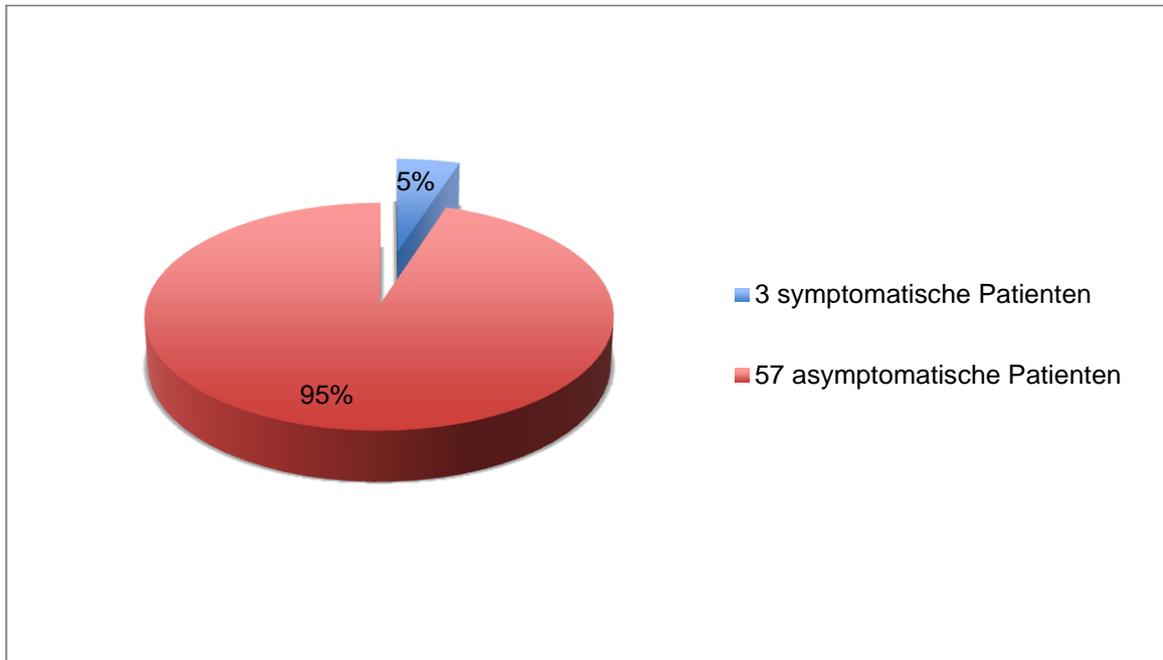
## 4.5 Komplikationen

Die Komplikationen wurden in lokal-zervikale Beschwerden, schilddrüsenspezifische vegetative Beschwerden und in die Entwicklung einer endokrinen Orbitopathie unterteilt. Keine Komplikationen traten peri- und posttherapeutisch auf, die eine stationäre Verlegung der Patienten erforderten. Vor allem entstand trotz teils hochgradiger Trachealeinengung keine Notwendigkeit für die Implantation eines Trachealstents. Die folgenden Lokalsymptome wurden erfragt und dokumentiert: zervikales Druck- und Globusgefühl, Halsschmerzen, Schwellung, Schluckbeschwerden und Dyspnoe. Erfasst wurden die angegebenen Beschwerden, die eine therapeutische Konsequenz (physikalische Maßnahme - Kühlen oder eine medikamentöse Therapie) nach sich zogen. Bei 13 der 60 Patienten wurden lokal-zervikale Symptome erfasst, die jedoch abgesehen von einer Episode einer schweren Dyspnoe (am ehesten durch ein zusätzlich vorliegendes Asthma bronchiale bedingt) sehr gut beherrschbar waren. Somit ist lediglich bei einem von elf Patienten, die eine prätherapeutische Trachealzielaufnahme erhielten, eine relevante, nicht therapie-induzierte Dyspnoe eingetreten. Dyspnoe durch eine radioiodbedingte Schwellung der Schilddrüse trat bei unseren Patienten somit nicht auf.



**Abb. 14: Lokal-zervikale Beschwerden**

Als schilddrüsenspezifische vegetative Beschwerden wurden therapiebedürftige Tachykardien beziehungsweise die Entwicklung einer thyreotoxischen Krise erfasst. Insgesamt traten lediglich bei drei der 60 Patienten derartige Komplikationen auf, wobei nur eine überwachungsbedürftige thyreotoxische Krise im Stadium II nach Herrmann zu behandeln war.



**Abb. 15: Schilddrüsenspezifische vegetative Beschwerden**

Unter der leitliniengemäßen prophylaktischen Glukokortikoidabschirmung kam es bei keinem der fünf Patienten mit Struma in Kombination mit Morbus Basedow zu einer Entwicklung einer endokrinen Orbitopathie, weder peri- noch posttherapeutisch.

## 4.6 Hypothyreoserate

Während der Nachbeobachtung der Patienten wurde auch die Notwendigkeit einer schilddrüsenpezifischen Substitutionsmedikation mit Levothyroxin aufgrund einer posttherapeutischen Hypothyreose erfasst und ausgewertet.

Sechs Monate nach erfolgter Radioiodtherapie war eine Levothyroxinsubstitution bei 15 von 54 nachbeobachteten Patienten erforderlich. Dies entspricht 28 % des Gesamtkollektives.

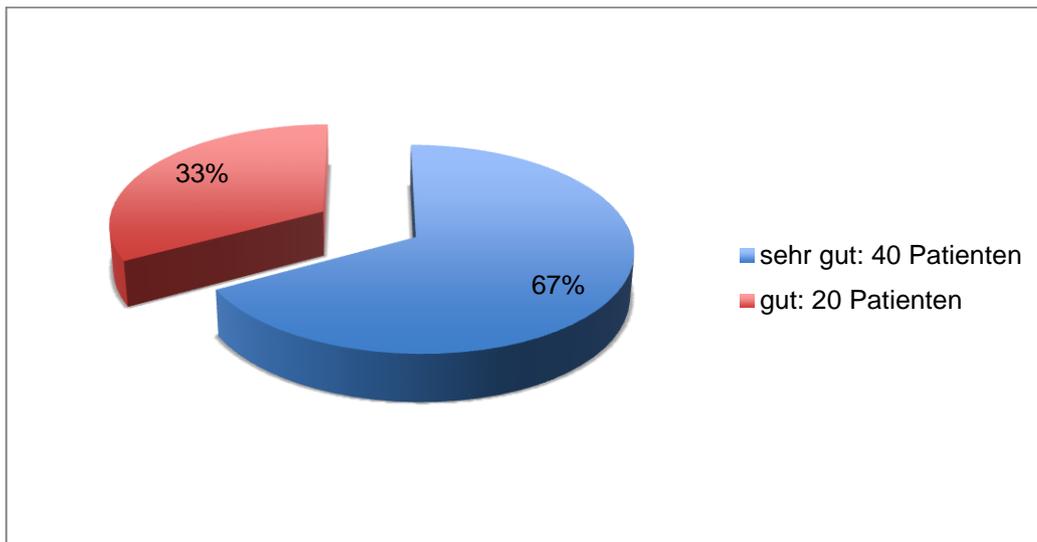
Zwölf Monate nach erfolgter Radioiodtherapie war eine Levothyroxinsubstitution bei 31 von 54 nachbeobachteten Patienten erforderlich. Dies entspricht 57 % des Gesamtkollektives.

**Tab. 2: Substitutionsbedarf mit Levothyroxin**

	Patientenanzahl in der Nachbeobachtung	Anzahl der Patienten mit Levothyroxinsubstitution	Anteil der Patienten mit Substitution
nach 6 Monaten	54	15	28 %
nach 12 Monaten	54	31	57 %

## 4.7 Patientenzufriedenheit

Vor der Therapie und im Rahmen der Verlaufskontrollen wurden die Patienten um die Beantwortung eines Fragebogens gebeten. Nach erfolgter Radioiodtherapie sollten die Patienten den stationären Aufenthalt zur Durchführung der Radioiodtherapie unter Verwendung der Schulnoten 1 („sehr gut“) bis 6 („ungenügend“) bewerten. Dabei bewerteten 40 der 60 Patienten den stationären Aufenthalt mit „sehr gut“. Die übrigen 20 Patienten vergaben für die Zufriedenheit des stationären Verlaufes ein „gut“. Mit schlechteren Noten wurden die Therapie und deren Durchführung nicht bewertet. Darüber hinaus war eine sehr hohe Patientencompliance zu verzeichnen, so dass trotz der medianen Aufenthaltsdauer von 14 Tagen (4 bis 28 Tage) keine Notwendigkeit zu einer frühzeitigen Entlassung aus sozialer Indikation nach Meldung an die zuständige Aufsichtsbehörde erforderlich wurde.



**Abb. 16: Ergebnisse der Patientenevaluation**

## 5 Diskussion

Das Potential der Radioiodtherapie auch zur Behandlung von benignen Erkrankungen großer Schilddrüsen ist in einer Reihe von Arbeiten bereits gezeigt worden. Die überwiegende Zahl dieser Studien ist jedoch retrospektiv. Darüber hinaus waren die Fallzahlen häufig gering, was eine statistisch belastbare Aussagekraft deutlich reduziert.

Eine dezidierte Betrachtung des Ausmaßes der Volumenreduktion in Abhängigkeit von der neben der Struma zugrunde liegenden benignen Schilddrüsenerkrankung (unifokale, multifokale, disseminierte Autonomie, Morbus Basedow oder ausschließlich Struma mit Euthyreose) ist im Rahmen einer prospektiven Analyse ebenfalls noch nicht vorgelegt worden. Lediglich eine retrospektive Arbeit hat einen signifikanten Unterschied der Volumenreduktion zugunsten von Patienten mit Morbus Basedow und Struma im Vergleich zu Patienten mit multifokaler Schilddrüsenautonomie und Struma zeigen können (Dederichs et al., 1996). Generell haben die für die Radioiodtherapie sprechenden Ergebnisse zudem noch nicht zu einem signifikanten Paradigmenwechsel in der Therapieentscheidung geführt, so dass in Deutschland nach wie vor etwa doppelt so häufig Schilddrüsenoperationen durchgeführt werden wie Radioiodtherapien (Statistisches Bundesamt, 2010), bei aber nur leicht ansteigender Inzidenz des papillären Schilddrüsenkarzinomes (Radespiel-Tröger et al., 2014). Vor diesem Hintergrund soll die hier vorliegende Arbeit zu einer Verbesserung der Zuführung der Patienten zu der individuell bestgeeigneten Therapiemodalität beitragen.

## 5.1 Patientenkollektiv

Mit einer Anzahl von 60 eingeschlossenen Patienten liegt diese prospektive Arbeit im Literaturvergleich (das Spektrum der vorrangig retrospektiv ausgewerteten Patienten reicht von 7 untersuchten Patienten bis hin zu 456 Patienten) im Mittelfeld (Baczyk et al., 2009; Le Moli et al., 1999; Pisarek et al., 2007; Wesche et al., 1995; Zinke, 2011), was zu einer ausreichenden Belastbarkeit der ermittelten Ergebnisse führt.

Die Geschlechtsverteilung, 40 eingeschlossene Frauen und 20 eingeschlossene Männer, entspricht den epidemiologischen Daten, dass Frauen etwa doppelt so häufig von Schilddrüsenerkrankungen betroffen sind wie Männer (Kuwert, 2007; Reiners et al., 2004).

Mit einem medianen Patientenalter von 72 Jahren lagen die Resultate dieser Erhebung ebenfalls im Literaturdurchschnitt (Bachmann et al., 2009; Bonnema et al., 2004; Huysmans et al., 1994; Verelst et al., 1990) und belegen somit die aktuelle Anwendung der Radioiodtherapie bei großen Schilddrüsen vor allem bei Patienten in höherem Lebensalter mit höherem Narkose- beziehungsweise Operationsrisiko. Dieser Fakt wird auch durch die erhobenen internistischen Begleiterkrankungen der untersuchten Patienten (im Median 4) verstärkt.

Das mediane initiale Schilddrüsenvolumen der Vergleichsarbeiten zeigte eine große Varianz und reichte von 60 bis 80 ml (Bonnema et al., 2004; Hegedüs et al., 1988; Sabri et al., 1999; Wesche et al., 2001) bis hin zu 130 bis 300 ml (Bonnema et al., 2007, 2002; Huysmans et al., 1993). Somit lag das mediane initiale Schilddrüsenvolumen dieser Studie (93 ml) im Mittelfeld der zum Vergleich herangezogenen Arbeiten.

Die Compliance der Patienten, im Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten zu den drei vereinbarten Kontrollen zu erscheinen, war im Vergleich sehr hoch, was als ein indirektes Maß für die Patientenzufriedenheit über die Radioiodtherapie interpretiert werden kann. Die niedrige Patienten-Ausfallrate nach 12 Monaten betrug im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen sehr hohen Raten von über 50 % (Kahraman et al., 2012) lediglich 10 %.

## 5.2 Schilddrüsenvolumen und prozentuale Volumenreduktion im Verlauf

### 5.2.1 Subgruppenübergreifende Betrachtung

Tab. 3: Literaturübersicht - Volumenreduktion im Verlauf

(Autor, Jahr)	Anzahl	medianes Vol. initial (ml)	mediane Volumenreduktion in (%)				
			3 Mon.	6 Mon.	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.
Eigene Daten	60	93	38,5	55,5	64,4		
(Fast et al., 2014)	95	96		23,1			44
(Flores-Rebollar et al., 2013a)	5	77			47		
(Zinke, 2011)	456	128	33	41	46	55,8	54,9
(Baczyk et al., 2009)	34	145	31		54	64	
(Bachmann et al., 2009)	88	127	42		66	70	75
(Pisarek et al., 2007)	7	145			55		
(Wesche et al., 1995)	10	88			48	59	

Die in dieser Arbeit erreichten medianen Volumenabnahmen im Verlauf des 12monatigen Nachbeobachtungszeitraumes sind mit der zur Verfügung stehenden Literatur vergleichbar (siehe Tabelle 3). Dabei werden mediane Schilddrüsenvolumenreduktionen von 30 bis 40 % nach drei Monaten, 40 bis 50 % nach sechs Monaten und bis zu 75 % im Langzeitverlauf beschrieben. Die in dieser Arbeit ermittelten Volumenabnahmen liegen im Literaturvergleich im oberen Bereich. Die wahrscheinlichste Ursache dafür ist die im Vergleich zur Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Dietlein et al., 2007) sowie der Leitlinie der EANM (Stokkel et al., 2010) verwendete höhere Zieldosis. Der Zusammenhang zwischen eingesetzter Zieldosis und erreichter Volumenreduktion als einer der wichtigsten Einflussfaktoren konnte bereits mehrfach gezeigt werden (Allahabadia et al., 2001; de Jong et al., 2013; Zinke, 2011). Das Ziel dieser höheren Zieldosen war das Erreichen eines suffizienten Ergebnisses bereits mit einzeitigem Vorgehen,

um Wirksamkeitsverluste bei fraktionierten, mehrzeitigen Therapien möglichst zu vermeiden (Baczyk et al., 2009). Dadurch wurden im Vergleich zu einem Mehrfachtherapiekonzept nicht nur eine patientenfreundliche Verminderung der Gesamthospitalisationsdauer, sondern auch eine Reduktion der Kumulativaktivität erreicht. Erklärt werden können diese Wirksamkeitsverluste mit dem sogenannten „Stunning-Effekt“, wodurch bei mehrfacher Iodadministration die Iodaufnahme, die Iodspeicherung und die Halbwertszeit und signifikant zurückgehen (Lassmann et al., 2004). Darüber hinaus kommt es zu einer verminderten Strahlen-sensibilität der Thyreozyten. Es konnten mit den hier eingesetzten höheren Aktivitäten bei einzeitig angelegtem Therapiekonzept vergleichbare mediane Schilddrüsenvolumenreduktionen im Verlauf erreicht werden, wie sie nach dem kostenintensiven „off-label“ Einsatz von rekombinantem TSH beschrieben wurden (Bonnema et al., 2014; Ceccarelli et al., 2011; Fast et al., 2014; Giusti et al., 2014). Die teils deutliche Varianz der erzielten Volumenreduktion im Verlauf ist überwiegend auf die verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen (regionale Effekte durch variierende Iodaufnahme) und den unterschiedlichen Zieldosiseinsatz zurückzuführen und wird im Folgenden in der Betrachtung der einzelnen Subgruppen diskutiert.

### **5.2.2 Struma mit Euthyrose**

Die mediane Schilddrüsenvolumenabnahme im Verlauf nach drei Monaten (30,1 %), nach sechs Monaten (48,0 %) und nach 12 Monaten (63,3 %) ist vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. So werden Volumenabnahmen um 35 bis 50 % innerhalb der ersten zwei Jahre nach Therapie (Bonnema et al., 2014), finale Volumenabnahmen im Verlauf von 63,4 % (Giusti et al., 2014) beziehungsweise Abnahmeraten um 43,2 % nach einem Jahr und 56,2 % im Langzeitverlauf bei wegen Struma mit Euthyrose durchgeführten Radioiodtherapien beschrieben (Fast et al., 2012). Die große Varianz innerhalb der Subgruppe (24,4 % minimale Volumenabnahme und 77,6 % maximale Volumenabnahme nach 12 Monaten) ist in der Zusammenschau mit der Literatur auf verschiedene mögliche Ursachen zurückzuführen. So konnte ein indirekt proportionaler Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Volumenreduktion mit einem geringen <sup>131</sup>Iod-Uptake sowie einem ausgeprägten initialen Schilddrüsenvolumen gezeigt werden (Bonnema et al., 2014; Fast et al., 2012; Giusti et al., 2014; Kobe et al., 2010). Diese Korrelation zwischen dem volumenbezogenen Ergebnis einer Radioiodtherapie und dem prätherapeutisch ermittelten <sup>131</sup>Iod-Uptake belegt nochmals den Nutzen einer individuellen Kalkulation der Therapieaktivität im Gegensatz zur Verwendung von Standardaktivitäten (Damle et al., 2012; Hänscheid et al., 2013).

### **5.2.3 Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsenautonomie**

Auch beim Vergleich der Volumenreduktion in dieser Subgruppe passen die gezeigten Ergebnisse – mediane Schilddrüsenvolumenabnahme nach drei Monaten (41,3 %), nach sechs Monaten (55,5 %) und nach 12 Monaten (64,9 %) – gut zur entsprechenden vorhandenen Literatur mit Reduktionsraten von 46,4 % bis 63,4 % (Flores-Rebollar et al., 2013b; Giusti et al., 2014).

Im Vergleich zur Untergruppe der Struma mit Euthyreose findet sich eine bereits deutlichere Volumenabnahme nach drei Monaten, was am ehesten auf die eingesetzte höhere Zieldosis sowie den höheren und homogeneren (bei der disseminierten Autonomie) <sup>131</sup>Iod-Uptake zurückzuführen ist (Stokkel et al., 2010). In den weiteren Verlaufskontrollen gleichen sich die medianen Volumenabnahmen dann wieder an.

### **5.2.4 Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie**

In dieser Untergruppe findet sich neben einer suffizienten Verkleinerung der autonom funktionierenden Schilddrüsenknoten – in der Literatur bis 69 % (Tarantini, 2006) – auch eine vergleichbare mediane Abnahme (um bis zu 60 %) des Gesamtvolumens (Zinke, 2011). Aufgrund der geringen Fallzahl dieser Subgruppe ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt.

Darüber hinaus kam es bei einer Patientin mit einer bereits initial bestehenden immunogenen Begleitkomponente (erhöht nachweisbarer Autoantikörpertiter Anti-TPO, normwertiger Autoantikörpertiter TRAK) sechs Monate nach der ersten Radioiodtherapie zu einer immunogenen Stimulation mit dann auch erhöhtem Autoantikörpertiter TRAK. Dieses Phänomen der Auslösung eines autoimmunogenen Prozesses nach einer Radioiodtherapie (Pilgrim und Bähre, 1993) wurde bereits vielfach in der Literatur beschrieben (Chiovato et al., 1994; Dunkelmann et al., 1998; Nygaard et al., 1999a; Regalbuto et al., 1999). Daher sollte im Rahmen der individuellen Ermittlung der Therapieaktivität bereits initial eine höhere Zieldosis Anwendung finden. Aufgrund der dadurch erforderlichen zweiten Radioiodtherapie, die dann auch zu einem funktionellen Erfolg führte, wurde die Patientin jedoch aus der Betrachtung der Volumenreduktion nach 12 Monaten ausgeschlossen, bei der in diesem Fall bereits ein Rückgang des Gesamtschilddrüsenvolumens um 77,2 % gemessen werden konnte.

### **5.2.5 Struma mit Morbus Basedow**

Im Vergleich aller Subgruppen konnte bei den Patienten mit Struma und Morbus Basedow erwartungsgemäß die deutlichste mediane Volumenreduktion im Verlauf ermittelt werden – nach drei Monaten (76,0 %), nach sechs Monaten (80,2 %) und nach 12 Monaten (93,5 %). Diese sehr überzeugenden Ergebnisse sind auch in einigen Arbeiten in ähnlichem Ausmaß vorbeschrieben – Volumenreduktion bis 76 % (Sabri et al., 1999), bis 86 % (Zinke, 2011) beziehungsweise bis 91 % (Sawicka and Sowiński, 2012). Die somit erreichte Reduktion des medianen Schilddrüsenvolumens von 85 ml auf 6 ml innerhalb von 12 Monaten nach der Therapie ist mit einem durch Schilddrüsenoperation erzielten Schilddrüsenrestvolumen vergleichbar (Rayes et al., 2014). Wie bereits in der zuletzt beschriebenen Subgruppe der Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie ist auch hier aufgrund der niedrigen Fallzahl (initial n = 5) keine statistisch belastbare Gesamtaussage möglich. Darüber hinaus wurden zwei Patienten aus der Betrachtung der Volumenreduktion nach 12 Monaten ausgeschlossen, da bei diesen beiden Patienten aufgrund einer immunogenen Stimulation eine zweite Radioiodtherapie erforderlich wurde. Nach der zweiten Therapie konnte in beiden Fällen ein funktioneller Erfolg verzeichnet werden und es wurde eine Volumenreduktion um 93,5 % beziehungsweise 96,8 % erreicht.

### 5.3 TSH-Wert im Verlauf

Zur Beurteilung des funktionellen Ergebnisses – Beseitigung einer vorbestehenden hyperthyreoten Stoffwechsellaage – wurde die Auswertung des TSH-Wertes im Verlauf herangezogen. Als funktioneller Erfolg wurde dabei das Erreichen eines TSH-Wertes  $> 0,3$  mU/l gewertet, so dass bei initial vorliegender normwertiger schilddrüsen-spezifischer Stoffwechsellaage bei Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage die Angabe dieser Erfolgsrate entfällt und lediglich eine kurze Diskussion der TSH-Werte im Verlauf erfolgt.

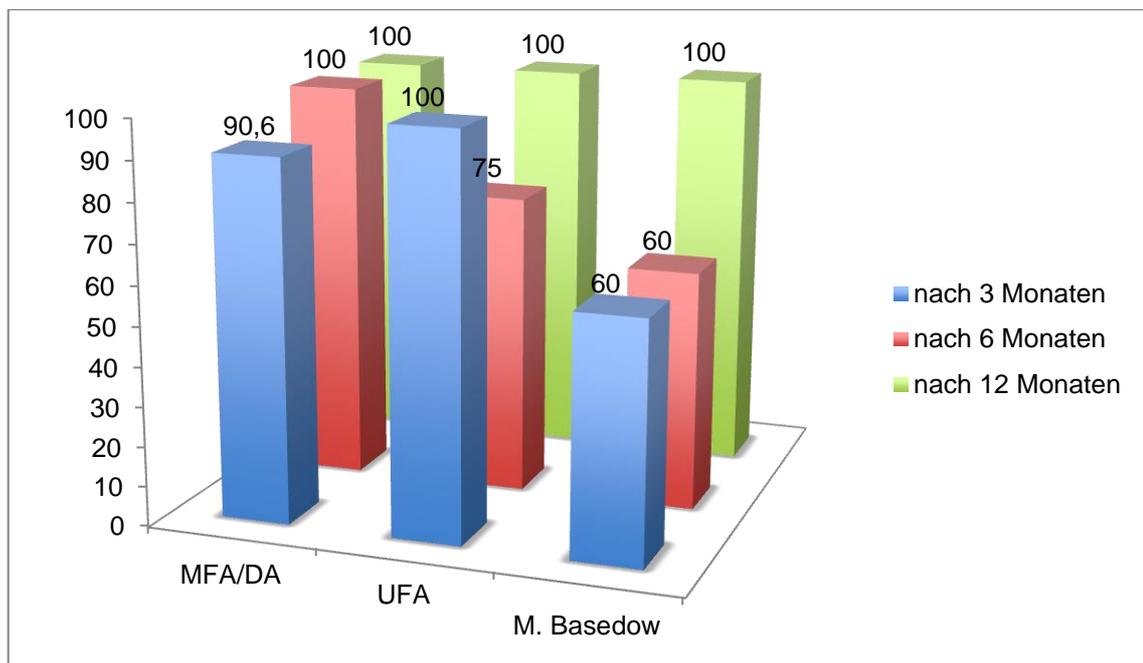


Abb. 17: Funktionelle Erfolgsrate im Verlauf

#### 5.3.1 Struma mit Euthyreose

Der mediane TSH-Wert in der Subgruppe Struma mit Euthyreose stieg von 0,61 mU/l prätherapeutisch auf maximal 2,71 mU/l sechs Monate nach der Radioiodtherapie. Der anschließende leichte Abfall des medianen TSH-Wertes in der Kontrolle nach 12 Monaten ist auf die steigende Zahl der Patienten mit Levothyroxinsubstitution zurückzuführen und wird im Folgenden diskutiert. Der initial eher niedrige TSH-Wert (Normbereich 0,3 - 3,0 mU/l) passt gut zu dem in der Literatur bereits beschriebenen Phänomen des Vorhandenseins autonomer Zellverbände in Strumen mit noch bestehender Euthyreose (Emrich und Bähre, 1978).

### **5.3.2 Struma mit multifokaler und disseminierter Schilddrüsenautonomie**

Die funktionellen Erfolgsraten in dieser Untergruppe – 90,6 % nach drei Monaten, und jeweils 100 % nach sechs und 12 Monaten – sind im Vergleich zu einigen älteren Arbeiten besser. In diesen werden finale Heilungsraten von bis zu 80 % angegeben (Bal et al., 2002; Kok et al., 2000). Eine Ursache für die etwas niedrigere funktionelle Erfolgsrate ist die teils gemeinsame Betrachtung von Patienten mit Autonomien und Autoimmunthyreopathien kombiniert mit Struma. Darüber hinaus wurden als Einflussfaktoren initiales Schilddrüsenvolumen, Patientenalter und medikamentöse Vortherapie angegeben. Die Erfolgsabhängigkeit von der eingesetzten Zieldosis wurde ebenfalls bereits untersucht. Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Strahlendosis und Heilungsrate hergestellt werden – 73 % funktioneller Erfolg bei niedrigerer Therapieaktivität versus 88 % finaler funktioneller Erfolg bei höherer Therapieaktivität – 1,85 - 3,70 MBq pro Gramm Schilddrüse (Huysmans et al., 1993). Vergleichbar gute Heilungsraten von 85 % nach drei Monaten und schließlich 98 % im Langzeitverlauf wurden in einer neueren Arbeit beschrieben (Kahraman et al., 2012) und passen somit gut zu dem selbst therapierten und nachbeobachteten Patienten. Daher kann von einer zwischen 80 % und 100 % liegenden funktionellen Erfolgsrate nach einer einzeitigen Radioiodtherapie sicher ausgegangen werden, was vor allem bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen als verlässlich zu erreichendes Therapieziel von Bedeutung ist.

### **5.3.3 Struma mit unifokaler Schilddrüsenautonomie**

In dieser Fallzahl-bezogen kleinen Subgruppe weisen die guten funktionellen Erfolgsraten – 100 % nach drei Monaten, 75 % nach sechs Monaten und 100 % nach 12 Monaten – die Besonderheit auf, dass es bei einem der fünf Patienten nach sechs Monaten zu einer autoimmunbedingten erneuten Hyperthyreose kam und sich die Heilungsrate somit durch die geringe Fallzahl bedingt formal auf 75 % reduzierte. Es existieren in der Literatur nicht viele Arbeiten, die speziell die funktionelle Erfolgsrate der Entität der unifokalen Autonomie und Struma betrachten. In einer Arbeit wird für diese spezielle Untergruppe eine bereits nach drei Monaten erzielte Heilungsrate von 75 % angegeben (Nygaard et al., 1999b), was gut mit den eigenen Daten korreliert.

### **5.3.4 Struma mit Morbus Basedow**

Die initial moderaten funktionellen Erfolgsraten in dieser Subgruppe – 60 % nach drei Monaten, 60 % nach sechs Monaten und 100 % nach 12 Monaten – sind überwiegend auf den langsamen Rückgang der Autoimmunreaktion bei den Patienten mit großem posttherapeutischem Schilddrüsenvolumen zurückzuführen. Daher kam es bei zwei Patienten auch zu einer immunogenen Stimulation, die eine zweite Radioiodtherapie nach sechs Monaten erforderte, um das funktionelle Endergebnis einer hypothyreoten Stoffwechsellage bei ablativem Therapiekonzept zu erreichen. In der Literatur werden bei vergleichbarem Therapieprinzip Heilungsraten von bis zu 86 % beschrieben, die einen Zusammenhang zwischen der Ratio der 6 h- und 24 h-Iodaufnahme im Radioiodtest und der Erfolgsrate herstellen konnten. So lag diese bei 83 % der Therapieversager bei 0,9 oder höher, was auf einen deutlich gesteigerten Ioddurchsatz rückschließen lässt (Willegaignon et al., 2013). Weitere Arbeiten, die die funktionelle Erfolgsrate von Radioiodtherapien bei einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow betrachteten, konnten ebenfalls sehr gute Heilungsraten von 63 % bis 86 % zeigen (Tarantini, 2006; Yau et al., 2009). Damit konnte die Effektivität der Radioiodtherapie im Bezug auf das funktionelle Ergebnis – vor allem mit einem ablativen Konzept – sowohl anhand der eigenen Ergebnisse als auch im Literaturvergleich für Patienten mit großvolumigen Schilddrüsen und Morbus Basedow gezeigt werden.

## 5.4 TcTU im Verlauf

Die Schilddrüsenszintigraphie wurde in dieser Studie zur Beurteilung der Nuklidverteilung sowie zur Ermittlung des TcTU prätherapeutisch und im Verlauf eingesetzt. Darüber hinaus wurde posttherapeutisch, gerade bei dem Vorliegen fokaler Schilddrüsenautonomien, die Tracerumverteilung beurteilt. Im Verlauf konnte bei allen vier Subgruppen ein Rückgang des medianen TcTU – Struma mit Euthyreose von initial 1,2 % auf 0,5 %; Struma mit multifokaler oder disseminierter Autonomie von initial 2,2 % auf 0,7 %; Struma mit unifokaler Autonomie von initial 1,6 % auf 1,1 %; Struma mit Morbus Basedow von initial 13,2 % auf 0,3 % – als weiterer Nachweis eines funktionellen Erfolges festgestellt werden. Diese hohe Erfolgsrate ist in wenigen Arbeiten auch bereits in der Literatur vorbeschrieben (Oexle et al., 1998; Reinhardt et al., 2002). Darüber hinaus wurde in den genannten Studien der initiale TcTU in die Ermittlung der erforderlichen Therapieaktivität mit einbezogen. War die Bedingung eines supprimierten TSH-Wertes erfüllt, wurde in jener Studie die Zieldosis in Abhängigkeit von der Höhe des TcTU, definierten Vorgaben folgend, schrittweise erhöht. Somit wurde eine Anpassung der Therapieaktivität an das autonome Potential erreicht. Zusammenfassend kommt dem TcTU daher sowohl eine Rolle bei der Therapievorbereitung als auch in den Kontrollen zur Beurteilung des Therapieerfolges zu.

## 5.5 Komplikationen

Die während der Therapie möglichen Komplikationen wurden in drei Kategorien unterteilt: lokal-zervikale Beschwerden, vegetative Beschwerden und Augenbeschwerden im Rahmen einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow.

Mit dem Auftreten von Lokalbeschwerden bei lediglich 22 % der therapierten Patienten (13 von 60 Patienten) passen die eigenen Ergebnisse gut zu bereits vorliegenden Arbeiten (Bonnema et al., 1999; Howarth et al., 1997; Wesche et al., 2001). Auch konnte es bereits gezeigt werden, dass es bei Patienten mit vorbestehender Trachealverlagerung und -einengung zu keiner Zunahme der Kompressionssymptome während der Therapie kam. Sowohl die Trachealverlagerung (Rückgang um 20 % nach einem Jahr) als auch die -einengung (Erweiterung der engsten Stelle der Trachea um 36 % nach einem Jahr) verbesserten sich im posttherapeutischen Verlauf deutlich (Huysmans et al., 1994). Auch bei den in meiner Studie therapierten Patienten kam es nur zu einer Episode einer ausgeprägten Dyspnoe bei vorbestehender Trachealeinengung, die jedoch nahezu ausschließlich auf ein begleitendes Asthma bronchiale zurückzuführen war, da es nach entsprechender Medikation zu einer raschen Verbesserung der Symptomatik kam.

Therapiebedürftige vegetative Beschwerden traten lediglich bei 3 der 60 therapierten Patienten auf, wobei zwei der drei Patienten aufgrund einer Tachykardie nur einer niedrig dosierten Betablockade bedurften. Diese war auch nur als passagere Medikation während der peri- und posttherapeutischen Phase der Freisetzungshyperthyreose erforderlich. Die Patientin, bei der sowohl eine intensivere Begleittherapie als auch eine Überwachung der Vitalparameter erforderlich war, wurde bereits bei vorbestehender thyreotoxischer Krise radioiodtherapiert (therapeutische Alternativlosigkeit bei fehlender Narkosefähigkeit). Das geringe und gut beherrschbare Ausmaß an vegetativen Komplikationen wird auch von anderen Autoren beschrieben (Kirsch et al., 2002; Zinke, 2011). Peri- und posttherapeutische Todesfälle traten bei den eigenen Patienten bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes nicht auf.

Eine weitere sehr wichtige Komplikationsmöglichkeit ist das Auftreten oder die Verschlechterung einer vorbestehenden endokrinen Orbitopathie. Diese Problematik wird in der Literatur kontrovers diskutiert und ist häufig ein entscheidender Parameter in der Findung der optimalen definitiven Schilddrüsentherapie für diese Patienten, so dass jeweils eine individuelle Entscheidung getroffen werden sollte (Czarnywojtek et al., 2012). Einige Arbeiten zeigten das Risiko der Entwicklung einer endokrinen Orbitopathie nach einer Radioiodtherapie (Laurberg et al., 2008; Wiersinga and Bartalena, 2002).

Diesbezüglich konnte aber nachgewiesen werden, dass das Risiko der Entwicklung oder Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie durch den gezielten Einsatz von Glukokortikoiden deutlich verringert werden kann (Shiber et al., 2014). Eine ausführliche Aufklärung über die Schädlichkeit des Nikotinabusus ist bei diesen Patienten ebenfalls essentiell. Erste Erkenntnisse über die zugrunde liegenden molekulargenetischen Ursachen – Überexpression von „adipocyte-related immediate early genes“ – wurden erst kürzlich veröffentlicht (Planck et al., 2014). Darüber hinaus sollte vor allem auch eine engmaschige ophthalmologische Nachsorge erfolgen um eine Entwicklung einer verzögerten Augenbeteiligung frühzeitig zu erkennen (Misaki, 2012). Bei unseren fünf Patienten (aufgrund von zwei Zweittherapien 7 Einzeltherapien) kam es unter der leitliniengerechten Abschirmung mit Glukokortikoiden zu keiner Entwicklung einer floriden endokrinen Orbitopathie. Neben dem primären Einsatz der Radioiodtherapie zur Behandlung von Autoimmuntyreopathien vom Typ Morbus Basedow wurde auch der Einsatz nach erfolgter Thyreoidektomie bei Patienten mit vorbestehender milder endokriner Orbitopathie diskutiert. Das Ergebnis im Bezug auf die Entwicklung der Orbitopathie in einem 24monatigen Nachbeobachtungszeitraum war für Patienten mit zusätzlicher Radioiodtherapie unter rhTSH-Gabe – inaktive endokrine Orbitopathie nach 12 Monaten in 75 % – besser als bei den ausschließlich operierten – inaktive endokrine Orbitopathie nach 12 Monaten in 30 % (Moleti et al., 2014) .

Zudem werden in der Literatur noch weitere mögliche Komplikationsmöglichkeiten nach einer Radioiodtherapie benannt. Die Verminderung der Speicheldrüsenfunktion kann durch verschiedene peritherapeutische Maßnahmen, wie zum Beispiel das Lutschen von sauren Bonbons oder das Kauen von Kaugummi verringert werden (Noaparast and Hosseinimehr, 2013). Andere Autoren haben das Auftreten einer zeitlich begrenzten (bis zu 10 Monate nach der Therapie) Störung der Nebenschilddrüsenfunktion mit einem Anstieg des Parathormons, aber noch normwertigen Serumkalzium- und -phosphatwerten (Szumowski et al., 2013) beschrieben. Neben diesen frühen Komplikationsmöglichkeiten wurden auch mögliche Spätfolgen in Form der Entstehung von Radioiodtherapie-bedingten Zweitkarzinomen diskutiert (Hyer et al., 2010). Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass es weder einen signifikanten Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen (Angusti et al., 2000; Holm et al., 1980) noch einen Anstieg der generellen Inzidenz anderer maligner Tumore nach durchgeführter Radioiodtherapie aufgrund einer Schilddrüsenüberfunktion (Franklyn et al., 1999) gab.

## 5.6 Hypothyreoserate

Die Entwicklung einer Hypothyreose nach Radioiodtherapie ist bereits umfassend untersucht worden. Die dabei gezeigten Hypothyreoseraten differieren jedoch teilweise stark, was unter anderem vor allem mit dem gewünschten Therapieziel und dem somit angewendeten Dosiskonzept zusammenhängt. Es gibt somit nicht nur eine positive Korrelation zwischen Dosis und dem Ausmaß der Volumenreduktion, sondern auch zwischen der Dosis und der Hypothyreoserate (Kahraman et al., 2012). Die hier ermittelten Raten der substitutionspflichtigen Hypothyreose nach sechs Monaten (28 %) und nach 12 Monaten (57 %) sind im Literaturvergleich im Mittelfeld angesiedelt. In der Nachbeobachtung werden Raten von 7 % bis 100 % beschrieben (Hegedüs et al., 1988; Le Moli et al., 1999; Verelst et al., 1990).

Die Raten bei Patienten die aufgrund einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow therapiert worden, waren aufgrund des überwiegend angewendeten ablativen Konzeptes höher, zum Beispiel 78 % (Bakos et al., 2013). Teilweise wurden ebenfalls höhere Hypothyreoseraten bei Radioiodtherapien mit Standardaktivitäten – 74 % nach 12 Monaten – gezeigt (Lewis et al., 2013). Bei neueren Therapieansätzen für großvolumige Schilddrüsen mit vorheriger rh-TSH-Gabe konnten nicht nur die Aktivität und somit die Strahlenexposition der Patienten reduziert werden, sondern es kam auch zu einer signifikant höheren Hypothyreoserate im Verlauf (Fast et al., 2014, 2012; Giusti et al., 2014).

Generell ist jedoch die Hypothyreoserate niedriger als bei der für diese Patienten zur Verfügung stehenden Alternativmethoden (Thyreoidektomie oder Hemithyreoidektomie und subtotale Resektion kontralateral). Daher sollte diese nach entsprechender Patientenaufklärung nicht als Ausschlusskriterium für eine Radioiodtherapie bewertet werden dürfen (Rayes et al., 2014).

## 5.7 Patientenzufriedenheit

Die Beurteilung der Zufriedenheit des stationären Aufenthaltes erfolgte mittels Schulnoten von 1 („sehr gut“) bis 6 („ungenügend“). 40 Patienten bewerteten mit „sehr gut“ und 20 Patienten bewerteten mit „gut“. Dieses hohe Maß an Zufriedenheit kam trotz der im Vergleich zur Operation deutlich höheren medianen Verweildauer zustande und ist mit anderen diesbezüglichen Erhebungen vergleichbar (Kirsch et al., 2002; Zinke, 2011). Darüber hinaus ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die gute Verträglichkeit der Therapie eine Ursache der hohen Zufriedenheitswerte. Diese führten im Verlauf auch zu der sehr geringen Ausfallquote (10 %) von Patienten („drop out“) während des 12monatigen Kontrollintervalls.

Ähnlich gute Patientenbewertungen (88 % positiv bewertet) konnten jedoch auch für die Schilddrüsenoperation gezeigt werden (Grodski et al., 2007).

## 6 Zusammenfassung

Das Hauptanliegen dieser prospektiven Studie ist die Erfassung des Effektes einer einzeitigen Radioiodtherapie bei großen Strumen in Abhängigkeit von der gutartigen Schilddrüsenerkrankung zur Verbesserung differentialtherapeutische Ansätze.

**Methoden:** Von Juli 2010 bis zum August 2011 wurden 60 Patienten (Median 72 Jahre) mit einem Schilddrüsenvolumen von mehr als 60 ml (Median 93; 60-330) eingeschlossen. Die Therapievorbereitung erfolgte mittels Radioiod-Zweiphasen-Test. Daran schloss sich die Ermittlung der Therapieaktivität mit Hilfe der Marinelli Formel an. Die  $^{131}\text{I}$ -Einzelaktivität (707-3770 MBq) wurde oral verabreicht. Verlaufskontrollen mit Ultraschall,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Szintigraphie, Laborkontrollen und Patientenfragebogen erfolgten nach 3, 6 und 12 Monaten.

**Ergebnisse:** Subgruppenübergreifend zeigte sich eine mediane Schilddrüsenvolumenreduktion nach 3 Monaten um 38,5 %, nach 6 Monaten um 55,5 % und nach 12 Monaten um 64,4 %. Subgruppenspezifisch ergaben sich die folgenden medianen Volumenreduktionen, jeweils nach 3, 6 und 12 Monaten.

- a) Struma mit Euthyreose ohne Autonomie: um 30,1 %, um 48 % und um 63,3 %.
- b) Struma mit multifok. / dissem. Autonomie: um 41,3 %, um 55,5 % und um 64,9 %.
- c) Struma mit unifokaler Autonomie: um 34,6 %, um 45,2 % und um 64,2 %.
- d) Struma und M. Basedow: um 76 %, um 80,2 % und um 93,5 %.

Die funktionelle Erfolgsrate (TSH-Wert  $> 0,3$  mU/l) lag bei allen Subgruppen nach 12 Monaten bei 100 %. Eine substituionspflichtige Hypothyreose lag nach 12 Monaten bei 57 % der Patienten vor. Peritherapeutisch traten wenige, gut beherrschbare lokale (22 %) und vegetative (5 %) Beschwerden auf. Eine radioiodinduzierte interventionsbedürftige Trachealkompression trat nicht auf. Die Therapie wurde von 40 Patienten mit der Note „sehr gut“ und von 20 Patienten mit der Note „gut“ bewertet.

**Schlussfolgerungen:** In dieser prospektiven Studie konnte subgruppenübergreifend eine deutliche Volumenreduktion erreicht werden – am ausgeprägtesten in der Subgruppe Struma mit M. Basedow, am geringsten in der Subgruppe Struma mit Euthyreose. Die einzeitige Radioiodtherapie auch bei ausgeprägtem Schilddrüsenvolumen erwies sich als äußerst effektiv, nebenwirkungsarm und von den Patienten gut toleriert. Somit stellt diese Therapie nicht nur bei älteren Patienten mit höherem OP-Risiko eine sehr gute Therapieoption dar, sondern sollte auch generell im Hinblick auf die hohe Anzahl an Schilddrüsenoperationen in Deutschland als risikoärmere und effektive Behandlungsmethode häufiger in die initiale Therapieplanung einbezogen werden. Eine Anpassung der entsprechenden Therapieempfehlungen ist wünschenswert.

## 7 Literaturverzeichnis

- Allahabadia, A., Daykin, J., Sheppard, M.C., Gough, S.C., Franklyn, J.A., 2001. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 3611–3617. doi:10.1210/jcem.86.8.7781
- Amato-Stratmann, M., 2011. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.* 364, 1978; author reply 1978–1979. doi:10.1056/NEJMc1103014#SA1
- Angusti, T., Codegone, A., Pellerito, R., Favero, A., 2000. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 41, 1006–1009.
- Bachmann, J., Kobe, C., Bor, S., Rahlff, I., Dietlein, M., Schicha, H., Schmidt, M., 2009. Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nucl. Med. Commun.* 30, 466–471. doi:10.1097/MNM.0b013e32832b5ccc
- Baczyk, M., Pisarek, M., Czepczyński, R., Ziemnicka, K., Gryczyńska, M., Pietz, L., Sowiński, J., 2009. Therapy of large multinodular goitre using repeated doses of radioiodine. *Nucl. Med. Commun.* 30, 226–231. doi:10.1097/MNM.0b013e328320eb03
- Bähre, M., Hilgers, R., Lindemann, C., Emrich, D., 1988. Thyroid autonomy: sensitive detection in vivo and estimation of its functional relevance using quantified high-resolution scintigraphy. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 117, 145–153.
- Bakos, B., Takács, I., Nagy, Z., Kósa, J.P., Balla, B., Tóbiás, B., Halászlaki, C., Szili, B., Lakatos, P., 2013. Long term efficacy of radioiodine treatment in hyperthyroidism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* 121, 494–497. doi:10.1055/s-0033-1334884
- Bal, C.S., Kumar, A., Pandey, R.M., 2002. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 12, 399–405. doi:10.1089/105072502760043486
- Barczyński, M., Konturek, A., Hubalewska-Dydejczyk, A., Gołkowski, F., Cichoń, S., Nowak, W., 2010. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of total thyroidectomy versus Dunhill operation versus bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular nontoxic goiter. *World J. Surg.* 34, 1203–1213. doi:10.1007/s00268-010-0491-7

- Bellantone, R., Lombardi, C.P., Boscherini, M., Raffaelli, M., Tondolo, V., Alesina, P.F., Corsello, S.M., Fintini, D., Bossola, M., 2004. Predictive factors for recurrence after thyroid lobectomy for unilateral non-toxic goiter in an endemic area: results of a multivariate analysis. *Surgery* 136, 1247–1251. doi:10.1016/j.surg.2004.06.054
- Berghout, A., Wiersinga, W.M., Smits, N.J., Touber, J.L., 1990. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am. J. Med.* 89, 602–608.
- Bonnema, S.J., Bartalena, L., Toft, A.D., Hegedüs, L., 2002. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 147, 1–11.
- Bonnema, S.J., Bertelsen, H., Mortensen, J., Andersen, P.B., Knudsen, D.U., Bastholt, L., Hegedüs, L., 1999. The feasibility of high dose iodine 131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 3636–3641. doi:10.1210/jcem.84.10.6052
- Bonnema, S.J., Fast, S., Hegedüs, L., 2014. The role of radioiodine therapy in benign nodular goitre. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 28, 619–631. doi:10.1016/j.beem.2014.02.001
- Bonnema, S.J., Nielsen, V.E., Boel-Jørgensen, H., Grupe, P., Andersen, P.B., Bastholt, L., Hegedüs, L., 2007. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 3424–3428. doi:10.1210/jc.2007-0501
- Bonnema, S.J., Nielsen, V.E., Hegedüs, L., 2004. Long-term effects of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goitre. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 150, 439–445.
- Castro, M.R., Caraballo, P.J., Morris, J.C., 2002. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 4154–4159. doi:10.1210/jc.2001-011762
- Ceccarelli, C., Antonangeli, L., Brozzi, F., Bianchi, F., Tonacchera, M., Santini, P., Mazzeo, S., Bencivelli, W., Pinchera, A., Vitti, P., 2011. Radioiodine 131I treatment for large nodular goiter: recombinant human thyrotropin allows the reduction of radioiodine 131I activity to be administered in patients with low uptake. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 21, 759–764. doi:10.1089/thy.2010.0088

- Chianelli, M., Bizzarri, G., Todino, V., Misischi, I., Bianchini, A., Graziano, F., Guglielmi, R., Pacella, C.M., Gharib, H., Papini, E., 2014. Laser ablation and <sup>131</sup>-iodine: a 24-month pilot study of combined treatment for large toxic nodular goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, E1283–1286. doi:10.1210/jc.2013-2967
- Chiovato, L., Santini, F., Vitti, P., Bendinelli, G., Pinchera, A., 1994. Appearance of thyroid stimulating antibody and Graves' disease after radioiodine therapy for toxic nodular goitre. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 40, 803–806.
- Czarnywojtek, A., Zgorzalewicz-Stachowiak, M., Stangierski, A., Florek, E., Zdanowska, J., Katarzyna, H., Andrzejewska, M., Ruchała, M., 2012. Thyroid associated orbitopathy--medication, radioiodine or operation? *Przegląd Lek.* 69, 1140–1143.
- Damle, N., Bal, C., Kumar, P., Reddy, R., Virkar, D., 2012. The predictive role of 24h RAIU with respect to the outcome of low fixed dose radioiodine therapy in patients with diffuse toxic goiter. *Horm. Athens Greece* 11, 451–457.
- Dederichs, B., Otte, R., Klink, J.E., Schicha, H., 1996. [Volume reduction of the thyroid after radioiodine therapy in patients with autonomous goiter and Basedow's goiter]. *Nukl. Nucl. Med.* 35, 164–169.
- De Jong, J.A.F., Verkooijen, H.M., Valk, G.D., Zelissen, P.M.J., de Keizer, B., 2013. High failure rates after (<sup>131</sup>)I therapy in Graves hyperthyroidism patients with large thyroid volumes, high iodine uptake, and high iodine turnover. *Clin. Nucl. Med.* 38, 401–406. doi:10.1097/RLU.0b013e3182817c78
- Diehl, L.A., Garcia, V., Bonnema, S.J., Hegedüs, L., Albino, C.C., Graf, H., Latin American Throid Society, 2005. Management of the nontoxic multinodular goiter in Latin America: comparison with North America and Europe, an electronic survey. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 117–123. doi:10.1210/jc.2004-1722
- Dietlein, M., Dressler, J., Grünwald, F., Leisner, B., Moser, E., Reiners, C., Schicha, H., Schneider, P., Schober, O., Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, 2007. [Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 4)]. *Nukl. Nucl. Med.* 46, 220–223.
- Dunkelmann, S., Rudolph, F., Prillwitz, A., Groth, P., Schümichen, C., 1998. [Paradoxical effect of radioiodine therapy in functional thyroid autonomy and mild immunothyropathy]. *Nukl. Nucl. Med.* 37, 23–29.
- Emrich, D., Bähre, M., 1978. Autonomy in euthyroid goitre: maladaptation to iodine deficiency. *Clin. Endocrinol. Oxf* 257–65.

Fast, S., Bonnema, S.J., Hegedüs, L., 2011. Radioiodine therapy of benign non-toxic goitre. Potential role of recombinant human TSH. *Ann. Endocrinol.* 72, 129–135. doi:10.1016/j.ando.2011.03.018

Fast, S., Hegedüs, L., Pacini, F., Pinchera, A., Leung, A.M., Vaisman, M., Reiners, C., Wemeau, J.-L., Huysmans, D.A., Harper, W., Rachinsky, I., de Souza, H.N., Castagna, M.G., Antonangeli, L., Braverman, L.E., Corbo, R., Düren, C., Proust-Lemoine, E., Marriott, C., Driedger, A., Grupe, P., Watt, T., Magner, J., Purvis, A., Graf, H., 2014. Long-term efficacy of modified-release recombinant human thyrotropin augmented radioiodine therapy for benign multinodular goiter: results from a multicenter, international, randomized, placebo-controlled, dose-selection study. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 24, 727–735. doi:10.1089/thy.2013.0370

Fast, S., Nielsen, V.E., Grupe, P., Boel-Jørgensen, H., Bastholt, L., Andersen, P.B., Bonnema, S.J., Hegedüs, L., 2012. Prestimulation with recombinant human thyrotropin (rhTSH) improves the long-term outcome of radioiodine therapy for multinodular nontoxic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 2653–2660. doi:10.1210/jc.2011-3335

Feldt-Rasmussen, U., 2009. Radioiodine treatment for non-toxic goitre. *F1000 Med. Rep.* 1. doi:10.3410/M1-70

Flores-Rebollar, A., Ruiz-Juvera, A., Lopez-Carrasco, G., Gonzalez-Trevino, O., 2013a. Effect of 1110 MBq Radioiodine in Reducing Thyroid Volume in Multinodular Goiter: A New Protocol. *J. Clin. Med. Res.* 5, 234–238. doi:10.4021/jocmr1361w

Flores-Rebollar, A., Ruiz-Juvera, A., Lopez-Carrasco, G., Gonzalez-Trevino, O., 2013b. Effect of 1110 MBq Radioiodine in Reducing Thyroid Volume in Multinodular Goiter: A New Protocol. *J. Clin. Med. Res.* 5, 234–238. doi:10.4021/jocmr1361w

Franklyn, J.A., Maisonneuve, P., Sheppard, M., Betteridge, J., Boyle, P., 1999. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 353, 2111–2115. doi:10.1016/S0140-6736(98)12295-X

Gharib, H., James, E.M., Charboneau, J.W., Naessens, J.M., Offord, K.P., Gorman, C.A., 1987. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N. Engl. J. Med.* 317, 70–75. doi:10.1056/NEJM198707093170202

Giusti, M., Caorsi, V., Mortara, L., Caputo, M., Monti, E., Schiavo, M., Bagnara, M.C., Minuto, F., Bagnasco, M., 2014. Long-term outcome after radioiodine therapy with adjuvant rhTSH treatment: comparison between patients with non-toxic and pre-toxic large multinodular goitre. *Endocrine* 45, 221–229. doi:10.1007/s12020-013-9959-1

- Grodski, S., Stalberg, P., Robinson, B.G., Delbridge, L.W., 2007. Surgery versus radioiodine therapy as definitive management for graves' disease: the role of patient preference. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 17, 157–160. doi:10.1089/thy.2006.0141
- Hänscheid, H., Canzi, C., Eschner, W., Flux, G., Luster, M., Strigari, L., Lassmann, M., 2013. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 40, 1126–1134. doi:10.1007/s00259-013-2387-x
- Hegedüs, L., Hansen, B.M., Knudsen, N., Hansen, J.M., 1988. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 297, 661–662.
- Holm, L.E., Dahlqvist, I., Israelsson, A., Lundell, G., 1980. Malignant thyroid tumors after iodine-131 therapy: a retrospective cohort study. *N. Engl. J. Med.* 303, 188–191. doi:10.1056/NEJM198007243030404
- Howarth, D.M., Epstein, M.T., Thomas, P.A., Allen, L.W., Akerman, R., Lan, L., 1997. Outpatient management of patients with large multinodular goitres treated with fractionated radioiodine. *Eur. J. Nucl. Med.* 24, 1465–1469.
- Huysmans, D.A., Hermus, A.R., Corstens, F.H., Barentsz, J.O., Kloppenborg, P.W., 1994. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann. Intern. Med.* 121, 757–762.
- Huysmans, D.A., Hermus, A.R., Corstens, F.H., Kloppenborg, P.W., 1993. Long-term results of two schedules of radioiodine treatment for toxic multinodular goitre. *Eur. J. Nucl. Med.* 20, 1056–1062.
- Hyer, S.L., Newbold, K., Harmer, C.L., 2010. Early and late toxicity of radioiodine therapy: detection and management. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 16, 1064–1070. doi:10.4158/EP10170.RA
- Kahraman, D., Keller, C., Schneider, C., Eschner, W., Sudbrock, F., Schmidt, M., Schicha, H., Dietlein, M., Kobe, C., 2012. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 76, 297–303. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04204.x
- Kaniuka, S., Lass, P., SworczaK, K., 2009. Radioiodine - an attractive alternative to surgery in large non-toxic multinodular goitres. *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* 12, 23–29.

- Kirsch, G., Meng, W., Zinke, A., Sill, U., Bohl, U., Trautmann, M., 2002. Radioiodtherapie bei sehr großen Strumen. *Nukl.-Nucl Med* 92 1.
- Kobe, C., Eschner, W., Wild, M., Rahlff, I., Sudbrock, F., Schmidt, M., Dietlein, M., Schicha, H., 2010. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of <sup>131</sup>I? *Nucl. Med. Commun.* 31, 201–205. doi:10.1097/MNM.0b013e328333d303
- Kok, S.W., Smit, J.W., de Craen, A.J., Goslings, B.M., van Eck-Smit, B.L., Romijn, J.A., 2000. Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study. *Nucl. Med. Commun.* 21, 1071–1078.
- Korkusuz, H., Happel, C., Heck, K., Ackermann, H., Grünwald, F., 2014. Percutaneous thermal microwave ablation of thyroid nodules. Preparation, feasibility, efficiency. *Nukl. Nucl. Med.* 53, 123–130. doi:10.3413/Nukmed-0631-13-10
- Krohn, T., Meyer, P.T., Ocklenburg, C., Knollmann, D., Nowak, B., Schaefer, W.M., 2008. [Stunning in radioiodine therapy of benign thyroid disease. Quantification and therapeutic relevance]. *Nukl. Nucl. Med.* 47, 248–254.
- Kuwert, T., 2007. *Nuklearmedizin*, 4. ed. Thieme, Stuttgart; New York.
- Lassmann, M., Luster, M., Hänscheid, H., Reiners, C., 2004. Impact of <sup>131</sup>I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 45, 619–625.
- Laurberg, P., Wallin, G., Tallstedt, L., Abraham-Nordling, M., Lundell, G., Tørring, O., 2008. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 158, 69–75. doi:10.1530/EJE-07-0450
- Le Moli, R., Wesche, M.F., Tiel-Van Buul, M.M., Wiersinga, W.M., 1999. Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 50, 783–789.
- Lewis, A., Atkinson, B., Bell, P., Courtney, H., McCance, D., Mullan, K., Hunter, S., 2013. Outcome of <sup>131</sup>I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen. *Ulster Med. J.* 82, 85–88.
- Marinelli, L.D., Quimby, E.H., Hine, G.J., 1948. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* 59, 260–281.
- Medeiros-Neto, G., Camargo, R.Y., Tomimori, E.K., 2012. Approach to and treatment of goiters. *Med. Clin. North Am.* 96, 351–368. doi:10.1016/j.mcna.2012.01.010

- Misaki, T., 2012. [Indication and contraindication of radioiodine therapy for Graves' disease]. *Nihon Rinsho Jpn. J. Clin. Med.* 70, 1922–1926.
- Moleti, M., Violi, M.A., Montanini, D., Trombetta, C., Di Bella, B., Sturniolo, G., Presti, S., Alibrandi, A., Campenni, A., Baldari, S., Trimarchi, F., Vermiglio, F., 2014. Radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after treatment with recombinant human TSH (rhTSH) in patients with moderate-to-severe graves' orbitopathy (GO): a prospective, randomized, single-blind clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 1783–1789. doi:10.1210/jc.2013-3093
- Noaparast, Z., Hosseinimehr, S.J., 2013. Radioprotective agents for the prevention of side effects induced by radioiodine-131 therapy. *Future Oncol. Lond. Engl.* 9, 1145–1159. doi:10.2217/fon.13.79
- Nygaard, B., Faber, J., Veje, A., Hegedüs, L., Hansen, J.M., 1999a. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by 131I therapy. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 9, 477–481.
- Nygaard, B., Hegedüs, L., Nielsen, K.G., Ulriksen, P., Hansen, J.M., 1999b. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 50, 197–202.
- Oexle, C., Reinhardt, M., Moser, E., 1998. [First results of radioiodine therapy of multifocal and disseminated thyroid gland autonomy and use of a TcTUs-adapted dose concept]. *Nukl. Nucl. Med.* 37, 192–196.
- Papillon-Studie, 2010.
- Pappalardo, G., Guadalaxara, A., Frattaroli, F.M., Illomei, G., Falaschi, P., 1998. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *Eur. J. Surg. Acta Chir.* 164, 501–506. doi:10.1080/110241598750005840
- Peter, H.J., Gerber, H., Studer, H., Becker, D.V., Peterson, M.E., 1987. Autonomy of growth and of iodine metabolism in hyperthyroid feline goiters transplanted onto nude mice. *J. Clin. Invest.* 80, 491–498. doi:10.1172/JCI113097
- Pilgrim, S., Bähre, M., 1993. Hyperthyreose immunogener Genese nach Radioiodbehandlung einer Schilddrüsenautonomie. *Akt. Endokr. Stoffw.* 123–126.
- Pisarek, M., Baczyk, M., Gryczyńska, M., Sowiński, J., 2007. [The treatment of multinodular large non-toxic goiter using repeated doses of radioiodine (preliminary report)]. *Endokrynol. Pol.* 58, 18–26.

- Planck, T., Shahida, B., Parikh, H., Ström, K., Asman, P., Brorson, H., Hallengren, B., Lantz, M., 2014. Smoking induces overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* doi:10.1089/thy.2014.0153
- Radespiel-Tröger, M., Batzler, W.U., Holleczeck, B., Luttmann, S., Pritzkeleit, R., Stabenow, R., Urbschat, I., Zeissig, S.R., Meyer, M., Im Namen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, 2014. [Rising incidence of papillary thyroid carcinoma in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57, 84–92. doi:10.1007/s00103-013-1884-1
- Rayas, N., Seehofere, D., Neuhaus, P., 2014. The surgical treatment of bilateral benign nodular goiter: balancing invasiveness with complications. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 111, 171–178. doi:10.3238/arztebl.2014.0171
- Regalbuto, C., Salamone, S., Scollo, C., Vigneri, R., Pezzino, V., 1999. Appearance of anti TSH-receptor antibodies and clinical Graves' disease after radioiodine therapy for hyperfunctioning thyroid adenoma. *J. Endocrinol. Invest.* 22, 147–150.
- Reiners, C., Wegscheider, K., Schicha, H., Theissen, P., Vaupel, R., Wrbitzky, R., Schumm-Draeger, P.-M., 2004. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 14, 926–932. doi:10.1089/thy.2004.14.926
- Reinhardt, M.J., Joe, A., von Mallek, D., Zimmerlin, M., Manka-Waluch, A., Palmedo, H., Krause, T.M., 2002. Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate thyroid uptake. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 29, 480–485. doi:10.1007/s00259-001-0722-0
- Sabri, O., Zimny, M., Schreckenberger, M., Reinartz, P., Ostwald, E., Buell, U., 1999. Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diffuse goiters treated with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 9, 1181–1188.
- Sawicka, N., Sowiński, J., 2012. Correlation between thyroid volume and humoral thyroid autoimmunity after radioiodine therapy in Graves' disease. *Endokrynol. Pol.* 63, 10–13.
- Shiber, S., Stiebel-Kalish, H., Shimon, I., Grossman, A., Robenshtok, E., 2014. Glucocorticoid Regimens for Prevention of Graves' Ophthalmopathy Progression Following Radioiodine Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* doi:10.1089/thy.2014.0218

- Silberstein, E.B., 2012. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin. Nucl. Med.* 42, 164–170. doi:10.1053/j.semnuclmed.2011.12.002
- Statistisches Bundesamt, 2010. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern, Ausführliche Darstellung, 2010 [WWW Document]. Stat. Bundesamt.
- Stokkel, M.P.M., Handkiewicz Junak, D., Lassmann, M., Dietlein, M., Luster, M., 2010. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 37, 2218–2228. doi:10.1007/s00259-010-1536-8
- Szumowski, P., Abdelrazek, S., Mojsak, M., Rogowski, F., Kociura-Sawicka, A., Myśliwiec, J., 2013. Parathyroid gland function after radioiodine ((131)I) therapy for toxic and non-toxic goitre. *Endokrynol. Pol.* 64, 340–345. doi:10.5603/EP.2013.0015
- Tarantini, B., 2006. Effectiveness of radioiodine (131-I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 7, 594–598.
- Thomusch, O., Machens, A., Sekulla, C., Ukkat, J., Brauckhoff, M., Dralle, H., 2003. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 133, 180–185. doi:10.1067/msy.2003.61
- Verelst, J., Bonnyns, M., Glinoyer, D., 1990. Radioiodine therapy in voluminous multinodular non-toxic goitre. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 122, 417–421.
- Villadsen, M.J., Sørensen, C.H., Godballe, C., Nygaard, B., 2011. Need for thyroidectomy in patients treated with radioactive iodide for benign thyroid disease. *Dan. Med. Bull.* 58, A4343.
- Villagelin, D., Santos, R.B., Romaldini, J.H., 2011. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.* 364, 1978; author reply 1978–1979. doi:10.1056/NEJMc1103014#SA2
- Wesche, M.F., Tiel-V Buul, M.M., Lips, P., Smits, N.J., Wiersinga, W.M., 2001. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 998–1005. doi:10.1210/jcem.86.3.7244
- Wesche, M.F., Tiel-v-Buul, M.M., Smits, N.J., Wiersinga, W.M., 1995. Reduction in goiter size by 131I therapy in patients with non-toxic multinodular goiter. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 132, 86–87.

- Wiersinga, W.M., Bartalena, L., 2002. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 12, 855–860. doi:10.1089/105072502761016476
- Willegaignon, J., Sapienza, M.T., Buchpiguel, C.A., 2013. Radioiodine therapy for Graves disease: thyroid absorbed dose of 300 Gy-tuning the target for therapy planning. *Clin. Nucl. Med.* 38, 231–236. doi:10.1097/RLU.0b013e3182816717
- Yano, Y., Sugino, K., Akaishi, J., Uruno, T., Okuwa, K., Shibuya, H., Kitagawa, W., Nagahama, M., Ito, K., Ito, K., 2011. Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann. Nucl. Med.* 25, 749–754. doi:10.1007/s12149-011-0526-7
- Yau, J.S.Y., Chu, K.S., Li, J.K.Y., Chan, K.W., Lau, I.T., Yum, S.W., Chan, C.W., Mo, L.K.K., Kwan, W.K., 2009. Usage of a fixed dose of radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: one-year outcome in a regional hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med. J. Xianggang Yi Xue Za Zhi Hong Kong Acad. Med.* 15, 267–273.
- Zechmann, C.M., Haufe, S.E., 2012. [Radiologic and nuclear medicine diagnosis and therapy of thyroid disorders. Part 1: Benign thyroid diseases]. *Radiol.* 52, 661–676; quiz 677. doi:10.1007/s00117-012-2359-3
- Zinke, A., 2011. Ergebnisse der Radioiodtherapie großer Strumen (Inaugural-Dissertation). Universitätsklinikum Greifswald.

## 8 Thesen

1. Therapiebedürftige Strumen mit euthyreoter oder hyperthyreoter Stoffwechsellage sind häufig, insbesondere bei älteren Patienten.
2. Die zahlenstärkste Therapie stellt bei diesen Patienten in Deutschland die Schilddrüsenoperation dar, trotz weiterhin niedriger Schilddrüsenkarzinominzidenz.
3. Zahlreiche Alternativverfahren mit einem geringeren Risiko als die Operation (allgemeine Operationskomplikationen, Rekurrensparese, Hypoparathyreoidismus, Rezidivoperation) stehen zur Verfügung.
4. Die Radioiodtherapie ist eine etablierte, effektive und nebenwirkungsarme Therapiemöglichkeit zur Behandlung dieser Patienten.
5. Die effektive Volumenreduktion nach Radioiodtherapie ist über das Maß der lokalen Beschwerdebeseitigung hinaus möglich, so dass Therapieversagen oder Operationspflicht nach Radioiod sehr selten sind.
6. Die funktionelle Erfolgsrate ist sehr hoch.
7. Die wenigen Nebenwirkungen sind gut beherrschbar, vor allem kann durch den gezielten, leitliniengemäßen Einsatz von Glukokortikoiden die Entstehung beziehungsweise Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie vermieden werden.
8. Eine Anpassung der Leitlinien zur Indikationsstellung einer Radioiodtherapie bei großen Schilddrüsen ist wünschenswert.
9. Eine umfassende Patientenaufklärung ist vor der Entscheidung über das Verfahren einer definitiven Schilddrüsentherapie erforderlich.
10. Die Patienten bewerteten die Radioiodtherapie überwiegend sehr gut und wiesen eine hohe Compliance auf.

## 9 Anlagen

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: STUDIENDESIGN .....	7
ABB. 2: DOSISLEISTUNGSMESSUNG .....	11
ABB. 3: PATIENTENFRAGEBOGEN ZUR EVALUATION .....	13
ABB. 4: SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN .....	15
ABB. 5: ANZAHL DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN IM VERLAUF .....	17
ABB. 6: SUBGRUPPENÜBERGREIFENDE PROZENTUALE SCHILDDRÜSENVOLUMENABNAHME IM VERLAUF .....	18
ABB. 7: PROZENTUALE SCHILDDRÜSENVOLUMENABNAHME IN DER SUBGRUPPE STRUMA MIT EUTHYREOSE IM VERLAUF .....	19
ABB. 8: MEDIANES SCHILDDRÜSENVOLUMEN IM VERLAUF (SPANNWEITE SIEHE TEXT) .....	20
ABB. 9: PROZENTUALE SCHILDDRÜSENVOLUMENABNAHME IN DER SUBGRUPPE STRUMA MIT MULTIFOKALER UND DISSEMINIERTER SCHILDDRÜSENAUTONOMIE IM VERLAUF .....	21
ABB. 10: PROZENTUALE SCHILDDRÜSENVOLUMENABNAHME IN DER SUBGRUPPE STRUMA MIT UNIFOKALER SCHILDDRÜSENAUTONOMIE IM VERLAUF .....	22
ABB. 11: PROZENTUALE SCHILDDRÜSENVOLUMENABNAHME IN DER SUBGRUPPE STRUMA MIT MORBUS BASEDOW IM VERLAUF .....	23
ABB. 12: MEDIANER TSH-WERT IM VERLAUF (SPANNWEITE SIEHE TEXT).....	26
ABB. 13: MEDIANER TCTU IM VERLAUF (SPANNWEITE SIEHE TEXT) .....	29
ABB. 14: LOKAL-ZERVIKALE BESCHWERDEN.....	30
ABB. 15: SCHILDDRÜSENSPEZIFISCHE VEGETATIVE BESCHWERDEN.....	31
ABB. 16: ERGEBNISSE DER PATIENTENEVALUATION.....	33
ABB. 17: FUNKTIONELLE ERFOLGSRATE IM VERLAUF .....	40

### 9.2 Tabellenverzeichnis

TAB. 1: PATIENTENKOLLEKTIV .....	15
TAB. 2: SUBSTITUTIONSBEDARF MIT LEVOTHYROXIN .....	32
TAB. 3: LITERATURÜBERSICHT - VOLUMENREDUKTION IM VERLAUF .....	36

# Lebenslauf

Persönliche Information Name: Andreas Hendrik Hering  
Geboren am 15.04.1982 in Belzig  
Adresse: Tschaikowskistr. 7, 04105 Leipzig  
Familienstand: verheiratet  
Tochter Emilie Lotte Hering, Sohn Frederik Louis Hering

Schulbildung 1988-1992 Gerhart-Hauptmann-Schule  
1992-2000 Albert-Schweitzer-Gymnasium

Studium Wintersemester 2000/2001 Studienbeginn, Universität Leipzig  
09/2002 Ärztliche Vorprüfung  
09/2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10/2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
25.10.2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
17.11.2006 Approbation als Arzt

Berufserfahrung Assistenzarzt im Fachgebiet der Urologie vom 01.02.2007 bis zum 30.09.2007 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden  
Arzt in Facharztweiterbildung für Urologie vom 01.10.07 bis zum 31.12.2009 St. Elisabeth KH Leipzig  
Assistenzarzt im Fachgebiet Nuklearmedizin vom 01.01.2010 bis zum 27.01.2015, danach Facharzt für Nuklearmedizin an der Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, UK Halle (Saale)  
03.04.2013 Erlangung der Fachkunde im Strahlenschutz – Gesamtgebiet offene radioaktive Stoffe  
17.04.2013 Bestellung zum Strahlenschutzbeauftragten  
28.01.2015 Anerkennung für die Facharztkompetenz Nuklearmedizin

---

Ort; Datum

---

Unterschrift

# Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades „Dr. med.“ selbstständig angefertigt habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften oder Medien entnommen sind, sind als solche kenntlich gemacht.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Diese Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Ein früherer Promotionsversuch am Institut für Immunologie der Universität Leipzig wurde abgebrochen. Somit ist an keiner anderen Universität ein Promotionsverfahren anhängig.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

# Danksagung

Nach der Fertigstellung meiner Arbeit möchte ich nun allen am Entstehungsprozess beteiligten Personen herzlich für ihre Anregungen, ihren Rat und ihre stetige Motivation danken.

Ein besonderer Dank gebührt dabei meinem Betreuer Herrn Professor Dr. med. Manfred Bähre in dessen Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Halle (Saale) ich die vorliegende Arbeit planen und durchführen konnte. Neben der Erhebung und Auswertung der Daten wurde mir auch die Möglichkeit gegeben erste Ergebnisse auf nationalen und internationalen Kongressen zu präsentieren, um so weitere Anregungen für die Beurteilung und Einordnung der vorliegenden Arbeit zu erhalten.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die zum einen als Ruhepol zum Kraftschöpfen, zum anderen aber auch als permanenter Antrieb und Impulsgeber maßgeblich zum Überwinden innerer Widerstände und zwischenzeitlich verlorengangener Motivation beigetragen hat.

Der größte Dank gilt diesbezüglich meiner Ehefrau Dr. med. Kathrin Hering und unseren beiden gemeinsamen Kindern.