

Aus der Medizinischen Klinik-Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. M. Reincke

Thyroidaler Jodgehalt und Radiojodkinetik bei Hyperthyreose

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christina Elisabeth Sommer
aus
München
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. R. Gärtner.....
.....

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. M. Vogeser.....
.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Berger.....

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt.....

Tag der mündlichen Prüfung: 31.07.2008.....

Inhaltsverzeichnis

<u>Inhaltsverzeichnis.....</u>	<u>I</u>
<u>1 Einleitung</u>	<u>IV</u>
<u>1.1 Hormonstoffwechsel der Schilddrüse.....</u>	<u>IV</u>
<u>1.2 Hyperthyreose - Beschwerden und Befunde.....</u>	<u>V</u>
<u>1.3 Autonomes Adenom.....</u>	<u>V</u>
<u>1.4 Morbus Basedow.....</u>	<u>VII</u>
<u>1.5 Radiojodtherapie.....</u>	<u>X</u>
<u>1.6 Radiojodtest</u>	<u>XII</u>
<u>1.7 Fluoreszenzszintigraphie.....</u>	<u>XIV</u>
<u>1.8 Fragestellung.....</u>	<u>XVII</u>
<u>2 Methode.....</u>	<u>XVIII</u>
<u>2.1 Patienten.....</u>	<u>XVIII</u>
<u>2.2 Untersuchungsablauf.....</u>	<u>XVIII</u>
<u>2.2.1 Vor Radiojodtherapie</u>	<u>XVIII</u>
<u>2.2.2 Nach Radiojodtherapie.....</u>	<u>XIX</u>
<u>2.3 Untersuchungsgeräte.....</u>	<u>XIX</u>
<u>2.3.1 Schilddrüsenultraschall.....</u>	<u>XIX</u>
<u>2.3.2 Fluoreszenzszintigraphie.....</u>	<u>XIX</u>
<u>2.4 Referenzbereiche der Laborwerte.....</u>	<u>XX</u>
<u>2.5 Statistik und Graphiken</u>	<u>XX</u>
<u>3 Ergebnisse.....</u>	<u>XXII</u>
<u>3.1 Untersuchungsergebnisse vor Radiojodtherapie.....</u>	<u>XXII</u>
<u>3.1.1 Patientenkollektiv.....</u>	<u>XXII</u>
<u>3.1.2 Jodexposition und schilddrüsen-spezifische Medikation.....</u>	<u>XXII</u>
<u>3.1.3 Sonographie.....</u>	<u>XXIV</u>
<u>3.1.4 Laborwerte.....</u>	<u>XXV</u>
<u>3.1.5 Fluoreszenzszintigraphie.....</u>	<u>XXV</u>
<u>3.1.6 Korrelation zwischen sonographischem Volumen und Jodgehalt.....</u>	<u>XXVII</u>
<u>3.1.7 Korrelation zwischen Jodgehalt und Laborwerten.....</u>	<u>XXIX</u>
<u>3.2 Ergebnisse des Radiojodtests und der Radiojodtherapie.....</u>	<u>XXXV</u>
<u>3.2.1 Radiojodtest.....</u>	<u>XXXV</u>

3.2.2 Radiojodtherapie.....	XXXVI
3.2.3 Korrelation zwischen maximalem Uptake und Jodgehalt.....	XXXVI
3.2.4 Korrelation maximaler Uptake und sonographisches Volumen.....	XL
3.2.5 Korrelation zwischen maximalem Uptake und dem Jodgehalt im Urin.....	XLII
3.3 Ergebnisse drei Monate nach Radiojodtherapie.....	XLII
3.3.1 Jodexposition und schilddrüsenpezifische Medikation.....	XLIII
3.3.2 Sonographie.....	XLIII
3.3.3 Laborwerte.....	XLIII
3.3.4 Fluoreszenzszintigraphie.....	XLIII
3.3.5 Korrelation zwischen Jodgehalt und sonographischem Volumen.....	XLIV
3.3.6 Korrelation zwischen Jodgehalt und Laborwerten.....	XLV
3.4 Ergebnisse sechs Monate nach Radiojodtherapie.....	XLVI
3.4.1 Jodexposition und schilddrüsenpezifische Medikation.....	XLVI
3.4.2 Sonographie.....	XLVII
3.4.3 Laborwerte.....	XLVIII
3.4.4 Fluoreszenzszintigraphie.....	LI
3.4.5 Korrelation zwischen sonographischem Volumen und Jodgehalt.....	LIII
3.4.6 Korrelation zwischen Laborwerten und Jodgehalt der Schilddrüse.....	LV
3.5 Erfolg der Radiojodtherapie nach sechs Monaten.....	LV
3.6 Berücksichtigung zystischer Anteile im Adenom.....	LVI
4 Diskussion.....	LVIII
4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	LVIII
4.2 Schilddrüsenvolumen.....	LVIII
4.3 Fluoreszenzszintigraphie.....	LX
4.4 Jodgehalt der Schilddrüse.....	LXI
4.4.1 Jodgehalt gesunder Schilddrüsen.....	LXI
4.4.2 Jodgehalt bei Schilddrüsenerkrankungen.....	LXI
4.4.3 Jodgehalt bei Morbus Basedow.....	LXII
4.4.4 Veränderung des Jodgehalts nach Radiojodtherapie bei Morbus Basedow.....	LXII
4.4.5 Jodgehalt bei autonomen Adenomen.....	LXIII
4.4.6 Veränderung des Jodgehalts nach Radiojodtherapie bei unifokaler Autonomie.....	LXIV
4.5 Korrelation zwischen Jodgehalt und Strumavolumen.....	LXVI
4.6 Korrelation zwischen Jodgehalt und Laborwerten.....	LXVII
4.7 Radiojodtherapie.....	LXVIII

<u>4.7.1 Uptake.....</u>	<u>LXVIII</u>
<u>4.7.2 Uptake und Vormedikation.....</u>	<u>LXVIII</u>
<u>4.7.3 Korrelation maximaler Uptake und Jodgehalt der Schilddrüse.....</u>	<u>LXIX</u>
<u>4.7.4 Erfolgsrate</u>	<u>LXX</u>
<u>5 Zusammenfassung.....</u>	<u>LXXII</u>
<u>6 Literaturverzeichnis.....</u>	<u>LXXIV</u>
<u>7 Danksagung.....</u>	<u>LXXXVII</u>
<u>8 Lebenslauf.....</u>	<u>LXXXVIII</u>

1 Einleitung

Der Einsatz von Radiojod zur Beseitigung der Schilddrüsenüberfunktion ist ein seit Jahrzehnten etabliertes Therapieverfahren. Das Dosisschema sowie die Durchführung eines Radiojodtests vor Therapie sind jedoch nicht unumstritten. In der Vergangenheit wurden verschiedenste Schritte zur Dosisoptimierung unternommen. Bisher gibt es kaum Studien, die sich mit der Auswirkung des intrathyroidalen Jodgehalts auf den Uptake im Radiojodtest und auf das Therapieergebnis befassen. Auch die Veränderung des Jodgehalts der Schilddrüse nach Radiojodtherapie war bisher kaum Gegenstand der Forschung. Die Darstellung des intrathyroidalen Jodgehalts mittels Fluoreszenzszintigraphie wird in der Schilddrüsendiagnostik seit den späten sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts vereinzelt angewandt, da wenige Geräte zur Verfügung stehen. Sie ermöglicht aber eine sehr genaue, nicht-invasive Ermittlung der Verteilung und des Gehalts des natürlichen, nicht radioaktiven Jods der Schilddrüse. In dieser prospektiv angelegten Studie wurde erstmals der Zusammenhang zwischen intrathyroidalem Jodgehalt und Radiojod-Uptake bei Patienten mit autonomen Adenomen und Morbus Basedow untersucht.

1.1 Hormonstoffwechsel der Schilddrüse

Täglich werden bei optimaler Jodversorgung etwa 200 μg Jod über die Basalmembran aus dem Blutkreislauf in die Thyreozyten aufgenommen. Jodid wird über den energieabhängigen Natrium-Jodid-Symporter gegen den Konzentrationsgradienten aufgenommen [Feldkamp et al. 2001]. In der Follikelzelle wird es zu elementarem Jod oxidiert und mit Hilfe der thyreoidalen Peroxidase in die Aminosäure Tyrosin eingebaut [Reincke et al. 2004]. Monojodtyrosin und Dijodtyrosin werden in den Follikeln der Schilddrüse zu Trijodthyronin (T_3) bzw. Thyroxin (T_4) zusammengefügt und im Thyreoglobulin im Lumen der Follikel gespeichert. Bei Bedarf werden T_3 und T_4 nach Internalisierung und Hydrolyse von Thyreoglobulin freigesetzt und ins Blut abgegeben.

Die Hormonbildung wird von Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen kontrolliert, TSH und Releasing-Hormone im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus bedarfsabhängig sezerniert. Niedrige Schilddrüsenhormonspiegel führen zu vermehrter hypophysärer TSH-Ausschüttung, während erhöhte T_3 - und T_4 -Spiegel die TSH-Produktion supprimieren. Das hypothalamische Thyreotropin-releasing-Hormon kann die TSH-Sekretion übergeordnet mitbeeinflussen. [Feldkamp et al. 2001]. Die tägliche Schilddrüsenhormonsekretion beim Gesunden beträgt durchschnittlich 100 μg T_4 und 10 μg T_3 [Reincke et al. 2004]. In der Peripherie wird das Prohormon T_4 dann zum wirksamen T_3 dejodiert. Durch die fast vollständige Bindung an Plasmahormone resultiert eine lange Halbwertszeit (etwa ein Tag für T_3 , etwa sieben Tage für T_4) [Lang 1994].

1.2 Hyperthyreose - Beschwerden und Befunde

Das klinische Erscheinungsbild der Hyperthyreose wird durch die Stimulation von Stoffwechselfvorgängen (erhöhter Grundumsatz) und der sympathoadrenergen Überempfindlichkeit bestimmt. Das klinische Bild kann sehr verschiedenartig sein. Das typische Vollbild findet sich überwiegend bei jugendlichen Patienten. Im Senium können die Beschwerden oligo- oder monosymptomatisch (besonders kardial) sein. Bei Dekompensation einer schweren Hyperthyreose kann es unter Umständen zu einer thyreotoxischen Krise kommen, die auch heute noch eine hohe Letalität hat. Typische Symptome sind u. a. nach Jansen, Scriba 1998:

- Palpitationen
- Nervosität
- innere Unruhe
- Leistungsschwäche
- Depressionen
- Wärmeintoleranz
- vermehrte Schweißneigung
- Durst
- Haarausfall
- Muskelschwäche
- Osteoporose

1.3 Autonomes Adenom

Das autonome Adenom ist ein benigner monoklonaler Tumor, der autonom wachsen und Schilddrüsenhormone produzieren kann [Studer et al. 1995, Derwahl 1994, Van Sande et al. 1988]. Ursache ist eine Mutation des TSH-Rezeptors, der zu einer konstitutionellen, permanenten Aktivierung des Rezeptors führt. Die Kontrolle durch TSH ist damit aufgehoben.

Die fokale Autonomie wurde durch einen Bericht von Götsch 1918 als klinische Einheit etabliert [Hamburger 1987].

Das autonome Adenom macht weltweit etwa 10 % der Hyperthyreosen aus. In Jodmangelgebieten kommt es weit häufiger vor als in Gebieten mit ausreichender Jodzufuhr [Reinwein et al. 1988, Belfiore et al. 1983, Krohn et al. 1998]. In manchen Gebieten der Schweiz und Deutschlands verursacht die Schilddrüsenautonomie mehr als 30 % der Hyperthyreosen [Corvilain et al. 2000]. In den USA liegt die Prävalenz des autonomen Adenoms unter 1 % [Hamburger 1980]. Eine Studie in sechs europäischen Ländern ergab, dass die Häufigkeit der Hyperthyreose durch autonome Adenome indirekt proportional zur alimentären Jodzufuhr ist [Reinwein et al. 1988].

Die Hyperthyreose durch Schilddrüsenautonomie kann in jedem Lebensalter auftreten, meistens sind die Patienten zwischen 30 und 60 Jahre alt. Wie bei den meisten Schilddrüsenerkrankungen sind Frauen weit häufiger betroffen als Männer [Belfiore et al. 1983].

Die Ursache für die Entstehung einer Autonomie ist entweder eine Mutation des TSH-Rezeptors (ca. 80%) oder der Alpha-Untereinheit des Guanin-Nukleotid-bindenden Proteins (G_s-Alpha) (ca. 20%) [Holzapfel et al. 2002, Deleu et al. 2000, Krohn et al. 1998 und 2001]. Die TSH- bzw. G_s-Alpha-Mutation bewirkt eine Stimulation der cAMP-Kaskade. Die autonome Hyperaktivität der cAMP-Kaskade sichert das klonale Wachstum der genveränderten Zelle. Ergebnis ist die gesteigerte Jodmetabolisierung, Hormonsynthese und Hormonausschüttung der Schilddrüse [Corvilain, Dumont, Vassart 2000]. Eine 2001 veröffentlichte In-Vitro-Studie von DeLeu et al. zeigt eine hohe Jodaufnahme der Adenome verbunden mit einer hohen Präsentation des Natrium/Jodid-Gens, einen hohen Gehalt an mRNA und Protein der Schilddrüsenperoxidase sowie eine geringe H₂O₂-Bildung. Auch dies erklärt den gesteigerten Jodmetabolismus der autonomen Knoten [Deleu et al. 2001].

Schilddrüsenknoten entstehen häufig in diffusen Jodmangelstrumen [Krohn, Paschke 2002, Hermus, Huysmans 2000]. Jodmangel fördert somit die Bildung von Knoten mit oder ohne funktionelle Aktivität [Derwahl 1994, Belfiore et al. 1983].

Etwa 5 % aller solitären Schilddrüsenknoten sind hyperaktive autonome Adenome [Rojeski et al. 1985]. Sie entwickeln sich langsam aus einem kleinen autonomen Knoten, der nur geringfügig aktiver ist als das umgebende extranoduläre Gewebe und nur unwesentlich zur Schilddrüsenhormonproduktion beiträgt [Corvilain, Dumont, Vassart 2000]. Je mehr das Adenom an Größe und Sekretionsleistung zunimmt, desto geringer wird die Funktion des extranodulären Gewebes, bis die Hormonausschüttung nahezu allein vom Adenom erbracht wird und so entsteht bei ausreichender Jodzufuhr die latente bzw. manifeste Hyperthyreose.

Die umgekehrte Korrelation zwischen der Leistung des Knotens und derjenigen des extranodulären Gewebes wurde bereits 1918 von Götsch beschrieben [Hamburger 1987]. Ergebnisse aus In-Vitro-Studien konnten dies ebenfalls bestätigen [Deleu 2001]. Im Gegensatz zum Morbus Basedow ist die Hyperthyreose bei autonomen Adenomen eine persistierende Erkrankung, Spontanremissionen durch zystische und nekrotische Degeneration bei mangelnder Blutversorgung [Wiener 1987] sind mit weniger als 2 % selten [Sandrock et al. 1993]. Da eine medikamentöse Behandlung fast immer lebenslanglich fortgeführt werden müsste, ist entweder eine Thyroidektomie oder Radiojodtherapie indiziert [Corvilain et al. 2000].

Über 75 % der Patienten sind in Deutschland wegen des moderaten Jodmangels bei Diagnose des autonomen Adenoms euthyreot, nur etwa 4 % entwickeln pro Jahr eine Hyperthyreose [Sandrock et al. 1993]. Somit kann ein abwartendes therapeutisches Verhalten bei Patienten mit kleinen Adenomen angezeigt sein. Da aber das Risiko einer Stoffwechsellentgleisung vor allem nach Jodkontakt ansteigt, sollten Autonomien behandelt werden, die das kritische Volumen von etwa 8 ml [Leisner 1991] bis 10-15

ml [Becker et al. 1993] und/oder einen ^{99m}Tc -Suppressions-Uptake in der Schilddrüsenszintigraphie über 3 % aufweisen [Leisner 1991].

Exzessive Jodzufuhr kann bei Patienten mit Adenomen und latenter Hyperthyreose eine thyreotoxische Krise auslösen. Das Risiko ist zwar sehr niedrig, aber etwa die Hälfte aller Hyperthyreosen scheint durch jodhaltige Kontrastmittel ausgelöst zu werden [Rendl et al. 2001].

Oft zeigt sich das Bild der subklinischen Hyperthyreose mit erniedrigtem TSH, aber noch normalen freien Schilddrüsenhormonwerten. Die subklinische Hyperthyreose kann durchaus schon schwerwiegende Symptome wie Vorhofflimmern, einen verschlechterten körperlichen wie geistigen Allgemeinzustand und erhöhten Knochenabbau verursachen [Reiners et al. 2002]. Ältere Patienten mit großen Knoten und hochnormalen T_3 - und T_4 -Werten sollten großzügig behandelt werden [Becker et al. 1993]. Das Risiko, eine Überfunktion bei Schilddrüsenautonomie zu entwickeln, ist bei älteren Patienten, deren Adenom drei cm oder größer ist, und jenen, die in einem Jodmangelgebiet leben, besonders hoch, wenn sie höhere Dosen von Jod, z.B. bei einer Röntgen-Kontrastmittel-Untersuchung oder durch jodhaltige Medikamente bekommen [Belfiore et al. 1983].

1.4 Morbus Basedow

Beim Morbus Basedow handelt sich um eine organspezifische Autoimmunerkrankung, die durch diffuse Hyperplasie und Hypersekretion der Schilddrüse gekennzeichnet ist. Häufig zeigt sich zusätzlich eine endokrine Orbitopathie [McKenna 2001, Cooper 2000]. Die Kombination mit einer Hyperthyreose ist beweisend für einen Morbus Basedow [Janssen, Scriba 1998]. Seltener zeigen sich lokalisierte prätibiale Myxödeme [McKenna 2001, Cooper 2000]. Die Symptome wurden erstmals 1825 von Caleb, Hillier und Parry beschrieben [McKenna 2001]. Im deutschsprachigen Raum wird die Erkrankung seit 1858 nach Carl Adolph von Basedow benannt, der die drei typischen Symptome Exophthalmus, Struma und Tachykardie als „Merseburger Trias“ beschrieb [Meng 1999]. International wird das Syndrom als „Graves' disease“ nach dem Iren Robert James Grave bezeichnet, der 1853 die klinischen Symptome darstellte [McKenna 2001].

Die Erkrankung ist die häufigste Ursache der Hyperthyreosen in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung und hat einen Anteil von 60 bis 90 % [Braverman, Utiger 2000, Reinwein et al. 1988]. Sie entwickelt sich üblicherweise im vierten Lebensjahrzehnt [McKenna 2001].

Die Immunopathogenese des Morbus Basedow beruht auf der Anwesenheit von B- und T-Lymphozyten, die auf zumindest vier Schilddrüsenautoantigene ansprechen. Es handelt sich hierbei um den TSH-Rezeptor, Thyreoglobulin, Schilddrüsenperoxidase und den Natrium/Jodid-Cotransporter. Der TSH-Rezeptor ist das pathogenetisch wichtigste Autoantigen. Die anderen Antigene spielen wohl eine sekundäre Rolle [Davies 2000].

Der TSH-Rezeptor-Antikörper kann mit hochsensitiven Assays bei bis zu 100 % der neu diagnostizierten Morbus-Graves-Patienten nachgewiesen werden [McIver et al. 1998, Davies 2000]. Thyreoglobulin und Schilddrüsenperoxidase werden nicht nur bei den meisten Graves-Patienten, sondern auch bei nahezu allen chronischen Autoimmun-Thyreoiditiden und bei manchen gesunden Probanden gefunden [Davies 2000]. Der Natrium/Jodid-Symporter wurde in den letzten Jahren als neues Autoantigen der Schilddrüse identifiziert und tritt sehr selten auf [Ajjan et al. 1998, Kemp et al. 2001].

TSH-Rezeptor-stimulierende Antikörper wurden bereits vor etwa 50 Jahren von Adams und Purves entdeckt. Später konnte gezeigt werden, dass IgG-tragende Antikörper bei Morbus-Graves-Patienten im Wettbewerb mit TSH an TSH-Rezeptoren binden [Rees et al. 1988]. Somit steht die Schilddrüse nicht mehr unter hypophysärer TSH-Kontrolle, sondern der TSH-Rezeptor wird kontinuierlich durch Antikörper mit TSH-ähnlicher Aktivität besetzt.

Man unterscheidet zwischen Antikörpern, die den TSH-Rezeptor lediglich blockieren, und jenen, die einen intrazellulären Signaltransduktionsprozess initiieren [Kraiem et al. 1987]. Da sie gemeinsam auftreten, hängt die Aktivität der Schilddrüse vom relativen Verhältnis der beiden Antikörper ab [McKenna 2001]. Die TSH-Rezeptor-stimulierenden Antikörper aktivieren wie TSH das Adenylatcyclase-cAMP- und das Proteinkinase-C-Phosphoinositol-Signaltransduktions-System [Uyttersprot et al. 1997]. Schilddrüsenhormone und Thyreoglobulin werden produziert, Jodaufnahme und Jodisation sowie Proteinsynthese werden angeregt.

Mehrere mögliche pathogene Mechanismen für die Autoimmunreaktion beim Morbus Graves wurden in den letzten Jahren diskutiert. Es ist noch unklar, wie diese Erkrankung entsteht, obwohl genetische Prädisposition und auslösende Umweltfaktoren als hauptverantwortlich angesehen werden [Collins and Gough 2002].

Eine Vorstellung der Pathogenese ist die der molekularen Mimikry, bei der es zu Kreuzreaktionen zwischen infektiösen Keimen (möglicherweise Retroviren) und körpereigenem Gewebe kommt. Folge ist die Aktivierung von schilddrüsenantigen-spezifischen T-Lymphozyten [Oldstone 1987]. Diese aktivierten T-Zellen induzieren eine B-Zell-Proliferation und Produktion von TSH-Rezeptor-stimulierenden Antikörpern. Ergebnis ist die Hyperthyreose [Davies 2000].

Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Morbus Graves im Gegensatz zu Gesunden MHC-Klasse-II-Antigene (Major Histocompatibility Complex Human Leukocyte Antigen Class II) wie HLA-DR3 auf thyroidalen Follikularzellen präsentiert werden [Hanafusa et al. 1983]. Beispielsweise könnte eine virale Infektion eine Entzündungsreaktion mit Zytokinausschüttung wie Interferon-Gamma über T-Zellen der Schilddrüsen oder nicht-schilddrüsen-spezifische Immunzellen auslösen (Bystander-Reaktion). Die Zytokine induzieren die Bildung von HLA-Klasse-I-Molekülen, die wiederum die Präsentation von HLA-Klasse-II-Molekülen auf den Follikularzellen der Schilddrüse bewirken [Davies 2000].

Viren können möglicherweise die Präsentation von HLA-Klasse-II-Molekülen auch direkt ohne Hilfe von Zytokinen erreichen [Massa et al. 1986]. Zellen, die HLA-Moleküle tragen, können den T-Zellen direkt Antigene präsentieren [Davies 2000].

Neueste Studien zweifeln allerdings die wesentliche Rolle der HLA-Moleküle bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse an. Man geht derzeit eher davon aus, dass sie lediglich eine modulierende, jedoch keine kausale Wirkung haben [Ban et al. 2002].

Verschiedene, den Morbus Basedow auslösende, Umweltfaktoren werden diskutiert. So sollen Infektionen die Ursache bzw. das auslösende Ereignis ähnlich wie bei der Autoimmunthyreoiditis sein. Eine Evidenz konnte jedoch bisher nicht nachgewiesen werden [Davies 2000].

Auch das Vorhandensein retroviraler Sequenzen in betroffenen Schilddrüsen konnte nicht bestätigt werden [Humphrey et al. 1991].

Die stressinduzierte Immunsuppression ist ein wesentlicher anderer Ansatz. Dieser Unterdrückung folgt eine Hyperaktivität des Immunsystems, die eine Autoimmunreaktion der Schilddrüse auslösen könnte. Fall-Kontroll-Studien konnten zeigen, dass Stresssituationen in der direkten Vorgeschichte bei Morbus-Basedow-Patienten häufiger auftraten als bei Referenzpersonen [Kung 1985].

Es erscheint nachvollziehbar, dass molekulare Mimikry, MHC-Klasse-II-Antigenaktivierung und T-Zellaktivierung durch infektiöse Organismen gemeinsam oder einzeln zur Erkrankung führen können [Tomer und Davies 1995].

In den letzten Jahren wurde das CTLA-4-Gen auf Chromosom 2q33 ebenfalls als verantwortlicher Kandidat für die Entstehung von Morbus Basedow, entdeckt. Es scheint eine Rolle in der „Down-Regulierung“ der Selbsttoleranz der T-Zellen zu spielen [Yanagawa et al. 1995, Heward et al. 1999].

Zirkulierende CD8-T-Zellen sind bei Patienten mit Morbus Basedow erniedrigt. Dieser Mangel könnte den Verlust der Autoimmuntoleranz verursachen [Sridama et al. 1982].

Es gibt wohl eine angeborene Prädisposition (genetische Suszeptibilität) für die Entstehung eines Morbus Basedow. Verschiedene Genorte scheinen dabei beteiligt zu sein. Die Konkordanzrate (genetische Übereinstimmung) für Morbus Basedow liegt bei homozygoten Zwillingen bei 30 bis 60 %, bei monozygoten nur noch bei 3 bis 9 %. HLA-Studien zeigen seit Jahren bei kaukasischen Geschwistern mit Morbus Basedow ein erhöhtes Auftreten von HLA DR3 [Tomer und Davies 1997]. Tatsache ist, dass wesentlich mehr Frauen als Männer an Morbus Basedow erkranken. Das Verhältnis Frauen/Männer ist größer als 5:1 [Imre et al. 2001]. Es wäre nahe liegend zu vermuten, dass Sexualhormone, z.B. Östrogene, für diesen Unterschied verantwortlich sein könnten. Derzeit wird eine mögliche X-chromosomale Veränderung bei Morbus Basedow diskutiert [Barbesino et al. 1998]. Das Vorhandensein zweier X-Chromosome könnte die genetische Prädisposition vergrößern [Davies 2000].

In Europa und Japan gilt die Therapie des Morbus Basedow mit Thyreostatika trotz einer Rezidivwahrscheinlichkeit von etwa 60 % [Leisner 1991] als erste Wahl. Spricht

die medikamentöse Therapie innerhalb eines Jahres nicht an, wird meist erst im Anschluss eine Radiojodtherapie oder subtotale Thyroidektomie durchgeführt [Lind et al. 2002]. In den Vereinigten Staaten wird die Radiojodtherapie bei der Mehrzahl der Morbus-Basedow-Patienten primär eingesetzt [McKenna 2001, Reiners 1999].

1.5 Radiojodtherapie

Bei der Radiojodtherapie erfolgt eine systemische Applikation des Beta- und Gammastrahlers I-131 als Natriumjodid. Ziele sind die Beseitigung der Hyperthyreose, Beseitigung der Autonomie und die Volumenreduktion der Struma [Dietlein et al. 1999] durch Devitalisierung der autonomen Gewebsteile bzw. im Falle der Immunhyperthyreose die Schädigung eines ausreichenden Teils der Schilddrüse, um auch bei weiterer Immunstimulation des Restgewebes euthyreote Hormonspiegel zu gewährleisten [Leisner 1991].

Bereits seit 1941 wird die Radiojodtherapie durchgeführt. Hertz und Roberts behandelten die ersten Patienten mit Hyperthyreose am Massachusetts General Hospital [Sawin et al. 1997].

Die Radiojodtherapie stellt ein sicheres, nebenwirkungsarmes und relativ preisgünstiges Verfahren zur Behandlung der Hyperthyreose dar [Leisner 1991, Debrand-Passard et al. 1994]. Die wachsende Akzeptanz beruht auch auf der Tatsache, dass kein erhöhtes Malignomrisiko oder genetische Defekte nachgewiesen wurden [Ron et al. 1998, Peters et al. 1995, Luster et al. 1995, Leisner 1991]. Schwangerschaft ist die einzige absolute Kontraindikation einer Radiojodtherapie. Patienten, für deren Schilddrüsenknoten Malignomverdacht besteht, sollten nicht mit Radiojodtherapie behandelt werden [Reiners et al. 2002].

In Deutschland wird die Radiojodtherapie aus Gründen des Strahlenschutzes stationär durchgeführt [Reiners 1999, Dietlein 1999]. Das radioaktive Jod 131 wird, wie das Jod in der Nahrung, aus dem Darm resorbiert und in funktionsstimuliertem Schilddrüsengewebe angereichert. Durch die kurze Reichweite der biologisch besonders wirksamen β -Strahlung von im Mittel 0,5 mm ist die vollständige Schonung des umgebenden Gewebes gesichert [Leisner 1991]. Um eine Jodkontamination vor der Behandlung auszuschließen, wird empfohlen, die Jodausscheidung im Urin zu messen [Reiners 2002].

Die Effektivität der Radiojodtherapie bei der Ablation autonomen Schilddrüsengewebes und bei der definitiven Beseitigung einer hyperthyreoten Stoffwechsellage ist seit Jahrzehnten unumstritten. Dennoch herrscht keine Einigkeit bezüglich der optimalen Radiojoddosis und deren Berechnung. In Mitteleuropa wird die Therapie mit optimal berechneter Dosis zur Beseitigung der Schilddrüsenüberfunktion überwiegend verfolgt [Leisner 1991, Debrand-Passard et al. 1994, Moser 1992]. Dennoch steht dieses Konzept in der Diskussion [McDougall 1990]. Manche Autoren machen sich für eine fixe Therapiedosis stark [Allahabadia et al. 2001]. Die amerikanischen Richtlinien für

Nuklearmedizin empfehlen eine Therapiedosis, die in Relation zum Schilddrüsen- bzw. Knotenvolumen angepasst wird [Meier et al. 2002, Nygaard et al. 1999].

In den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin von 1999 werden folgende Dosiskonzepte angegeben:

- Ein funktionsoptimiertes Konzept bei Autonomie und Struma mit und ohne Hyperthyreose.
 - Unifokale Autonomie: 300-400 Gy Herddosis.
 - Multifokale und disseminierte Autonomie: 150-200 Gy Herddosis.
- Ein ablatives Konzept zur Beseitigung der Hyperthyreose bei Morbus Basedow: 300 Gy (ggf. lebenslange Substitution mit Levothyroxin).
- Ein funktionsoptimiertes Konzept bei M. Basedow: ca. 200 Gy (bevorzugt bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko).

Standardaktivitäten sind hiernach abzulehnen [Dietlein et al. 1999].

Fraktionierte Radiojodtherapien mit kleinen Dosen, bis der gewünschte therapeutisch Effekt erzielt ist, können sich über Monate hinziehen und sind in Deutschland nicht erlaubt [Reiners 1999].

Die ablativ Radiojodtherapie wird vor allem bei Morbus Basedow, aber auch bei lokalisierter Autonomie angewandt. Hier wird eine bewusst höhere Aktivität appliziert, als zum Erreichen des Therapieziels, z.B. Beseitigung der Hyperthyreose, durchschnittlich nötig ist. Es resultiert hernach meist eine Hypothyreose, die Hyperthyreose wird jedoch nahezu sicher beseitigt [Sabri et al. 1998].

Um die Inzidenz der posttherapeutischen Hypothyreose nach ablativer Radiojodtherapie insbesondere bei Morbus Basedow zu verringern, wurde die Radiojodtherapie auf vielfache Weise modifiziert. Jedoch erbrachte auch die Therapie mit optimierter Dosierung nur eine Verringerung der Frühhypothyreosen. Ein Hauptnachteil ist die unakzeptabel hohe Anzahl der Patienten, die hyperthyreot bleiben [Peters et al. 1995].

Die Erfolgsraten der Radiojodtherapie bei autonomen Adenomen werden mit 65 bis 100 % angegeben, wobei durchschnittlich in ca. 85 % der Fälle eine Euthyreose zu erzielen ist und in je 7,5 % der Fälle eine Resthyperthyreose bzw. eine Hypothyreose resultiert. Bei der immunogenen Hyperthyreose hingegen ist eine funktionsgerechte Behandlung kaum möglich [Luster et al. 1995]. Für ein definitives Verfahren der Radiojodtherapie bei Morbus Basedow mit einer akzeptablen Erfolgsquote von über 90 % muss eine Hypothyreoserate in der gleichen Größenordnung in Kauf genommen werden [Schicha 1989]. Die Hypothyreose wird heute auch als Nachweis eines funktionellen Erfolges gesehen [Luster et al. 1995].

Den Richtlinien der Amerikanischen wie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zu Folge sollten an schwerer Hyperthyreose leidende Patienten mit Thyreostatika therapiert werden, um eine Euthyreose vor Radiojodtherapie zu ermöglichen [Meier et al. 2002, Dietlein et al. 1999]. Jedoch zeigten viele Autoren, dass

die Therapie mit Thyreostatika die Effektivität der Radiojodtherapie verringert [Sabri et al. 1999, Lind et al. 2002]. Neuere Untersuchungen konnten dies wiederum nicht bestätigen. Es konnte weder für eine thyreostatische Therapie noch für Geschlecht, Alter, radioaktive Zieldosis, Schilddrüsen- bzw. Knotenvolumen, verabreichte Aktivität, erhaltene Dosis, Intervall zwischen letzter Mahlzeit und Applikation sowie TSH- bzw. T₃- und T₄-Höhe ein signifikanter Zusammenhang mit dem Ergebnis der Radiojodtherapie gezeigt werden [Körper et al. 2001]. Derzeit wird empfohlen, die thyreostatische Medikation wenige Tage vor Beginn der Radiojodtherapie zu beenden [Meier et al. 2002, Lind et al. 2002].

Neuere Studien ergaben, dass das therapeutische Ergebnis stark von der durch die Schilddrüse absorbierten Strahlendosis abhängt. Diese ist indirekt proportional zur individuellen Schilddrüsengröße. Es zeigten sich Therapieversager bei großen Strumen und ein unnötiges Übertherapieren kleiner Schilddrüsen. Mit einer Dosis von 200 Gy konnte ein erfolgreiches therapeutisches Ergebnis bei 80 % der Patienten erreicht werden [Peters et al. 1995].

1.6 Radiojodtest

Der Radiojodtest dient der Ermittlung des Radiojod-Uptakes bzw. der Radiojodkinetik vor einer geplanten Radiojodtherapie. Dabei werden die maximale Aktivitätsaufnahme der Schilddrüse und die effektive thyroideale Halbwertszeit bestimmt [McDougall 1990].

Unter der Bestimmung des Radiojod-Uptakes versteht man die Quantifizierung des Anteils an appliziertem Radiojod, der zu einer definierten Zeit nach Applikation in der Schilddrüse gespeichert ist. Die individuelle Aktivitätsermittlung vor Radiojodtherapie ist in Deutschland rechtlich vorgeschrieben. Sie dient der Dosisoptimierung und Überprüfung der Frage, ob eine Radiojodtherapie überhaupt effizient möglich ist [Dietlein et al. 1999].

Die zu applizierende Aktivität wird nach der folgenden Formel berechnet [Debrand-Passard et al. 1994]:

$$\text{Aktivität} = (\text{Herddosis} \times \text{Herdvolumen} / \text{maximaler Uptake} \times \text{HWZ}) \times K$$

Aktivität: zu applizierende Aktivität von ¹³¹I in MBq

Herddosis: angestrebte Herddosis in Gy, wird meist diagnoseabhängig gewählt

Herdvolumen: Volumen in ml der gesamten Schilddrüse beim Morbus Basedow oder des autonomen Adenoms

Maximaler Uptake: maximale ¹³¹I-Aufnahme der Schilddrüse bzw. des Knotens in Prozent der applizierten Aktivität

HWZ: effektive thyroideale Halbwertszeit in Tagen

Konstante K: beträgt bei den SI-Einheiten MBq und Gy 22,5

Beim Radiojodtest mit ¹³¹I wird die Aktivität 1-5 MBq Iod-¹³¹NaI oral gegeben. Der Patient muss vorher nüchtern sein und nach der Applikation noch etwa eine bis

eineinhalb Stunden nüchtern bleiben. Das Radioisotop ^{131}I wird in der Regel für den Radiojodtest eingesetzt. Höchst strahlenexponiertes Organ ist die Schilddrüse mit 500 mGy/MBq; die effektive Dosis beträgt 15 mSv/MBq (beides bezieht sich auf einen Uptake von 35 %) [Dietlein et al. 1999].

Der maximale Uptake und die effektive Halbwertszeit werden in der Regel nach 6, 24, 48 und 72 Stunden gemessen. Für die Bestimmung des Iod- ^{131}I -Uptakes sind eine Messsonde mit einem Natriumjodidkristall und ein Schilddrüsenphantom zum Vergleich mit einer Standardaktivität notwendig. Weiterhin kann eine Schilddrüsenszintigraphie mit Radioisotopen mit Gammakamera und Spezialkollimator erfolgen [Dietlein et al. 1999]. Der Radiojodtest ist mit einem beträchtlichen Zeitaufwand für den Patienten verbunden.

Die deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin empfiehlt folgende Uptake-Messungen:

Für die Struma mit und ohne Autonomie und für die Hyperthyreose bei Autonomie ist eine Uptake-Messung nach 24 oder 48 Stunden ausreichend. Bei der Immunhyperthyreose Morbus Basedow ist zusätzlich eine frühere Messung nach 4 bis 8 Stunden anzustreben. Soll die effektive Halbwertszeit im Rahmen eines Radiojodtests gemessen werden, ist eine weitere Uptake-Messung nach 4 bis 8 Tagen erforderlich [Dietlein et al. 1999].

Die Durchführung des Radiojodtests ist nicht unumstritten. Dies beruht auf der Tatsache, dass sich immer wieder deutliche Diskrepanzen zwischen den Test- und Therapiedaten zeigen können, so dass sich Uptake und/oder Halbwertszeit unter Therapie in etwa zwei Dritteln der Fälle verändern und die angestrebte Herddosis somit nicht erreicht oder überschritten wird [Debrand-Passard et al. 1994, Müller et al. 1991]. Bei Nüchel et al. 1993 waren die mittlere Halbwertszeit und der mittlere Uptake sogar bei allen Testpersonen unter Therapie niedriger als im diagnostischen Test. Häufig erfolgt daher zur Ermittlung des tatsächlichen Uptakes, der effektiven Halbwertszeit und der tatsächlich erreichten Therapiedosis während des stationären Aufenthalts eine tägliche Aktivitätsmessung unter Therapiebedingungen. Wenn nach den ersten Therapietagen eine deutlich kürzere Halbwertszeit und/oder ein geringerer Uptake als unter konstanten Bedingungen beim Test ermittelt wurde, erfolgt am dritten Tag nach der ersten Applikation in einigen Zentren eine Nachtherapie [Debrand-Passard et al. 1994].

Die Fehlerquellen des Radio-Jod-Tests (nach Dietlein et al. 1999) sind im Folgenden aufgeführt:

- Abweichungen im Patienten-Detektor-Abstand;
- ungeeignetes Phantom;
- ungeeignete Zentrierung der Sonde über dem Zielorgan;
- elektronische Instabilität;
- Variation der Untergrundimpulsrate (z.B. paravenöse Injektion, von anderen Patienten ausgehende Strahlung);

- Einfluss durch Medikament oder jodreiche Ernährung ;
- Resorptionsminderung bzw. Resorptionsverzögerung durch kurzzeitig zurückliegende Nahrungszufuhr;
- Kontamination des Phantoms;
- kurz zurückliegende Applikation eines anderen Radionuklids.

In einer groß angelegten vergleichenden Studie kamen Nüchel et al. 1993 dennoch zu dem Ergebnis, dass auf einen Radiojodtest zur Dosisberechnung vor Radiojodtherapie nicht verzichtet werden kann. Dieser Studie zufolge ist ein Kurztest mit einer Uptake-Messung nach 24 und 48 Stunden ausreichend, da die Zieldosis im Mittel erreicht und zudem die geringste Streubreite der tatsächlich erreichten Dosen beobachtet wurde. Für die Halbwertszeit reichen (laut den Autoren) krankheitsspezifische Mittelwerte aus.

1.7 Fluoreszenzszintigraphie

Die Fluoreszenzszintigraphie dient zur In-Vivo-Bestimmung des Jodgehalts [Hoffer 1969, Wahner et al. 1978] und zur Darstellung der Jodverteilung in der Schilddrüse [Wahner et al. 1978].

Der thyroideale Jodgehalt hängt von der alimentären Jodzufuhr und einer möglichen Überexposition (z.B. durch Röntgenkontrastmittel) ab und wird durch die Stoffwechsellage und pathologische Vorgänge (z.B. Autoimmunkrankheiten) beeinflusst [Reiners et al. 1985].

Die Quantifizierung des thyroidalen Jodgehalts kann wichtige klinische Informationen geben:

- pathogenetische Erforschung der Schilddrüsenerkrankungen [Caspari et al. 1994];
- Kontrolle medikamentöser Therapieregime [Thrall et al. 1978, Caspari et al. 1994];
- Prognose der Hyperthyreose [Jonckheer et al. 1993];
- Erkennung einer möglichen Jodkontamination [Jonckheer et al. 1991].

Die Fluoreszenzszintigraphie basiert auf dem Prinzip des photoelektrischen Effektes [Aubert et al. 1981, Jonckheer 1987]. Die Elektronenstruktur des stabilen Jods in der Schilddrüse wird durch Americium-241-Gammastrahlen angeregt. ^{241}Am hat eine Gammaenergie von 59,5 keV bei einer Emissionswahrscheinlichkeit von 36 %. Die Halbwertszeit beträgt 432 Jahre [Reiners et al. 1995]. Durch eine externe, auf den Hals gerichtete Strahlenquelle werden die stabilen Jodatome in situ aktiviert. Ist die dabei entstehende Energie größer als die Bindungsenergie eines Elektrons auf der K-Schale eines Jodatoms wird diese Bindung gelöst. Der frei werdende Platz wird sofort von einem Atom einer energetisch höheren Schale (L, M) eingenommen. Dabei wird

Energie in Form einer charakteristischen Fluoreszenzstrahlung frei, deren Intensität proportional zum Jodgehalt in der Schilddrüse ist. Diese Strahlung wird mit einem Silicium-Lithium-Detektor registriert [Puttemans et al. 1979, Hoffer 1969, Reiners et al. 1995].

Erstmals wurde die Fluoreszenzszintigraphie der Schilddrüse 1968 von Hoffer angewendet. Ein durch Patton und seine Mitarbeiter modifiziertes Gerät war kommerziell erhältlich (Ortec Fluoreszenzscanner System 4820). Dieses Gerät nutzte 16 Americium-241-Quellen zur streng fokussierten Anregung mit einer jeweiligen Aktivität von 37 GBq. Dabei ergab sich die sehr hohe Aktivität von 592 GBq. Dieses Gerät ist nicht mehr erhältlich, und zumindest in Deutschland ist es schwierig, eine Genehmigung für den Gebrauch solch hoher Aktivitäten zu erhalten [Reiners et al. 1995]. Die Strahlenbelastung für die Patienten ist aber sehr gering, und liegt weit unter der eines Technetium-Szintigrammes, so dass auch Schwangere untersucht werden könnten. Bis zum Ende der 80iger Jahre nutzten verschiedene Arbeitsgruppen, u. a. um Fragu, Imamura, Jonckheer, Lee, Leisner und Patton, die Fluoreszenzszintigraphie in der klinischen Schilddrüsenforschung [Reiners et al. 1995]. Weltweit steht nur wenigen Forschungseinheiten ein Gerät zur Darstellung des Jodpools der Schilddrüse zur Verfügung [Jonckheer et al. 1993].

Viele Jahre wurde nach Meßmethoden für den thyroidalen Jodpool der Schilddrüse gesucht [Lee et al. 1985]. Ende der 50er Jahre wurden erstmals systematische Untersuchungen zum Jodgehalt der Schilddrüse mit invasiven chemischen Analysemethoden durchgeführt [Reiners et al. 1995]. Die bis heute üblichen Methoden zur nicht-invasiven Darstellung des intrathyroidalen Jodgehalts beruhen auf der selektiven Anreicherung von radioaktiven Jodisotopen. Exogene Faktoren wie Veränderungen im Jodangebot, Hormon- und Thyreostatikatherapie beeinflussen jedoch erheblich die Aufnahme der Radiodiagnostika in die Schilddrüse und schränken die Anwendung dieser Verfahren ein [Leisner et al. 1979]. Die Fluoreszenzszintigraphie wird durch diese Faktoren nicht eingeschränkt. Auch bei Schilddrüsen, die radioaktive Träger nur beschränkt aufnehmen, sind Untersuchungen noch aussagefähig [Wahner et al. 1978, Thrall et al. 1977]. Die Fluoreszenzszintigraphie misst nicht nur das austauschbare Jodid, sondern den tatsächlichen Jodgehalt der Schilddrüse, also auch das organisch gebundene Jod.

Eine anatomische Darstellung der Schilddrüse ist möglich [Lee et al. 1985]. Das Bild ist dem der konventionellen Schilddrüsenzintigraphie mit Radioisotopen ähnlich [Wahner et al. 1978]. Unterschiede zwischen nodulärem und extranodulärem Gewebe sind jedoch mit Technetium besser darstellbar [Thrall et al. 1977]. Im Gegensatz zu Radionuklidabbildungen besteht bei der Fluoreszenzszintigraphie für die Anwendung bei Schwangeren und Kindern keine Kontraindikation [Puttemans et al. 1979]. Durch die Fluoreszenzszintigraphie kann die Strahlenbelastung auf das untersuchte Organ reduziert werden. Eine Strahlenexposition des restlichen Körpers entfällt [Puttemans et al. 1979, Kantlehner et al. 1979]. Die Schilddrüse wird einer Strahlendosis von 60 μ Sv pro Messung ausgesetzt. Diese entspricht 5 % der Dosis einer herkömmlichen Schilddrüsenzintigraphie mit 50 MBq ^{99m}Tc Pertechnetat [Reiners et al. 1995].

Durch die Fluoreszenzszintigraphie tritt keine Beeinflussung der Nettoimpulsraten der K-alpha-Strahlung der Schilddrüse durch ^{99m}Tc auf. Daher kann eine ^{99m}Tc -Pertechnetat-Szintigraphie zeitlich unabhängig erfolgen [Leisner et al. 1981].

Langzeitstudien demonstrierten einen Zusammenhang zwischen intrathyroidalem Jodgehalt und der klinischen Entwicklung der Patienten [Jonckheer et al. 1992, Patton et al. 1975]. So konnten Lee et al. 1985 zeigen, dass die Fluoreszenzszintigraphie Patienten, die ein hohes Risiko einer Hypothyreose nach Radiojodtherapie haben, bereits frühzeitig ermitteln kann. Thrall et al. berichteten 1978, dass Patienten mit Morbus Basedow, die über mindestens fünf Monate medikamentös behandelt und euthyreot waren, einen signifikant niedrigeren intrathyroidalen Jodgehalt hatten als jene, die hyperthyreot blieben. Die Autoren vermuteten, dass diese Ergebnisse zur Bestimmung des medikamentösen Therapieerfolgs genutzt werden könnten.

Es wurde auch versucht, durch die Jodgehaltmessung eine Aussage über die Dignität von Schilddrüsenknoten zu machen [Patton et al. 1975]. Diese Methode weist eine Sensitivität von 97 % auf, jedoch nur eine Spezifität von 47 % [Patton et al. 1985]. Wegen der geringen Spezifität konnte sie sich in der klinischen Routine nicht durchsetzen.

In vielen Studien konnte eine signifikante Korrelation zwischen der biochemischen Jodgehaltmessung und den Ergebnissen der Fluoreszenzszintigraphie gezeigt werden [Patton et al. 1975, Puttemans et al. 1979, Jonckheer et al. 1993, Reiners et al. 1995].

Bedingt durch die starke Schwächung der Strahlung im Gewebe - rund 30 keV (Halbwertsschicht 19 mm) - müssen bei quantitativen Aussagen über die Konzentration erstens die Dicke des Organs und zweitens die Dicke der darüber liegenden Gewebeschicht möglichst exakt bestimmt und entsprechend berücksichtigt werden [Reiners et al. 1995]. Das Hauptproblem der Fluoreszenzmessung ist die Unsicherheit der Tiefenmessung und die Ungenauigkeit der Zählrate der Fluoreszenzstrahlen. Imamura führte 1979 eine Bestimmung der Schilddrüsentiefe mittels Computertomographie der Halsregion durch. Dabei wurde eine durchschnittliche Tiefe der Schilddrüse von weniger als 2 cm gefunden. Bei einer Schilddrüsendicke von weniger als 2 cm beträgt die Messunsicherheit insgesamt etwa 37 %. Die Tiefenmessunsicherheit steuert 26 %, die Messunsicherheit der Zählrate 11 % bei [Gollnick et al. 1978]. Kantlehner et al. empfahlen bereits 1979 eine optimale Fokussierung des Fluoreszenzgerätes zum Messpunkt im Abstand von 3,5 bis 4 cm bei starker tomographischer Wirkung. Bei Imamura zeigte sich 1979 ein Variationskoeffizient für fünf fluoreszenzszintigraphische Messungen von 15 %.

Die Arbeitsgruppe um Reiners sah die Wertigkeit der Fluoreszenzszintigraphien durch die Notwendigkeit hoher Aktivitäten für die Anregung, geringe Reproduzierbarkeit, Vernachlässigung von Geometrie- und Volumeneinflüssen und fehlende Schwächungskorrektur eingeschränkt. Sie entwickelte daher ein verbessertes Fluoreszenzanalysesystem mit hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit [Caspari et al. 1994].

1.8 Fragestellung

In dieser Arbeit sollten in einer prospektiv angelegten Studie folgende Fragen beantwortet werden:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Jodgehalt der Schilddrüse und der Radiojodkinetik im vor Radiojodtherapie angefertigten Radiojodtest bei Patienten mit unifokaler Autonomie oder Morbus Basedow?
2. Wie verhält sich der intrathyroidale Jodgehalt bei Patienten mit Morbus Basedow vor und drei bzw. sechs Monate nach Radiojodtherapie?
3. Wie verhält sich der intra- und paranoduläre Jodgehalt bei Patienten mit unifokaler Autonomie vor und drei bzw. sechs Monate nach Radiojodtherapie?
4. Wie ist die Jodverteilung bei Patienten mit unifokaler Autonomie im Knoten und paranodulär vor und drei bzw. sechs Monate nach Therapie?

2 Methode

2.1 Patienten

Im Rahmen der Studie wurden 49 hyperthyreote Patienten mittels Fluoreszenzszintigraphie vor einer Radiojodtherapie sowie drei und sechs Monate nach dieser Therapie untersucht. 33 dieser Patienten waren an unifokaler Schilddrüsenautonomie, 16 an Morbus Basedow erkrankt. Patienten mit multifokaler Autonomie oder disseminierter Autonomie wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden von 1998 bis 2000 in der endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Radiojodtherapie angemeldet und vor dem Radiojodtest rekrutiert. Da nur etwa 20 % der Patienten mit Autonomie eine unifokale Autonomie aufweisen, war die Fallzahl relativ gering.

2.2 Untersuchungsablauf

2.2.1 Vor Radiojodtherapie

Nachdem sich die Studienpatienten in der Nuklearmedizinischen Abteilung der Klinik zum Radiojodtest eingestellt hatten, erfolgte zunächst eine Blutabnahme zur Bestimmung von TSH, fT₃, fT₄, MAK, TgAK, TDA sowie Urinabnahme zur Bestimmung der Jodurie. Im Anschluss wurde die Test-Radiojodkapsel verabreicht. Uptake-Messungen wurden 6, 24, 48 und 72 Stunden nach Testkapselgabe durchgeführt. Eine Medikamentenanamnese wurde erhoben. Insbesondere wurde nach Thyreostatikaeinnahme, Jodexposition, vorausgegangener Schilddrüsenzintigraphie oder Radiojodtherapie bzw. Schilddrüsenoperationen gefragt.

Am nächsten Tag erfolgten Schilddrüsenultraschall und Fluoreszenzszintigraphie. Die Sonographie diente zur Bestimmung der Strumagröße bei Morbus Basedow bzw. zur Ermittlung von Struma- und Adenomgröße bei unifokaler Autonomie. Zudem wurde die Dicke des Weichteilgewebes vor der Schilddrüse gemessen und die dickste Stelle bei Morbus Basedow bzw. die Lage des Knotens bei den Autonomie-Patienten ermittelt und am Hals markiert. Im Anschluss wurde die Americiumquelle des Ortec-Fluoreszenzscanners im Abstand von 2,5 cm über dem überstreckten Patientenhals auf den markierten Punkt fokussiert. Die durch die Aktivierung ausgelöste Fluoreszenzstrahlung - an der dicksten Stelle der Schilddrüse bei Morbus Basedow bzw. intranodulär und paranodulär bei autonomen Adenomen - wurde durch einen Silicium-Lithium-Detektor ermittelt. Der erfasste Zählerstand wurde unter Berücksichtigung der

Weichteildicke über der Schilddrüse mittels kalibrierter Tabellen in den tatsächlichen Jodgehalt umgerechnet.

In den nachfolgenden Tagen wurde die Radiojodtherapie in der nuklearmedizinischen Abteilung durchgeführt. Die ^{131}J -Aktivität wurde nach folgender Formel berechnet:

$$A = \text{Herddosis} \times \text{Volumen} \times 22,5 / \text{max. Uptake} \times \text{Halbwertszeit}$$

2.2.2 Nach Radiojodtherapie

Nach drei Monaten erfolgte der erste Kontrolltermin, bei dem 24 Patienten mit fokaler Autonomie und 8 Patienten mit Morbus Basedow untersucht wurden. Der zweite Kontrolltermin fand nach sechs Monaten statt. Dabei wurden 21 Patienten mit unifokaler Autonomie und 10 Patienten mit Morbus Basedow untersucht. An beiden Terminen erfolgte eine erneute Medikamenten- und Jodexpositionsanamnese. TSH, fT_3 , fT_4 , MAK, TgAK, TDA sowie Jodurie wurden wieder bestimmt. Schilddrüsenultraschall und Fluoreszenzszintigraphie jeweils durchgeführt.

Die Hausärzte der Studienpatienten wurden schriftlich über die erhaltenen Ergebnisse, eine Therapieempfehlung und ein weiteres Nachsorgekonzept informiert.

2.3 Untersuchungsgeräte

2.3.1 Schilddrüsenultraschall

Durch die Real-Time-Sonographie mit dem Sonoline Elegra (Fa. Siemens, Erlangen) wurden das Echomuster des Schilddrüsengewebes (echoarmes Grundmuster bei der Immunthyreopathie vom Basedow-Typ) beurteilt sowie Knoten und Zysten nachgewiesen. Das Volumen der Schilddrüse sowie der Knoten bei Patienten mit autonomem Adenom wurde ermittelt. Angelehnt an die Rotationsellipse werden Länge x Breite mit dem optimierten Korrekturfaktor $f = 0,479$ multipliziert.

$$\text{Volumen} = \text{Länge} \times \text{Breite} \times 0,479 \text{ [Brunn et al. 1981]}$$

Referenzbereich für Erwachsene: 18 ml für Frauen, 25 ml für Männer

Der untersuchungsabhängige Fehler (Interobserver-Varianz) beträgt 10-30 % [Dietlein et al. 1999].

2.3.2 Fluoreszenzszintigraphie

Zur Jod-Anregung in der Schilddrüse wurde der Ortec-Fluoreszenzscanner 4820 mit 16 Americium-241-Quellen verwendet. Die durch den photoelektrischen Effekt entstandene charakteristische Strahlung wurde mit einem Silicium-Lithium-Detektor registriert. Da die registrierten Zählraten direkt proportional zum Jodgehalt des

Messpunktes sind, konnten sie anhand kalibrierter Tabellen (nach Kantlehner) unter Berücksichtigung der Weichteildicke vor der Schilddrüse umgerechnet und mit dem zu beurteilenden Volumen multipliziert werden.

2.4 Referenzbereiche der Laborwerte

Ein normaler TSH-Wert schließt eine Hyperthyreose bis auf seltene Ausnahmefälle aus. Bei erniedrigtem oder supprimiertem TSH-Wert erfordert der Nachweis einer Hyperthyreose die Bestimmung erhöhter Werte für fT_4 und fT_3 [Janssen, Scriba 1998].

Die Normwerte der Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenantikörper im Serum sowie des Jodgehalts im Urin wurden dem Laborstandard entsprechend angewendet.

Die Referenzbereiche sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

TSH basal	0,40 - 4,0 μ U/ml
fT_3 freies T_3	2,3 - 4,3 pg/ml
fT_4 freies T_4	0,8 - 1,8 ng/dl
MAK mikrosomale AK	< 350,0 IU/ml
TgAK Thyreoglobulin-AK	< 350,0 IU/ml
TDA Thyreoglobulin	5,0 - 65,0 ng/ml
PBI Gesamtjod im Urin	100 - 250 μ g Jod/gCrea

2.5 Statistik und Graphiken

Die gesammelten Daten wurden mit Hilfe der Software-Programme Microsoft Access (Version 2.0) und Microsoft Excel (Version 2000) erfasst und bearbeitet. Mittelwerte, Standardabweichungen und Wertebereich (Range) wurden mit Microsoft Excel berechnet. Die analytische Statistik wurde mittels ANOVA (Analysis of Variance) erstellt. Damit wurden Regressionstabellen berechnet und Regressionsdiagramme dargestellt. Verlaufsbeurteilungen wurden mit dem T-Test für verbundene bzw. unverbundene Stichproben nach Student erstellt. Da bei Morbus Basedow die Fallzahlen teilweise sehr gering sind, kann die analytische Statistik dort nur eine tendenzielle Aussage erbringen und ist unter diesem Vorbehalt zu bewerten.

Die Signifikanz p wurde durch Test der Nullhypothese (der Korrelationskoeffizient sei gleich Null) berechnet.

Folgende Signifikanzniveaus wurden festgelegt:

nicht signifikant	$p \geq 0,05$
signifikant	$0,05 > p > 0,01$
sehr signifikant	$0,01 > p > 0,001$
hoch signifikant	$p \leq 0,001$

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchungsergebnisse vor Radiojodtherapie

3.1.1 Patientenkollektiv

Vor Radiojodtherapie wurden 36 Patienten mit autonomen Adenomen (AA) und 16 Patienten mit Morbus Basedow (MB) untersucht.

Der Altersdurchschnitt der Autonomie-Patienten lag bei 59,3 Jahren mit einer Altersspanne von 34 bis 84 Jahren. Der Häufigkeitsgipfel lag im sechsten Dezennium. Frauen waren mit 25 Patientinnen deutlich häufiger vertreten als Männer mit 11 Patienten.

Bei den Morbus-Basedow-Patienten lag der Altersdurchschnitt bei 56 Jahren mit einer Altersspanne von 33 bis 77 Jahren ohne erkennbaren Häufigkeitsgipfel. Die Geschlechtsverteilung war mit 15:1 deutlich weiblich dominiert.

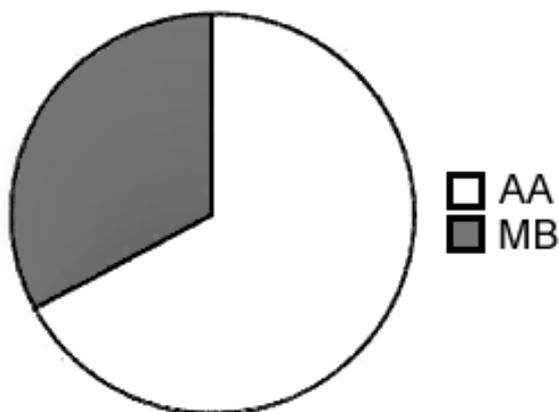


Abb. 1 Diagnosenverteilung vor Radiojodtherapie

3.1.2 Jodexposition und schilddrüsenspezifische Medikation

Drei der Autonomiepatienten waren vor der Untersuchung einer Jodexposition ausgesetzt. Bei allen Patienten mit Morbus Basedow ging keine Jodexposition voraus.

Drei der 36 Autonomie-Patienten wurden zum Untersuchungszeitpunkt mit Trijodthyronin (Thybon) substituiert, zwei wurden thyreostatisch behandelt. Bei den Übrigen bestand keine schilddrüsenspezifische Therapie. Eine weitere Gruppe bildeten fünf Patienten, die im Vorfeld thyreostatisch behandelt wurden, die Medikation war jedoch mindestens drei Tage vor Therapiebeginn abgesetzt worden.

Zwei der 16 Patienten mit Morbus Basedow standen unter thyreostatischer Therapie, eine Patientin erhielt Thyroxin. Vier weitere Patienten erhielten bis kurz vor der Therapie eine thyreostatische Schilddrüsenmedikation. Diese wurde jedoch mindestens drei Tage vor der Untersuchung abgesetzt. Die Übrigen wurden auch im Vorfeld nicht mit schilddrüsenspezifischer Medikation therapiert (vgl. auch Abb. 2-4).

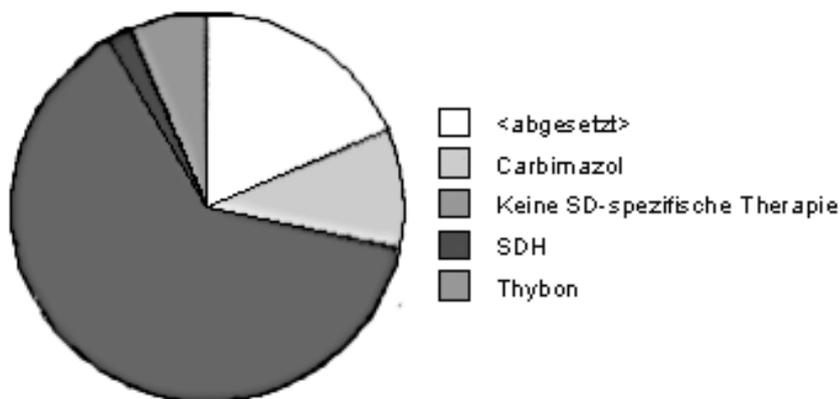


Abb. 2 Medikation während des Radiojodtests bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv

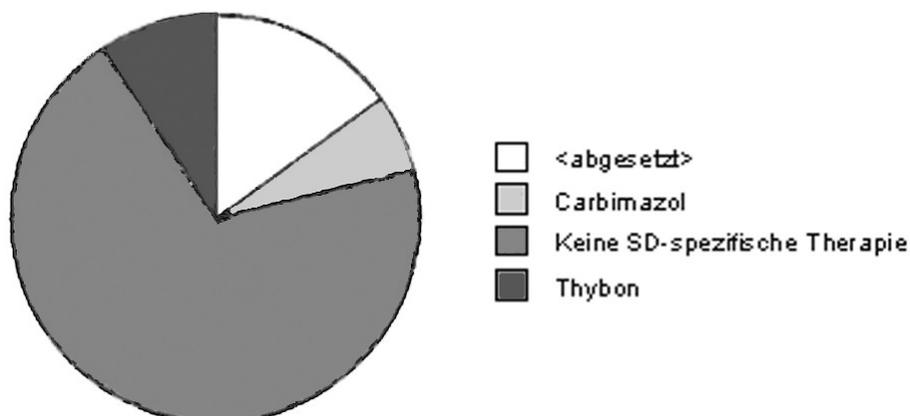


Abb. 3 Medikation der Autonomie-Patienten während des Radiojodtests

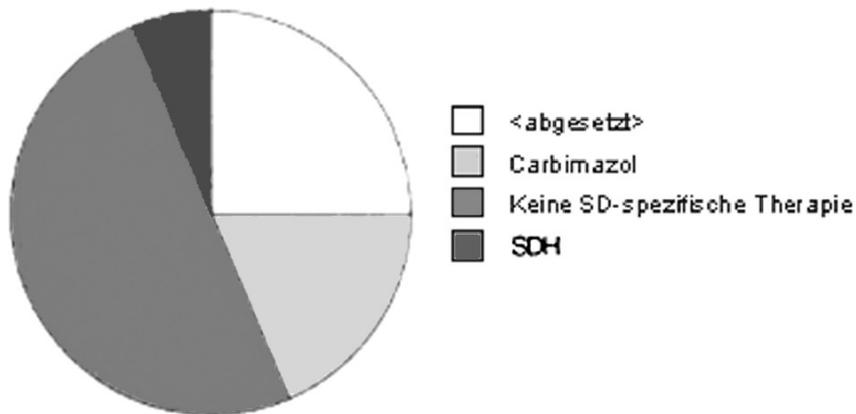


Abb. 4 Medikation der Basedow-Patienten während des Radiojodtests

3.1.3 Sonographie

Die Strumagröße lag bei den Autonomiepatienten im Mittel bei $36,9 \text{ ml} \pm 16,6$ und reichte von 18-100 ml. Das Knotenvolumen lag bei $12,6 \text{ ml} \pm 9,6$ mit Schwerpunkt zwischen 5 und 13 ml (vgl. auch Abb. 5).

Das Schilddrüsenvolumen lag bei den Morbus-Basedow-Patienten im Mittel bei $26,58 \text{ ml}$ mit einer Standardabweichung von $12,58$ und Range 3 bis 48 ml.

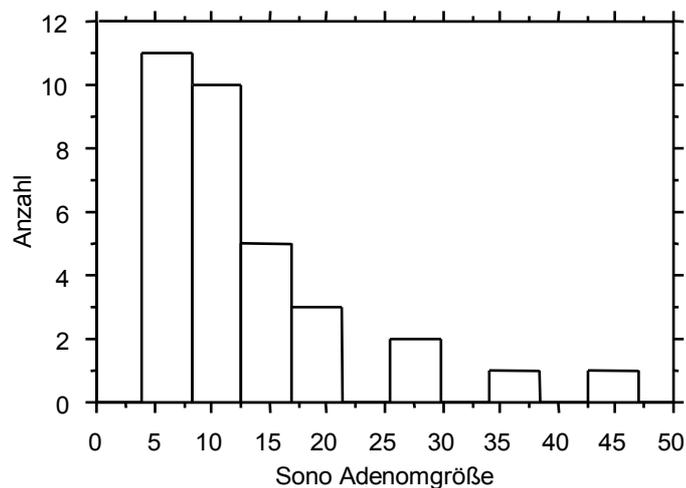


Abb. 5 Häufigkeitsverteilung des Adenomvolumens vor Radiojodtherapie

3.1.4 Laborwerte

Bei Patienten mit autonomen Adenomen lag der TSH-Wert im Mittel bei 0,014 mU/l mit einer Standardabweichung von 0,03 mU/l. Das freie Trijodthyronin (fT₃) lag im Durchschnitt bei 5,16 pg/ml ± 2,16 pg/ml. Der Mittelwert des freien Thyroxins (fT₄) betrug 1,52 ng/dl, die Standardabweichung 0,63. Der Jodgehalt im Urin lag im Mittel bei 120,24 µg Jod/g CREA ± 143,56.

Die Patienten mit Morbus Basedow hatten einen etwas höheren mittleren TSH-Wert von 0,66 mU/l ± 1,29. Ein Wert lag bei 4,3 mU/L, die übrigen deutlich unter 0,30 mU/l. Das fT₃ lag im Mittel bei 5,21 pg/ml ± 2,51. Der mittlere Wert für fT₄ betrug 1,9 ng/dl ± 0,93. Der Jodgehalt im Urin lag durchschnittlich bei 258,5 µg Jod/g CREA ± 549,25.

3.1.5 Fluoreszenzszintigraphie

Durch die Fluoreszenzszintigraphie wurde bei den Patienten mit autonomen Adenomen der intranoduläre und paranoduläre Jodgehalt, bei den Patienten mit Morbus Basedow der intrathyroidale Jodgehalt bestimmt.

Der intranoduläre Jodgehalt lag bei den Patienten mit unifokaler Autonomie bei durchschnittlich 290,76 µg Jod/g Schilddrüsengewebe bei einer Standardabweichung von 146,81 und einem Range von 83 bis 738 µg Jod/g Schilddrüsengewebe (Abb. 6). Zwei Messungen lagen über 480 µg Jod/g Schilddrüsengewebe. Beide Werte wurden bei Patienten gemessen, die vor der Testung Urlaub am Meer verbracht hatten. Schließt man diese beiden Patienten von der Berechnung aus, erhält man einen Mittelwert von 266,19 µg/g Schilddrüsengewebe bei einer Standardabweichung von 107,74.

Paranodulär ergab sich ein Mittelwert von 122,69 µg Jod/g Schilddrüsengewebe. Die Standardabweichung lag bei 85,23. Dabei konnte bei drei Patienten kein messbarer Jodpool im paranodulären Gewebe nachgewiesen werden. Die restlichen 33 Werte lagen annähernd normal verteilt zwischen 43 und 305 µg Jod/g Schilddrüsengewebe (Abb. 7).

Bei Morbus-Basedow-Patienten betrug der intrathyroidale Jodgehalt im Mittel 247,5 µg Jod/g Schilddrüsengewebe. Die Standardabweichung lag bei 99,88. Die Spannweite reichte von 94 bis 457 µg Jod/g Schilddrüsengewebe ohne auffällige Schwerpunkte in der Verteilung (Abb. 8).

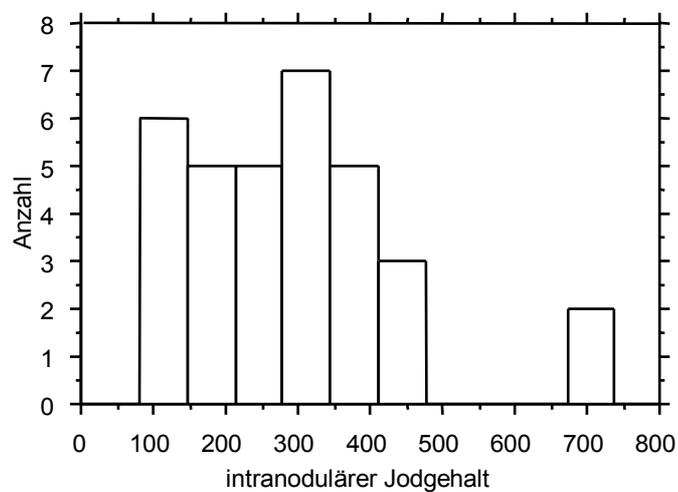


Abb. 6 Verteilung des intranodulären Jodgehalts in der Fluoreszenzszintigraphie bei den Patienten mit autonomen Adenomen

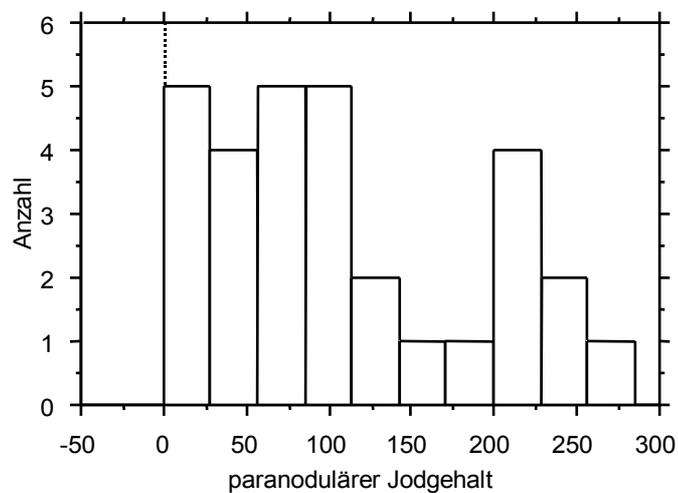


Abb. 7 Verteilung des paranodulären Jodgehalts in der Fluoreszenzszintigraphie bei den Patienten mit autonomen Adenomen

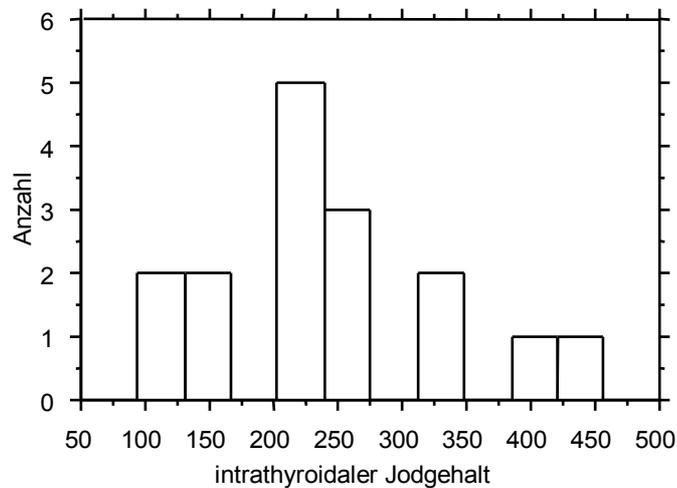


Abb. 8 Verteilung des intrathyroidalen Jodgehalts in der Fluoreszenzszintigraphie für Patienten mit Morbus Basedow

3.1.6 Korrelation zwischen sonographischem Volumen und Jodgehalt

Vergleicht man den intranodulären Jodgehalt der Autonomie-Patienten mit dem sonographisch ermittelten Knotenvolumen, ergibt sich kein Zusammenhang ($p = 0,9457$) (Abb. 9).

Der paranoduläre Jodgehalt steht jedoch in signifikantem Zusammenhang zum Knotenvolumen ($p = 0,0421$). Je größer der Knoten ist, desto kleiner ist der paranoduläre Jodgehalt (Abb. 10).

Bei den Patienten mit Morbus Basedow zeigt sich mit $p = 0,3666$ keine Korrelation zwischen dem intrathyroidalen Jodgehalt und dem Volumen der Schilddrüse. Der Jodgehalt nimmt mit zunehmendem Volumen eher ab (vgl. auch Abb. 9-11).

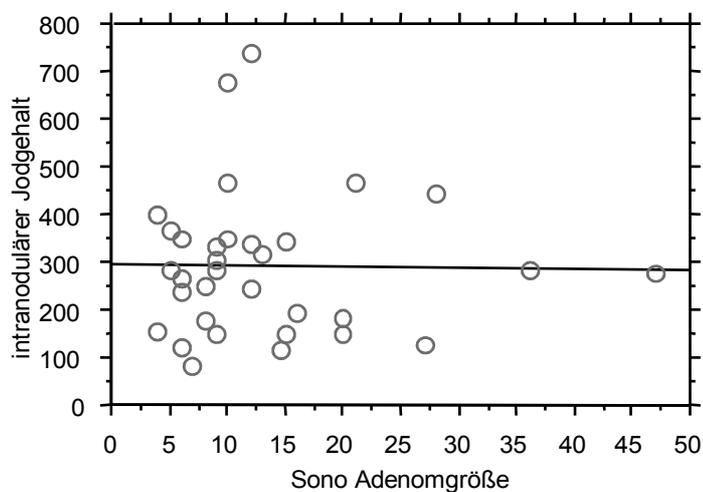


Abb. 9 Zusammenhang zwischen dem intranodulären Jodgehalt in der Fluoreszenzszintigraphie und dem Adenomvolumen ($p = 0,9457$)

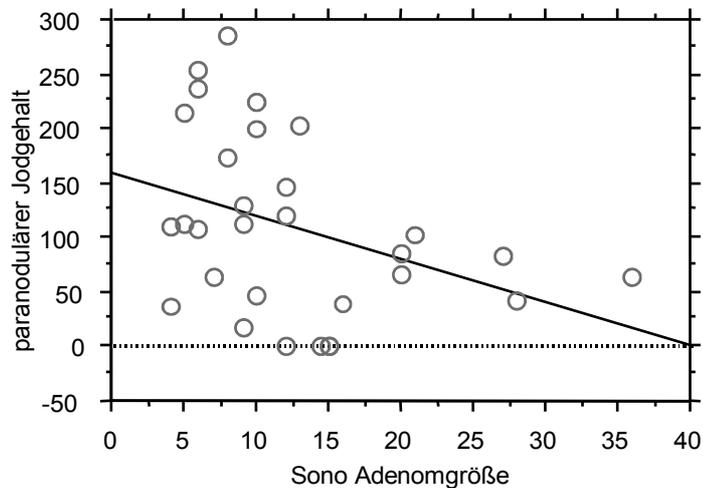


Abb. 10 Zusammenhang zwischen dem paranodulären Jodgehalt und dem Adenomvolumen. Je größer das Adenomvolumen ist, desto kleiner ist der paranoduläre Jodgehalt ($p = 0,0421$)

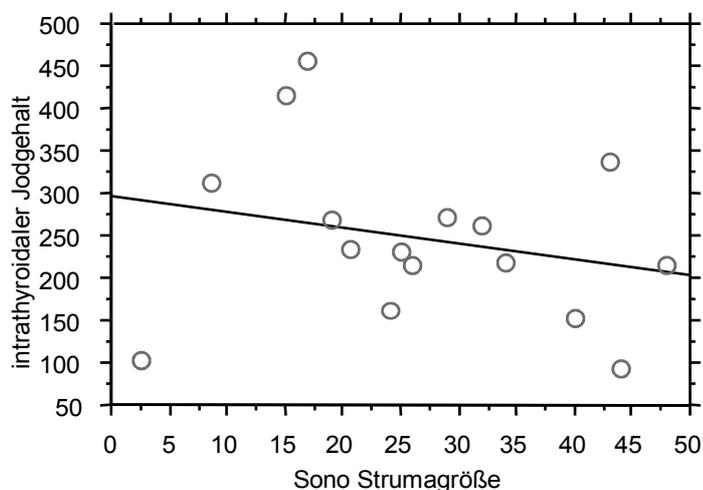


Abb. 11 Zusammenhang zwischen dem intrathyroidalen Jodgehalt und dem Strumavolumen ($p = 0,3666$) bei Patienten mit Morbus Basedow

3.1.7 Korrelation zwischen Jodgehalt und Laborwerten

Zwischen dem TSH-Wert und dem intranodulären Jodgehalt der Autonomie-Patienten besteht keine Korrelation ($p = 0,3597$) (Abb.12). Ebenso wenig besteht eine Korrelation im direkten Vergleich zwischen dem freien Thyroxin (fT4) und dem Jodgehalt der Schilddrüse (Abb. 13). Für den intranodulären Jodgehalt ergab sich $p = 0,1405$, für den paranodulären $p = 0,1500$ und für den intrathyroidalen Jodgehalt $p = 0,1574$. Intranodulärer und intrathyroidaler Jodgehalt nehmen mit steigendem fT4 tendenziell zu, der paranoduläre Jodgehalt nimmt ab (Abb. 14/15).

Für den gewichteten Jodquotienten bei unifokaler Schilddrüsenautonomie (intranodulärer/paranodulärer Jodgehalt x sonographisches Adenomvolumen) ergab sich jedoch im Vergleich zum freien Thyroxin mit $p = 0,0103$ ein signifikanter Zusammenhang. Je größer fT4 ist, desto größer ist der gewichtete Jodquotient (Abb. 16).

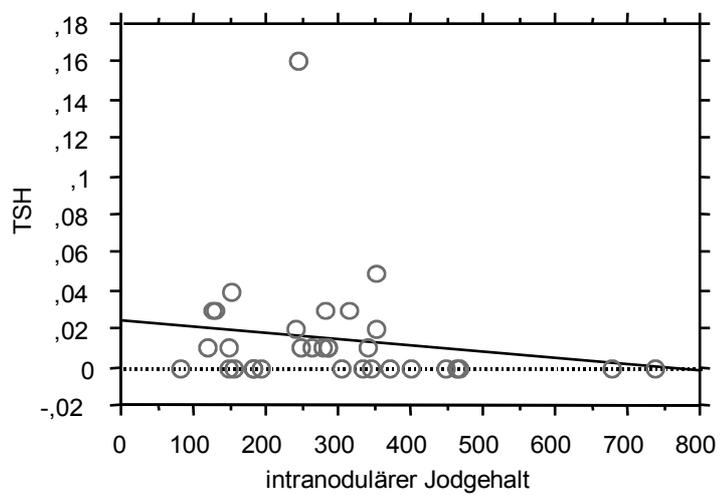


Abb. 12 Korrelation zwischen dem TSH-Wert und dem intranodulären Jodgehalt ($p = 0,3597$)

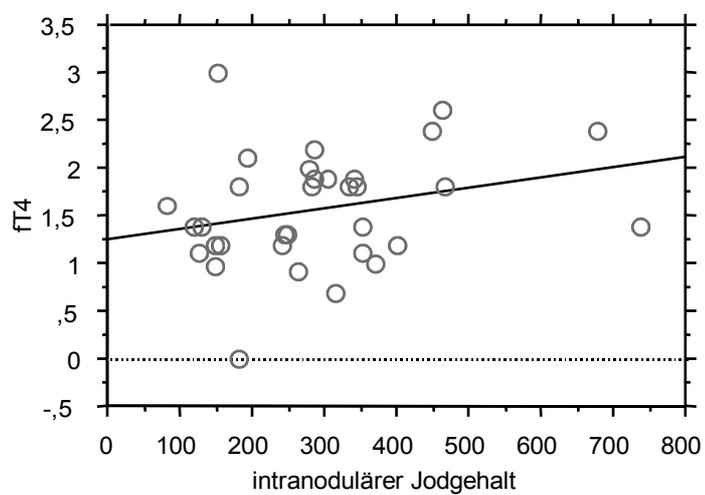


Abb. 13 Korrelation zwischen fT4 und dem intranodulären Jodgehalt

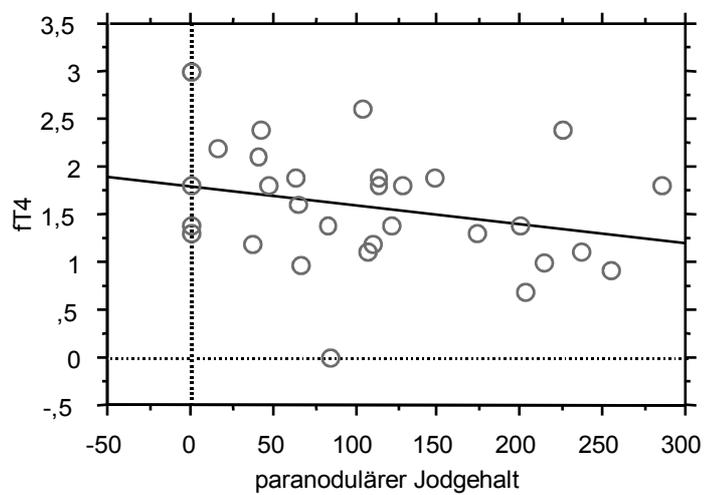


Abb. 14 Korrelation zwischen fT4 und dem paranodulären Jodgehalt

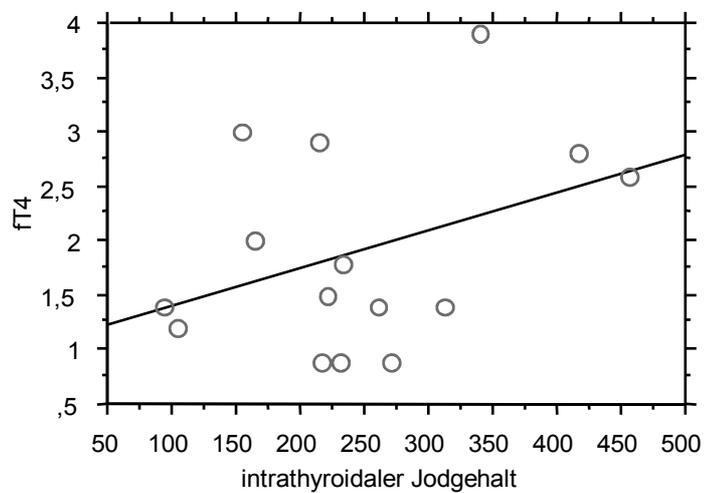


Abb. 15 Korrelation zwischen fT4 und dem intrathyroidalen Jodgehalt bei Morbus Basedow

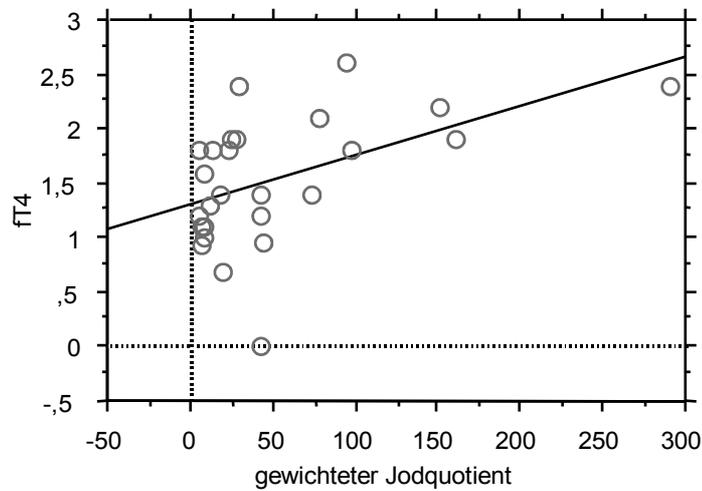


Abb. 16 Zusammenhang zwischen fT_4 und dem gewichteten Jodquotienten ($p = 0,0103$)

Betrachtet man den Quotienten fT_3/fT_4 im Vergleich zum Jodgehalt aus der Fluoreszenzmessung, bekommt man weder zum intranodulären ($p = 0,9005$) (Abb. 17) noch zum intrathyroidalen Jodgehalt ($p = 0,9370$) (Abb. 19) oder zum gewichteten Jodquotienten ($p = 0,3161$) (Abb. 20) einen signifikanten Zusammenhang. Lediglich zum paranodulären Jodgehalt zeigt sich eine schwach signifikante Korrelation mit $p = 0,0479$. (Abb. 18) Mit steigendem fT_3/fT_4 -Quotienten erhöht sich der paranoduläre Jodgehalt. Der gewichtete Jodquotient nimmt bei steigendem fT_3/fT_4 eher ab. Auf den intranodulären und intrathyroidalen Jodgehalt hat der Quotient nahezu keinen Einfluss.

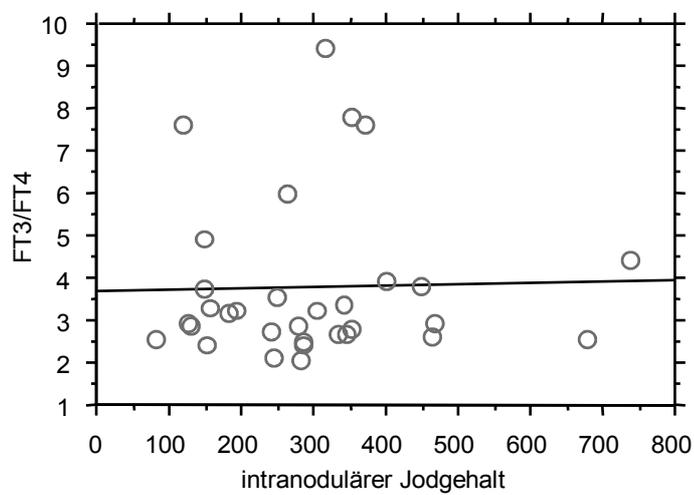


Abb. 17 Korrelation zwischen dem fT_3/fT_4 -Quotienten und dem intranodulären Jodgehalt

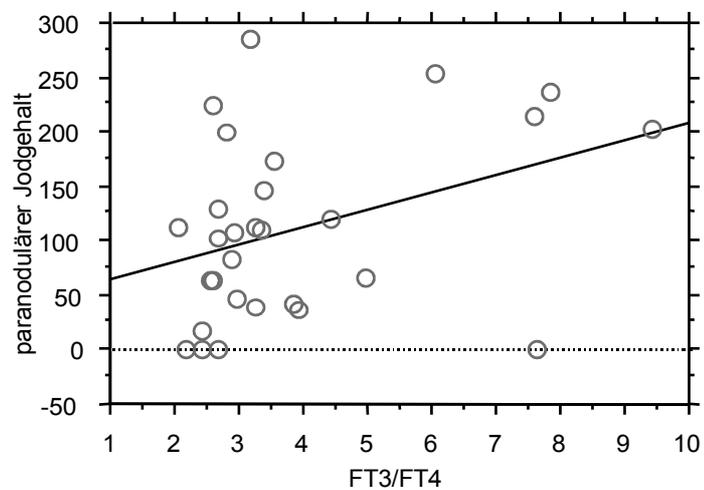


Abb. 18 Korrelation zwischen dem fT_3/fT_4 -Quotienten und dem paranodulären Jodgehalt ($p = 0,0479$)

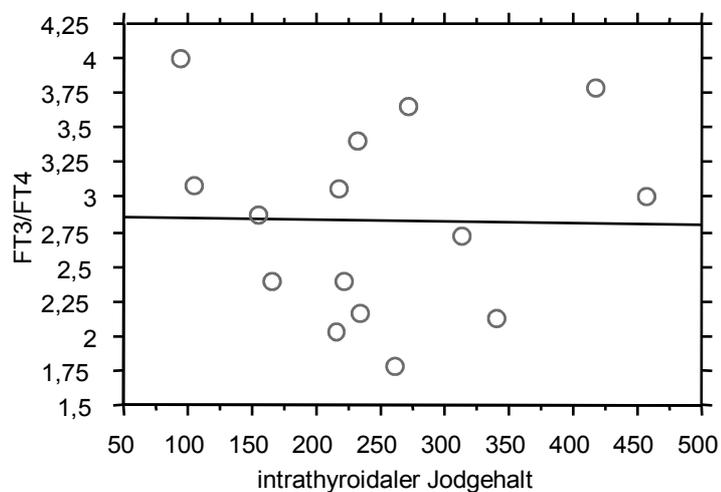


Abb. 19 Korrelation zwischen dem fT_3/fT_4 -Quotienten und dem intrathyroidalen Jodgehalt

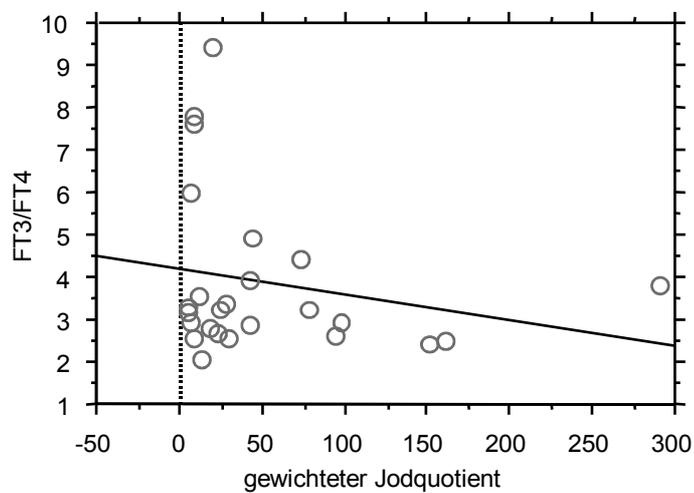


Abb. 20 Korrelation zwischen dem fT_3/fT_4 -Quotienten und dem gewichteten Jodquotienten
($p = 0,3161$)

3.2 Ergebnisse des Radiojodtests und der Radiojodtherapie

3.2.1 Radiojodtest

Der maximale Uptake im Radiojodtest lag bei den Schilddrüsenautonomien im Mittel bei 29,21 % mit einer Standardabweichung von 10,14. Die Halbwertszeit betrug durchschnittlich 5,09 Tage.

Bei den Morbus-Basedow-Patienten lag der maximale Uptake im Radiojodtest durchschnittlich bei 45,42 % mit einer Standardabweichung von 13,28. Die mittlere Halbwertszeit lag bei 4,7 Tagen (vgl. auch Abbildung 21, jedoch ohne Diagnostentrennung).

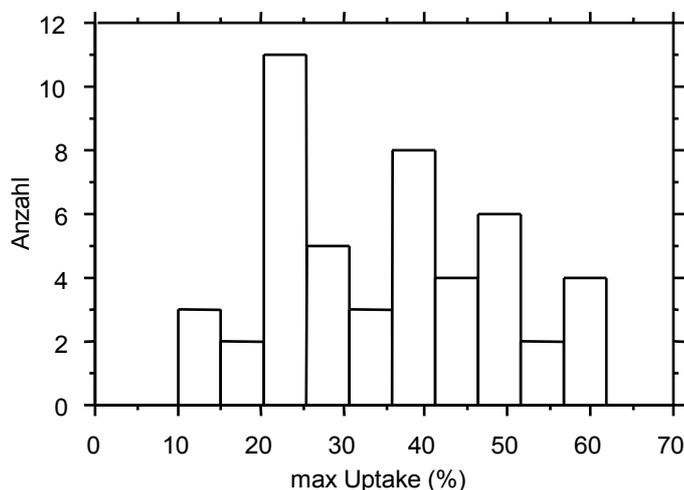


Abb. 21 Häufigkeitsverteilung des maximalen Uptakes, nicht nach Diagnose getrennt

Sucht man einen Zusammenhang des Uptakes mit der Schilddrüsenmedikation, zeigt sich, dass die neun Patienten, die ihre Thyreostatika kurz vor Therapie abgesetzt haben, den höchsten Uptake aufweisen. Es folgen jene fünf, die während des Radiojodtests mit Thyreostatika behandelt wurden. Die 30 Patienten ohne schilddrüsenpezifische Medikation haben wiederum einen vergleichsweise niedrigeren Uptake. Den kleinsten Uptake zeigten die vier Patienten, die während des Tests mit Schilddrüsenhormonen substituiert wurden.

Untersucht man dies genauer zeigt sich eine signifikante Uptake-Differenz zwischen den Patienten, die ihre Thyreostatika kurz abgesetzt haben und jenen, die nicht unter schilddrüsenpezifischer Therapie standen ($p = 0,0241$) bzw. mit Schilddrüsenhormonen therapiert wurden ($p = 0,0063$). Vergleicht man die Patienten ohne Schilddrüsenmedikation mit denen, die Hormone erhielten, zeigt sich ebenfalls

eine signifikante Reduktion des Uptakes ($p = 0,0665$) für die hormonsubstituierten Patienten (vgl. auch Abb. 22).

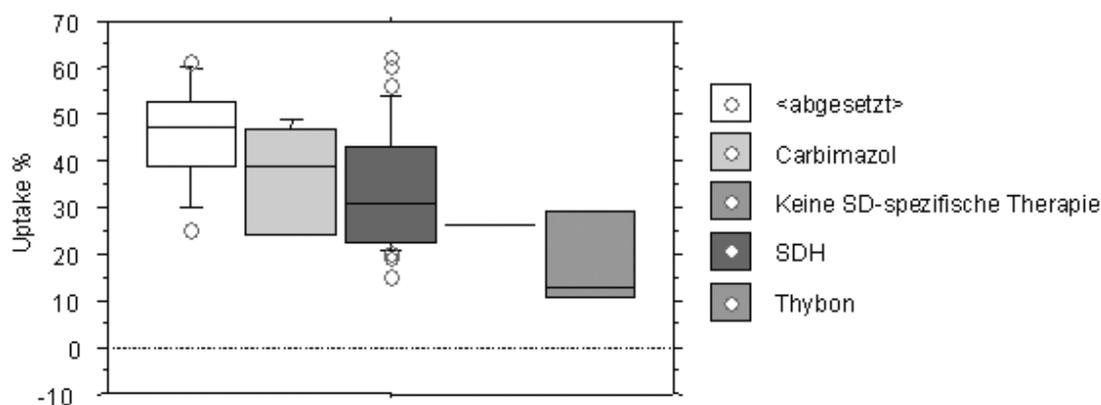


Abb. 22 Unterschiede des maximalen Uptakes bei Medikation während des Radiojodtests

3.2.2 Radiojodtherapie

32 der 36 Autonomiepatienten wurden mit einer Herddosis von 400 Gy therapiert. Die restlichen vier Patienten erhielten eine Herddosis von 150 Gy, da seitens der Nuklearmedizinischen Abteilung bei diesen der Verdacht auf Multifokalität bestand. Da dies sonographisch nicht bestätigt werden konnte, wurden diese Patienten nicht aus der Studie ausgeschlossen. Nur eine Patientin erhielt eine zweizeitige Radiojodtherapie bei sehr hoher Gesamtaktivität von 3467 MBq. Im Mittel wurde bei allen Patienten mit autonomem Adenom eine Aktivität von $896,25 \text{ MBq} \pm 534,24$ appliziert.

14 der 16 Patienten mit Morbus Basedow erhielten eine Herddosis von 300 Gy. Jeweils ein Patient wurde mit 450 Gy bzw. mit 150 Gy therapiert. Den Morbus-Basedow-Patienten wurde durchschnittlich eine Aktivität von $762,67 \text{ MBq} \pm 384,44$ appliziert.

Zur Berechnung der Aktivität wurden die in der Nuklearmedizin sonographisch bestimmten Schilddrüsen-Volumina angewandt, die sich teilweise zu den von uns gemessenen unterschieden.

3.2.3 Korrelation zwischen maximalem Uptake und Jodgehalt

Vergleicht man den Zusammenhang von maximalem Uptake der Schilddrüse im Radiojodtest und dem intranodulären bzw. paranodulären Jodgehalt/g Schilddrüsengewebe bei den Autonomiepatienten, zeigt sich keine Korrelation für den Knoten ($p = 0,9858$), jedoch eine signifikante Korrelation für das paranoduläre Gewebe

($p = 0,0339$). Setzt man den Uptake mit dem Jodgehalt des gesamten intranodulären bzw. paranodulären Gewebes ins Verhältnis, findet man für die Knoten doch einen schwächeren signifikanten Zusammenhang ($p = 0,026$), für das paranoduläre Gewebe zeigt sich dann sogar ein sehr signifikanter Zusammenhang ($p = 0,003$). Umso größer intranodulärer Jodgehalt \times Volumen, umso größer auch der Uptake. Mit steigendem Uptake nimmt der paranoduläre Jodgehalt ab. Umso niedriger der paranoduläre Jodgehalt ist, desto höher fällt der Uptake aus.

Vergleicht man den maximalen Uptake mit dem gewichteten Jodquotienten, zeigt sich eine sehr signifikante Korrelation mit einem Regressionskoeffizienten von 0,100 ($p = 0,0010$). Mit steigendem gewichteten Jodquotienten erhöht sich auch der Uptake.

Zwischen dem intrathyroidalen Jodgehalt und dem Uptake konnte bei den Patienten mit Morbus Basedow keinerlei Korrelation gezeigt werden ($p = 0,846$), der Regressionskoeffizient liegt bei 0,001. (vgl. Abbildungen 23-26). Auch die Volumenberücksichtigung erbrachte hier nur eine unwesentliche Ergebnisverbesserung ($p = 0,523$) (vgl. Abbildungen 23-29).

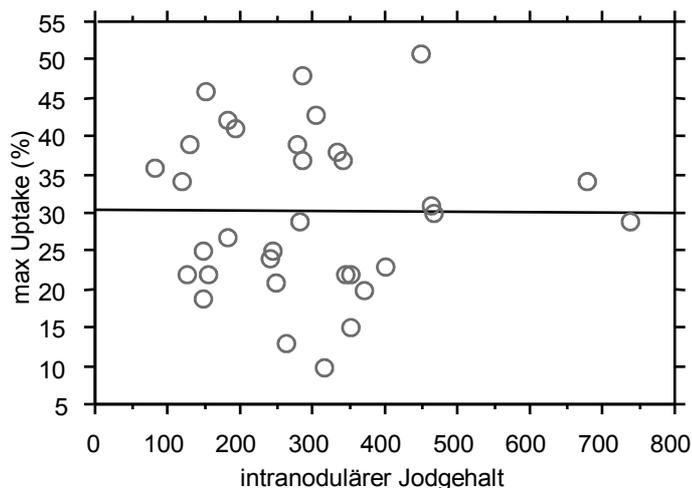


Abb. 23 Zusammenhang zwischen dem maximalen Uptake im Radiojodtest und dem intranodulären Jodgehalt ($p = 0,9858$)

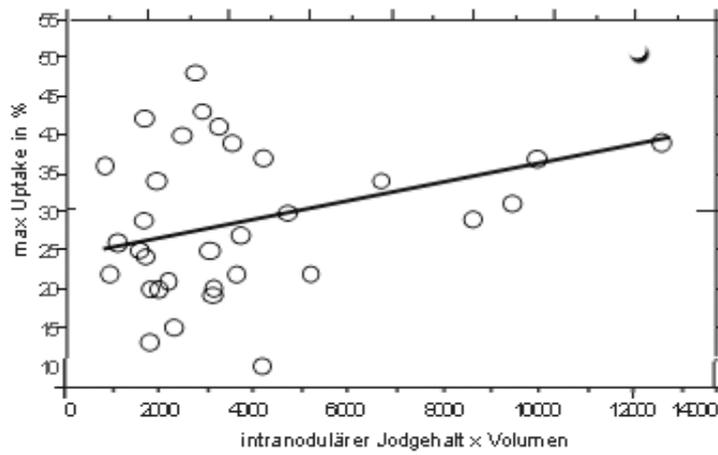


Abb. 24 Zusammenhang zwischen dem maximalen Uptake im Radiojodtest und dem intranodulären Jodgehalt x Volumen ($p = 0,026$)

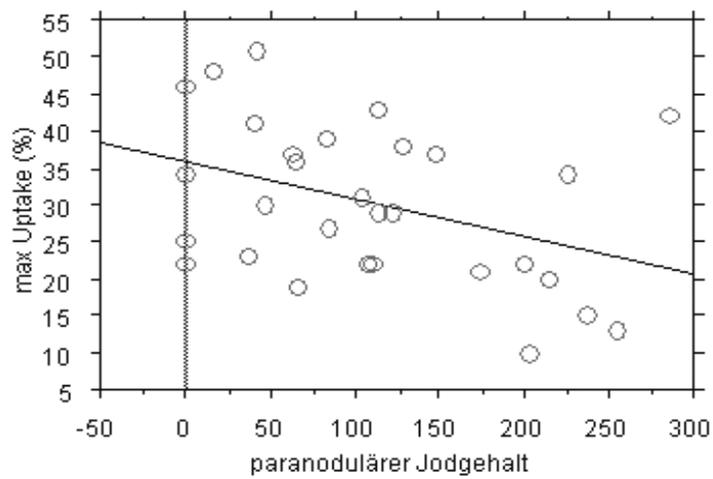


Abb. 25 Zusammenhang zwischen dem maximalen Uptake und dem paranodulären Jodgehalt ($p = 0,0339$)

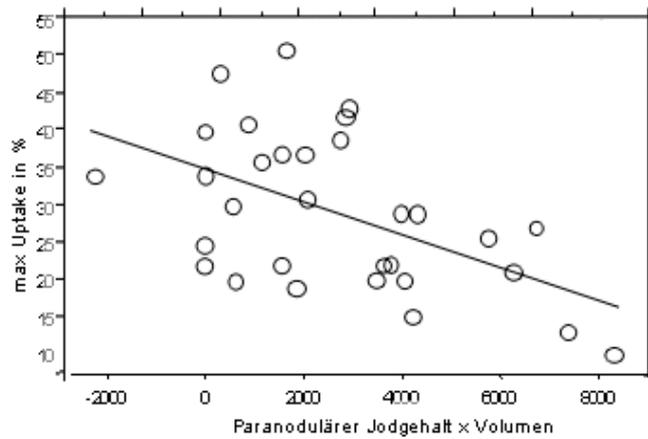


Abb. 26 Zusammenhang zwischen dem maximalen Uptake und dem paranodulären Jodgehalt x Volumen ($p = 0,003$).

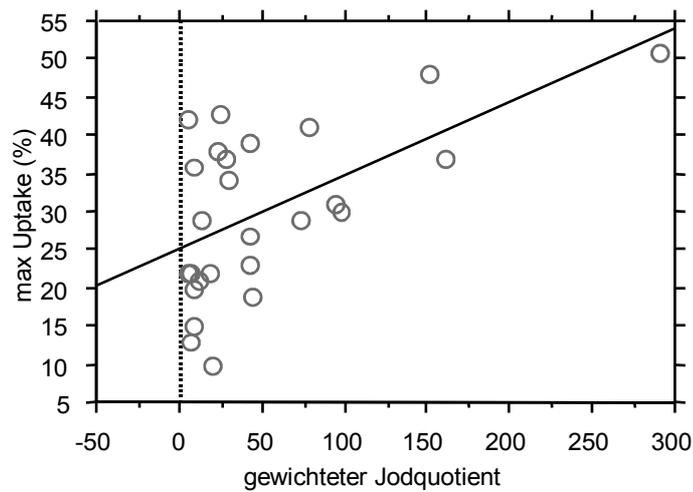


Abb. 27 Zusammenhang zwischen dem maximalen Uptake und dem gewichteten Jodquotienten (intranodulärer Jodgehalt / paranodulärer Jodgehalt x sonographisches Adenomvolumen) ($p = 0,0010$)

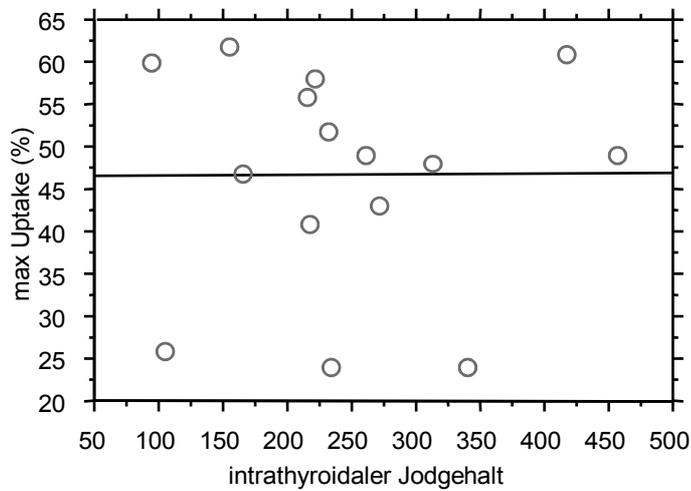


Abb. 28 Zusammenhang zwischen dem maximalen Uptake und dem intrathyroidalen Jodgehalt bei Morbus-Basedow-Patienten ($p = 0,846$)

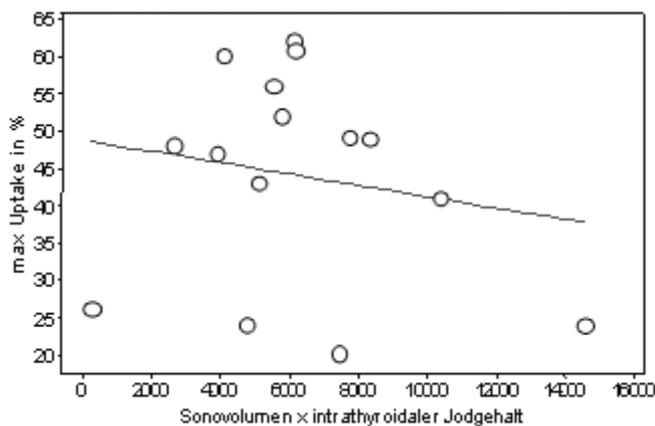


Abb. 29 Zusammenhang zwischen dem maximalen Uptake und dem intrathyroidalen Jodgehalt x Volumen bei Morbus-Basedow-Patienten ($p = 0,523$)

3.2.4 Korrelation maximaler Uptake und sonographisches Volumen

Beim Vergleich zwischen dem maximalen Uptake und dem Volumen ergab sich keine Korrelation zur Strumagröße bei Autonomiepatienten ($p = 0,4126$) oder Basedow-Patienten ($p = 0,7994$).

Vergleicht man den maximalen Uptake jedoch mit dem sonographischen Adenomvolumen, ergibt sich eine signifikante Korrelation ($p = 0,0256$). Je größer das Adenomvolumen, desto höher der Uptake (vgl. auch Abb. 30-32).

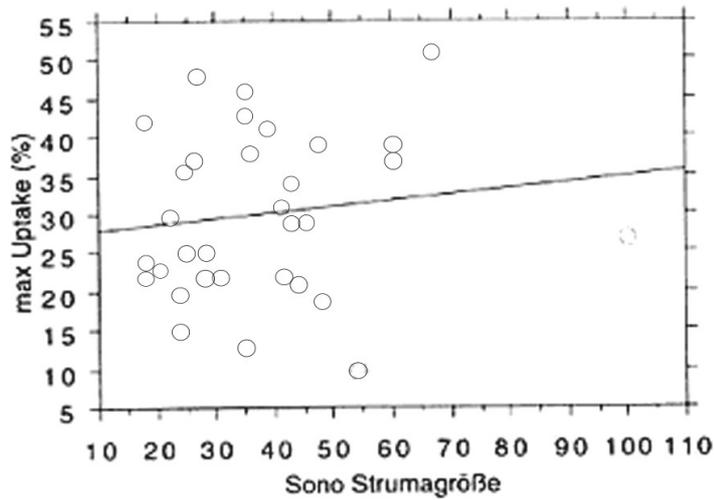


Abb. 30 Korrelation zwischen maximalem Uptake und dem Strumavolumen für Patienten mit unifokaler Autonomie

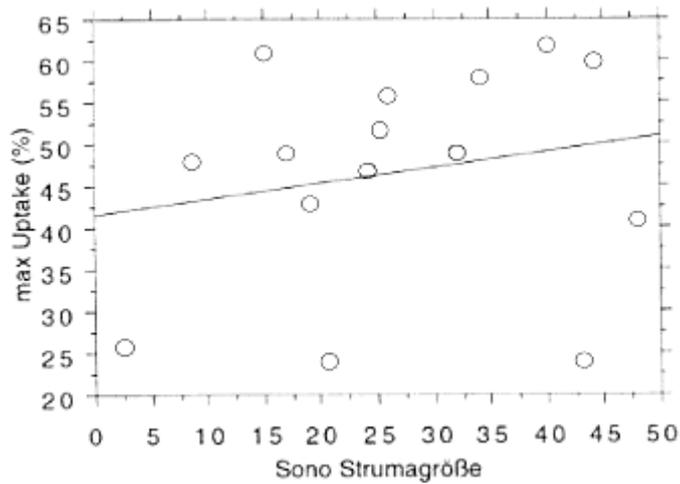


Abb. 31 Korrelation zwischen maximalem Uptake und dem Strumavolumen für Patienten mit Morbus Basedow

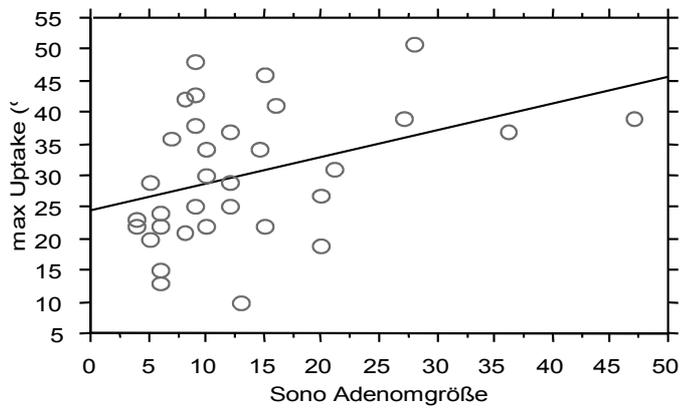


Abb. 32 Zusammenhang zwischen dem maximalen Uptake und dem Adenomvolumen

3.2.5 Korrelation zwischen maximalem Uptake und dem Jodgehalt im Urin

Vergleicht man den maximalen Uptake im Radiojodtest mit dem Jodgehalt im Urin (beides nicht getrennt nach Diagnosen), ergibt sich kein Zusammenhang ($p = 0,1009$).

3.3 Ergebnisse drei Monate nach Radiojodtherapie

Drei Monate nach Radiojodtherapie wurden 24 der Patienten mit autonomen Adenomen und acht der Patienten mit Morbus Basedow untersucht.

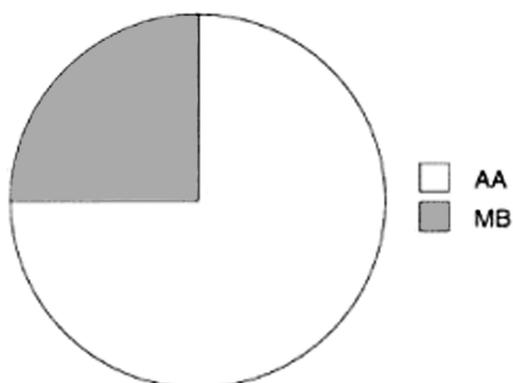


Abb. 33 Diagnosenverteilung drei Monate nach Radiojodtherapie

3.3.1 Jodexposition und schilddrüsenspezifische Medikation

Keiner der Autonomie- oder Morbus-Basedow-Patienten war anamnestisch seit der Radiojodtherapie einer erhöhten Jodexposition ausgesetzt.

Einer der Autonomie- und drei der Morbus-Basedow-Patienten standen bereits zum Untersuchungstermin unter Schilddrüsenhormonsubstitution.

3.3.2 Sonographie

Das mittlere Strumavolumen reduzierte sich nach drei Monaten bei den fokalen Autonomien von $36,9 \pm 16,6$ auf $24,29 \text{ ml} \pm 10,86$. Der Rückgang war hochsignifikant ($p = 0,001$). Das Knotenvolumen betrug mit im Durchschnitt $6,65 \text{ ml} \pm 13,45$ nur noch etwas mehr als die Hälfte des Ausgangswertes ($12,6 \pm 9,6$).

Das Schilddrüsenvolumen ist beim Morbus Basedow im Mittel um knapp die Hälfte von $26,6 \pm 12,6$ auf nur noch $14,37 \text{ ml} \pm 9,54$ zurückgegangen. Der Volumenschwund war signifikant ($p = 0,029$).

3.3.3 Laborwerte

Bei den Autonomie-Patienten hatte sich der mittlere TSH-Wert drei Monate nach Radiojodtherapie auf $1,712 \mu\text{U/l} \pm 1,21$ erhöht. Der Mittelwert für fT_3 lag bei nur noch $2,82 \text{ pg/ml} \pm 0,95$. Der fT_4 -Mittelwert betrug ebenfalls leicht erniedrigt $1,45 \text{ ng/dl} \pm 1,65$. Vier Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt hypothyreot, darunter der auch bereits hormonsubstituierte Patient. Drei Patienten waren noch hyperthyreot, die restlichen 17 Patienten waren euthyreot. Der Jodgehalt im Urin hatte sich im Mittel auf $245 \mu\text{g Jod/g CREA}$ erhöht und damit etwas mehr als verdoppelt.

Der TSH-Wert hatte sich im Verlauf bei den Morbus-Basedow-Patienten im Mittel auf $3,71 \mu\text{U/l} \pm 6,09$ gesteigert. Der durchschnittliche fT_3 -Wert lag bei $2,44 \text{ pg/ml}$, fT_4 lag im Mittel bei $1,11 \text{ ng/dl}$. Somit hatten sich beide peripheren Schilddrüsenhormonwerte reduziert. Zwei Patienten waren hypothyreot (TSH 15,9 bzw. $8 \mu\text{U/ml}$) ohne Medikation. Zwei Patienten waren euthyreot. Die restlichen waren hyperthyreot, drei von ihnen standen allerdings zum Untersuchungszeitpunkt unter Hormonsubstitution. Der mittlere Jodgehalt im Urin hatte sich im Gegensatz zur Autonomie um etwa drei Fünftel auf $154 \mu\text{g Jod/g CREA}$ reduziert.

3.3.4 Fluoreszenzszintigraphie

Bei den Patienten mit autonomen Adenomen hatte sich der intranoduläre Jodgehalt von 209,76 auf im Mittel $195,54 \mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe reduziert. Die Standardabweichung betrug 92,55. Der höchste Wert betrug 415, der niedrigste $62 \mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe. Der Rückgang des intranodulären Jodgehalts war mit $p = 0,0007$ sehr signifikant.

Der paranoduläre Jodgehalt erhöhte sich drei Monate nach Radiojodtherapie von 122,69 auf im Mittel $210,2 \mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe. Die Standardabweichung

betrug hier 114,74. Die Messwerte reichten von 376 bis 54 μg Jod/g Schilddrüsengewebe. Der Anstieg des Jodgehalts war signifikant ($p = 0,0037$).

Vergleicht man den dreimonatigen volumengewichteten Jodquotienten (intra-/paranodulärer Jodgehalt x Volumen Adenom) mit dem Ausgangswert, ergibt sich ein signifikanter Rückgang von 20 auf 9 ($p = 0,091$).

Der mittlere intrathyroidale Jodgehalt lag bei Basedow-Patienten bei 81,43 μg Jod/g (Range 40 - 163) Schilddrüsengewebe bei einer Standardabweichung von 39,96. Verglichen mit dem Ausgangsmesswert vor der Radiojodtherapie von 247,5 μg Jod/g Schilddrüsengewebe, bedeutet dies eine signifikante Verringerung ($p = 0,0091$) des Jodgehalts.

3.3.5 Korrelation zwischen Jodgehalt und sonographischem Volumen

Vergleicht man die Drei-Monats-Messergebnisse des intranodulären Jodgehalts mit dem Knotenvolumen nach drei Monaten bei den Autonomiepatienten, findet man keine signifikante Korrelation ($p = 0,1604$).

Bei den Patienten mit Morbus Basedow zeigt sich ebenfalls keine signifikante ($p = 0,1205$) Korrelation zwischen dem sonographischen Volumen und dem intrathyroidalen Jodgehalt nach drei Monaten.

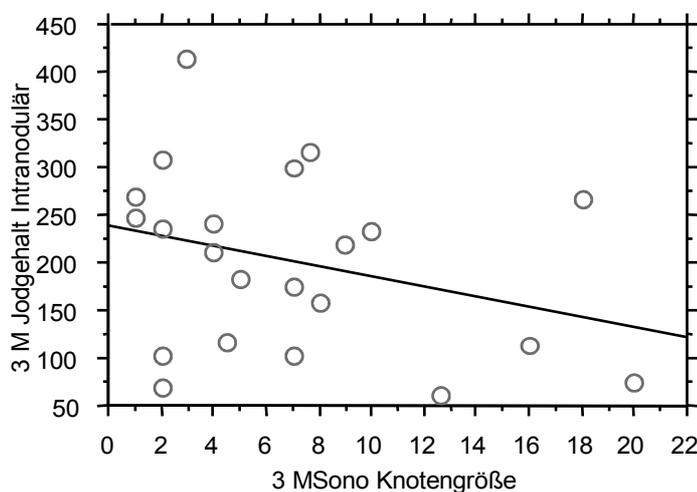


Abb. 34 Korrelation zwischen dem intranodulären Jodgehalt drei Monate nach Therapie und dem Knotenvolumen drei Monate nach Therapie ($p = 0,1604$)

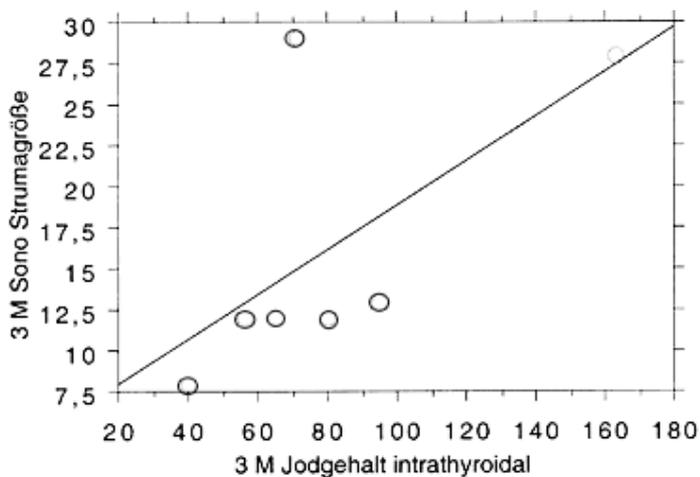


Abb. 35 Korrelation zwischen dem intrathyroidalen Jodgehalt drei Monate nach Therapie und dem Schilddrüsenvolumen drei Monate nach Therapie

3.3.6 Korrelation zwischen Jodgehalt und Laborwerten

Die Drei-Monats-Werte für TSH und den intranodulären Jodgehalt stehen nicht in Korrelation zueinander ($p = 0,7376$).

Zwischen dem freien Thyroxin (fT4) und dem Jodgehalt der Schilddrüse nach drei Monaten zeigt sich statistisch kein Zusammenhang. Es konnte keine Korrelation zwischen fT4 und dem intranodulären ($p = 0,4949$), paranodulären ($p = 0,1027$) und intrathyroidalen ($p = 0,0747$) Jodgehalt und auch nicht mehr - im Gegensatz zur Messung vor Radiojodtherapie - zu dem gewichteten Jodquotienten ($p = 0,1697$) gezeigt werden. Tendenziell kann man sagen, dass der gewichtete Jodquotient und der intrathyroidale Jodgehalt mit steigendem fT4 eher zunehmen, der paranoduläre und intranoduläre Jodgehalt eher abnehmen.

3.4 Ergebnisse sechs Monate nach Radiojodtherapie

Sechs Monate nach Radiojodtherapie wurden 21 der Patienten mit autonomen Adenomen (AA) und 11 der Patienten mit Morbus Basedow (MB) untersucht.

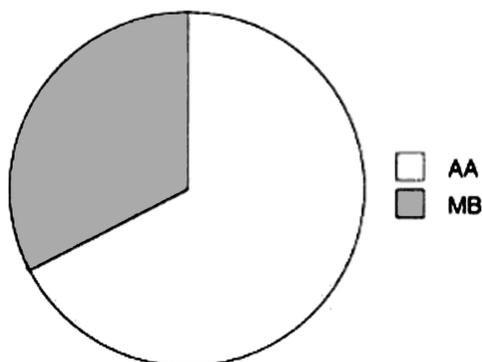


Abb. 36 Diagnosenverteilung sechs Monate nach Radiojodtherapie

3.4.1 Jodexposition und schilddrüsenpezifische Medikation

Keiner der Patienten mit autonomem Adenom oder Morbus Basedow war in der Zwischenzeit einer erhöhten Jodexposition ausgesetzt.

Neun der 21 Patienten mit autonomem Adenom wurden zum Untersuchungszeitpunkt mit Jodid substituiert, drei erhielten eine Schilddrüsenhormon-Jod-Kombination. Eine Patientin wurde vorübergehend thyreostatisch therapiert; diese Medikation war fünf Tage vor dem Kontrolltermin wieder abgesetzt worden.

Acht der zehn Morbus-Basedow-Patienten wurden zum Untersuchungszeitpunkt mit Schilddrüsenhormonen substituiert.

3.4.2 Sonographie

Das mittlere sonographische Strumavolumen lag bei den Autonomie-Patienten nach sechs Monaten bei $21,06 \text{ ml} \pm 10,72$. Im Vergleich zum Volumen drei Monate nach Therapie zeigte sich ein signifikanter Volumentrückgang ($p = 0,038$), im Vergleich zum Ausgangswert vor Radiojodtherapie zeigte sich sogar eine hochsignifikante Volumenreduktion ($p < 0,001$). Das Knotenvolumen betrug im Mittel $5,10 \text{ ml} \pm 5,11$.

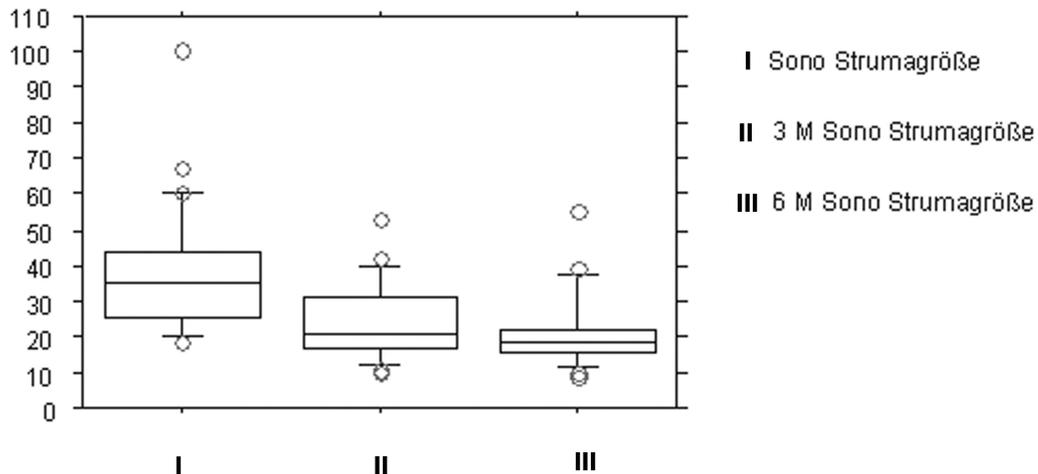


Abb.37 Verlauf des Strumavolumens der Autonomiepatienten vor, drei Monate nach und sechs Monate nach Radiojodtherapie

	Mittelw.-Diff.	FG	P-Wert
Sono Strumagröße, 3 M Sono Strumagröße	11,784	24	<,0001
Sono Strumagröße, 6 M Sono Strumagröße	14,259	21	<,0001
3 M Sono Strumagröße, 6 M Sono Strumagröße	3,321	18	,0038

Abb. 38 Signifikanz (P-Wert) des Rückgangs des Strumavolumens der Autonomiepatienten im Verlauf

Das mittlere Schilddrüsenvolumen hatte sich bei den Morbus-Basedow-Patienten sechs Monate nach Radiojodtherapie weiterhin auf jetzt $8,76 \text{ ml} \pm 6,66$ reduziert. Dies bedeutet einen signifikanten Volumentrückgang im Vergleich zur Untersuchung drei Monate nach Therapie ($p = 0,090$). Die gesamte Volumenreduktion seit der Radiojodtherapie war sogar hochsignifikant ($p < 0,001$) (vgl. Abbildung 36).

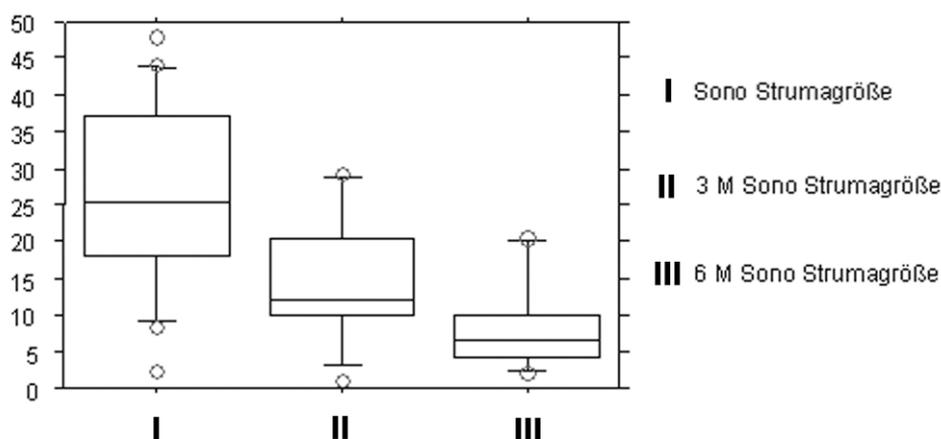


Abb. 39 Verlauf des Strumavolumens der Morbus-Basedow-Patienten vor, drei Monate nach und sechs Monate nach Radiojodtherapie.

	Mittelw.-Diff.	FG	P-Wert
Strumagröße, 3 M Struma	17,888	7	,0029
Strumagröße, 6 M Struma	20,490	9	<,0001
3 M Struma, 6 Struma	5,880	4	,0090

Abb. 40 Signifikanz (P-Wert) des Rückgangs des Strumavolumens der Morbus-Basedow-Patienten im Verlauf

3.4.3 Laborwerte

Bei den autonomen Adenomen erhöhte sich der mittlere TSH-Wert sechs Monate nach Radiojodtherapie auf $2,00 \mu\text{U/l} \pm 1,41$. Der Mittelwert für fT_3 betrug $2,94 \text{ pg/ml} \pm 1,28$ und sank damit erneut, wenn auch gering. Der Mittelwert für fT_4 lag bei $1,15 \text{ ng/dl} \pm 0,39$, er sank wiederum im Vergleich zum Drei-Monats-Wert.

Zwei Patienten waren neu hypothyreot, einer stand unter Jodsubstitution, einer hatte keine schilddrüsenpezifische Therapie. Eine Patientin war erneut - unter zu geringer Hormonsubstitution - hypothyreot; die Dosierung wurde erhöht. Eine Patientin - jene, die vorübergehend thyreostatisch behandelt wurde - verblieb auch sechs Monate nach Radiojodtherapie hyperthyreot. Eine weitere Patientin war unter Hormon-Jod-Substitution wieder euthyreot geworden. Die restlichen 16 Patienten verblieben im Verlauf euthyreot.

Der Jodgehalt im Urin erhöhte sich bei den Autonomie-Patienten im Mittel leicht auf $273,24 \mu\text{g Jod/g CREA} \pm 236,11$. Die Messdaten hatten eine große Spannweite von 807 bis $67 \mu\text{g Jod/g CREA}$.

Bei den Patienten mit Morbus Basedow hatte sich der mittlere TSH-Wert erneut auf jetzt $3,94 \mu\text{U/l} \pm 4,8$ erhöht. Der Wertebereich lag sehr weit gestreut zwischen 12,86

und $0 \mu\text{U/l}$. fT_3 lag im Durchschnitt bei $3,32 \text{ pg/ml} \pm 1,69$, fT_4 im Mittel bei $1,55 \text{ ng/dl} \pm 0,51$. Beide periphere Hormonwerte erhöhten sich somit im Vergleich zu den stark erniedrigten Drei-Monats-Werten leicht.

Vier Patienten waren sechs Monate nach Radiojodtherapie hypothyreot, drei davon erhielten bereits zum Untersuchungszeitpunkt - wenn auch nicht ausreichend dosiert - Schilddrüsenhormone. Drei Patienten waren auch zum sechsmonatigen Kontrolltermin noch hyperthyreot, zwei davon standen jedoch unter Hormonsubstitution. Drei weitere Patienten waren unter Hormontherapie euthyreot.

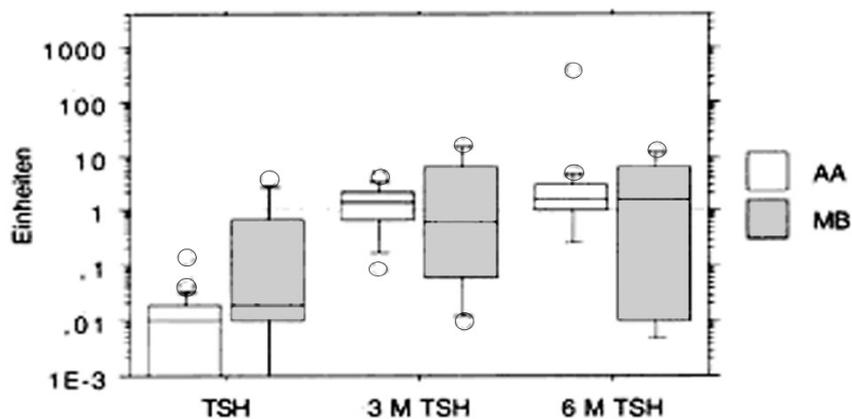
Somit entwickelten sieben Morbus-Basedow-Patienten während der sechs posttherapeutischen Monate eine Schilddrüsenunterfunktion. Ein Patient verblieb hyperthyreot. Zwei weitere waren, wohl bedingt durch die Hormonsubstitution, ebenfalls hyperthyreot.

Der Jodgehalt im Urin betrug sechs Monate nach der Radiojodtherapie $100,111 \mu\text{g Jod/g CREA} \pm 24,142$ (Range 127-58) und hatte sich damit - im Vergleich zum Ausgangswert - erneut um etwa ein Fünftel reduziert.

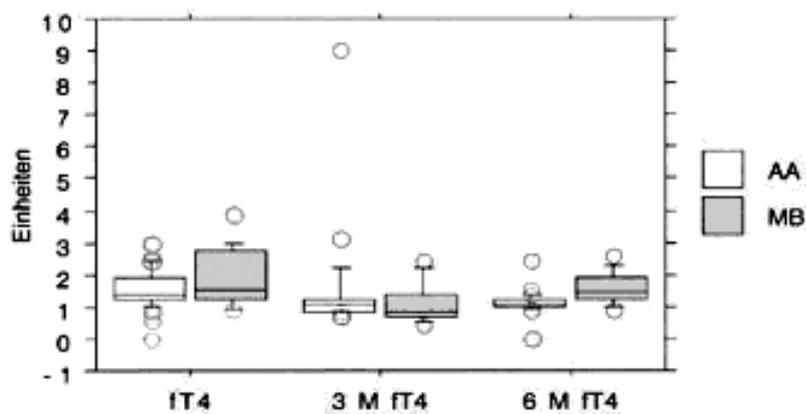
Betrachtet man den fT_3 -Verlauf für Autonomie-Patienten, zeigt sich ein hoch signifikanter Rückgang des fT_3 nach drei und nach sechs Monaten im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie ($p = < 0,0001$). Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Rückgang für die Patienten mit Morbus Basedow ($p = 0,1386$), deren fT_3 -Wert im Zeitraum zwischen den Messungen nach drei und sechs Monaten wieder anstieg, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,1741$).

Die fT_4 -Werte sinken für beide Diagnosegruppen nach drei Monaten ab. Für Patienten mit Autonomie nicht signifikant ($p = 0,8181$), für Basedow-Patienten signifikant ($p = 0,0564$). Der fT_4 -Wert sinkt bis zur Sechs-Monats-Messung erneut ab; es ergibt sich jetzt eine signifikante Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert mit $p = 0,0135$. Der fT_4 -Wert bei Morbus-Basedow steigt hingegen in der Zeit zwischen dem ersten und zweiten Kontrolltermin wieder an ($p = 0,0227$). Die Gesamtreduktion im Vergleich zum Ausgangswert ist damit nicht mehr signifikant ($p = 0,2563$).

a)



b)



c)

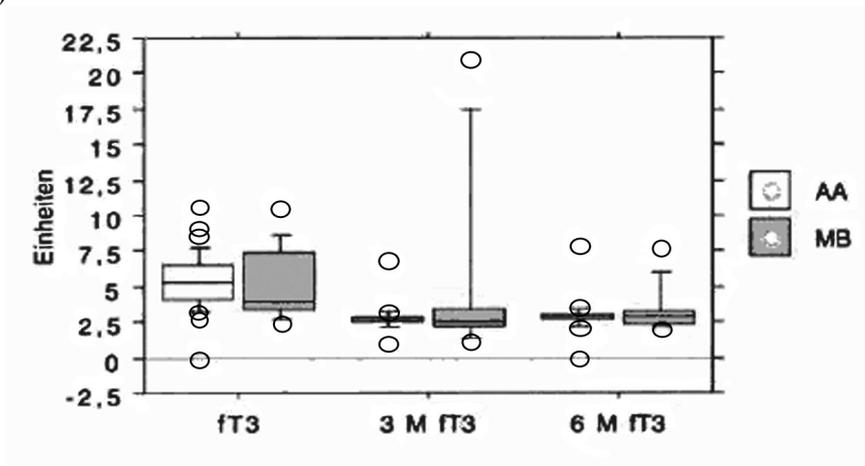


Abb. 41 – 43 Hormonverlauf für (a) TSH, (b) fT₄ und (c) fT₃ vor, drei Monate nach und sechs Monate nach Radiojodtherapie getrennt nach Diagnose

3.4.4 Fluoreszenzszintigraphie

Der mittlere intranoduläre Jodgehalt reduzierte sich bei den Patienten mit autonomen Adenomen erneut auf jetzt 175,42 μg Jod/g Schilddrüsengewebe \pm 65,29. Der höchste Wert lag bei 274, der niedrigste bei 58 μg Jod/g Schilddrüsengewebe. Im Vergleich zu den Messergebnissen vor Radiojodtherapie zeigte sich eine signifikante Reduktion des intranodulären Jodgehaltes ($p = 0,0114$). Drei Monate bis sechs Monate nach Radiojodtherapie ergab sich jedoch keine signifikante Reduktion mehr ($p = 0,9675$) (vgl. Abbildung 44/45).

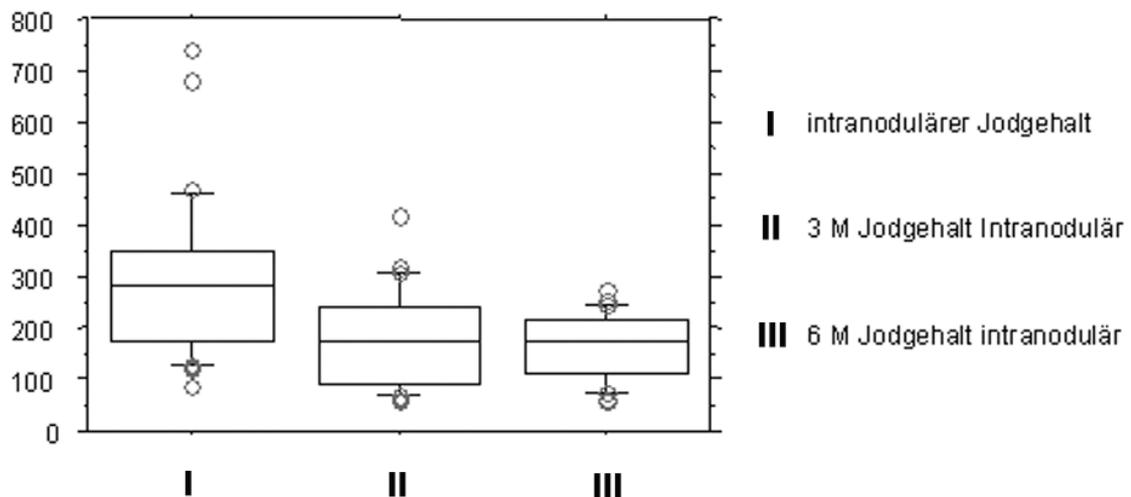


Abb. 44 Verlauf des intranodulären Jodgehalts der Autonomiepatienten vor, drei Monate nach und sechs Monate nach Radiojodtherapie

	Mittelw.-Diff.	FG	P-Wert
intranodulärer Jodgehalt, 3 M Jodgehalt Intr	78,049	23	,0007
intranodulärer Jodgehalt, 6 M Jodgehalt intr	66,688	17	,0114
3 M Jodgehalt Intranodulär, 6 M Jodgehalt in	,800	19	,9675

Abb. 45 Signifikanz (P-Wert) des Rückgangs des intranodulären Jodgehalts im Verlauf

Paranodulär erhöhte sich der Jodgehalt erneut auf jetzt 300,42 μg Jod/g Schilddrüsengewebe \pm 123,22. Der Wertebereich lag zwischen 590 und 100 μg Jod/g Schilddrüsengewebe. Im Vergleich zur Drei-Monats-Messung ist diese Erhöhung signifikant ($p = 0,0120$), im Vergleich zum Ausgangswert vor Radiojodtherapie sogar hochsignifikant ($p < 0,001$) (vgl. Abbildung 47/48).

Vergleicht man den volumengewichteten Jodquotienten nach sechs Monaten mit dem Ausgangswert vor Radiojodtherapie, so ergibt sich im Gegensatz zum Vergleich Ausgangs- zu Drei-Monats-Wert (s. o.) kein signifikanter Rückgang mehr ($p = 0,711$).

Ebenfalls ist keine signifikante Veränderung mehr zwischen dem volumengewichteten Jodquotienten in der Bestimmung drei bzw. sechs Monate nach Therapie zu erkennen ($p = 0,2735$).

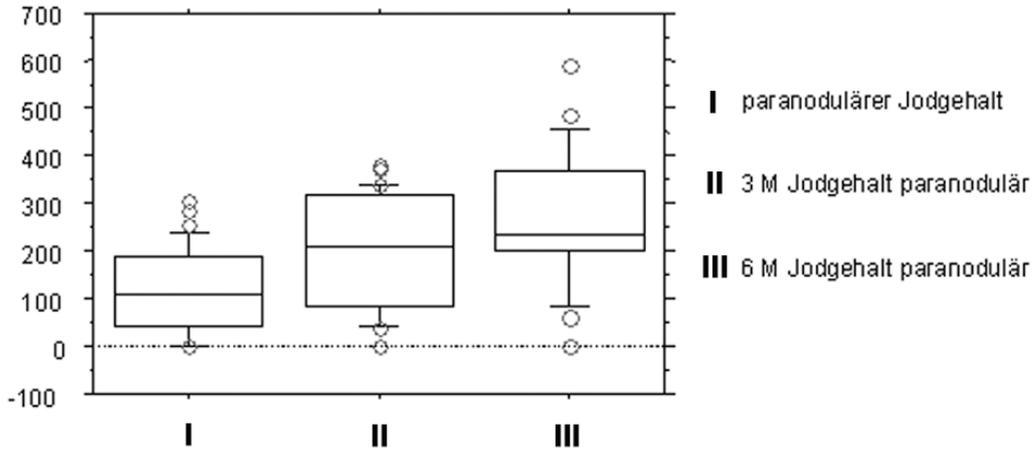


Abb. 46 Verlauf des paranodulären Jodgehalts der Autonomiepatienten vor, drei Monate nach und sechs Monate nach Radiojodtherapie

	Mittelw.-Diff.	FG	P-Wert
paranodulärer Jodgehalt, 3 M Jodgehalt par ...	-106,492	21	,0037
paranodulärer Jodgehalt, 6 M Jodgehalt par ...	-190,101	16	<,0001
3 M Jodgehalt paranodulär, 6 M Jodgehalt p ...	-92,250	15	,0120

Abb. 47 Signifikanz (P-Wert) des Anstiegs des paranodulären Jodgehalts im Verlauf

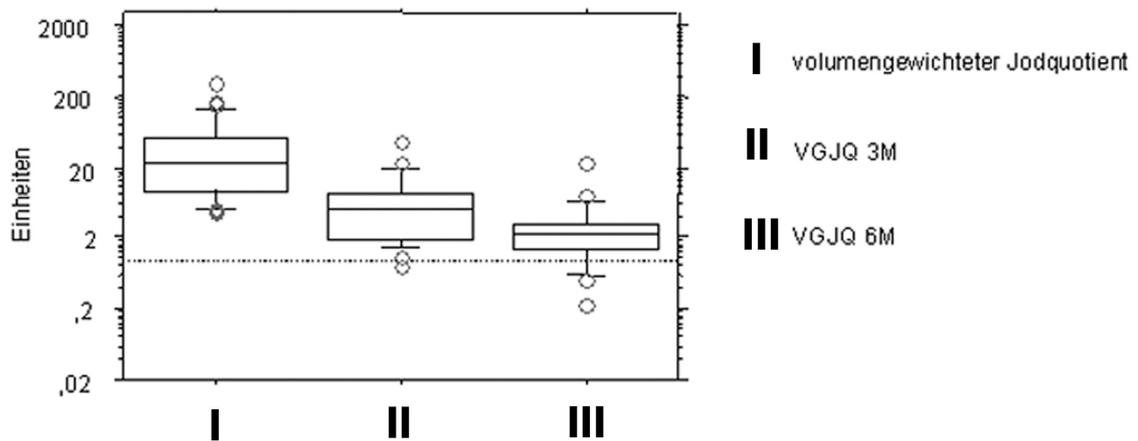


Abb. 48 Verlauf des volumengewichteten Jodquotienten der Autonomiepatienten vor, drei Monate nach und sechs Monate nach Radiojodtherapie

	Mittelw.-Diff.	FG	P-Wert
volumengewichteter Jodquotient, VGJQ 3M	47,980	18	,0091
volumengewichteter Jodquotient, VGJQ 6M	41,531	12	,0711
VGJQ 3M, VGJQ 6M	1,595	13	,2735

Abb. 49 Signifikanz (P-Wert) der Verringerung des volumengewichteten Jodquotienten im Verlauf

Bei Morbus-Basedow erhöhte sich der mittlere intrathyroidale Jodgehalt nach sechs Monaten auf $135,5 \mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe $\pm 67,728$ (Range 240-59). Die Zunahme ist jedoch im Vergleich zum Drei-Monats-Wert nicht signifikant ($p = 0,5011$). Im Vergleich zum Ausgangsgehalt vor Radiojodtherapie zeigt sich immer noch - wenn auch verringert - eine signifikante Abnahme des intrathyroidalen Jodpools ($p = 0,0117$).

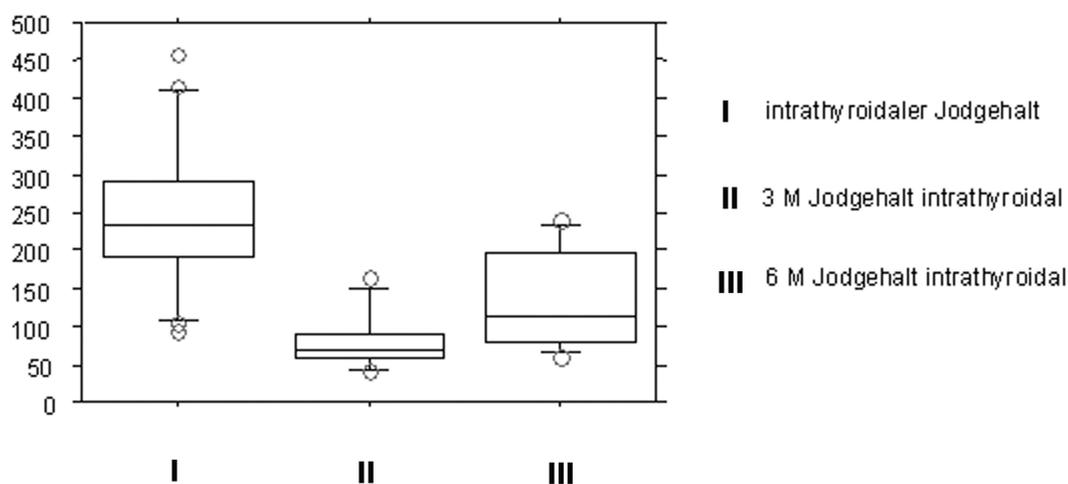


Abb. 50 Verlauf des intrathyroidalen Jodgehalts der Morbus-Basedow-Patienten vor, drei Monate nach und sechs Monate nach Radiojodtherapie. Der Jodgehalt nimmt nach drei Monaten signifikant ab, um sich dann aber nach sechs Monaten wieder dem Ausgangswert zu nähern

	Mittelw.-Diff.	FG	P-Wert
intrathyroidaler Jodgehalt, 3 M Jodgehalt in ...	128,714	6	,0091
intrathyroidaler Jodgehalt, 6 M Jodgehalt in ...	115,000	7	,0117
3 M Jodgehalt intrathyroidal, 6 M Jodgehalt ...	-32,250	3	,5011

Abb. 51 Signifikanz (P-Wert) der Veränderung des intrathyroidalen Jodgehalts im Verlauf

3.4.5 Korrelation zwischen sonographischem Volumen und Jodgehalt

Der intranoduläre Jodgehalt und das Knotenvolumen zeigen auch nach sechs Monaten keine Korrelation ($p = 0,7846$). Der paranoduläre Jodgehalt steht jetzt auch nicht mehr - im Gegensatz zu den Ausgangswerten vor Therapie - in einem signifikanten Zusammenhang zum Knotenvolumen ($p = 0,353$).

Bei Morbus Basedow zeigt sich keine Korrelation ($p = 0,7295$) zwischen dem Strumavolumen und dem intrathyroidalen Jodgehalt nach sechs Monaten.

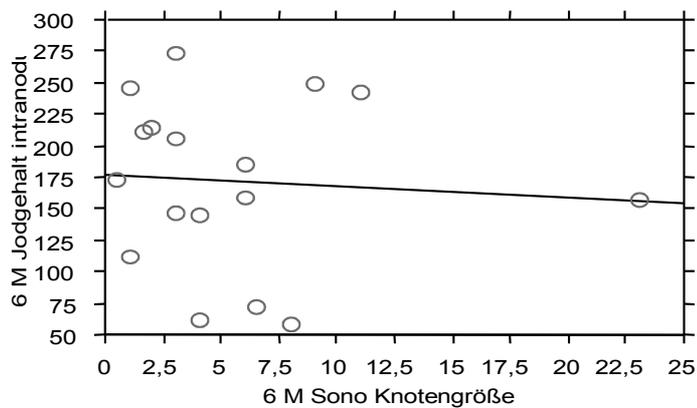


Abb. 52 Zusammenhang zwischen der Knotengröße sechs Monate nach Therapie und dem intranodulären Jodgehalt

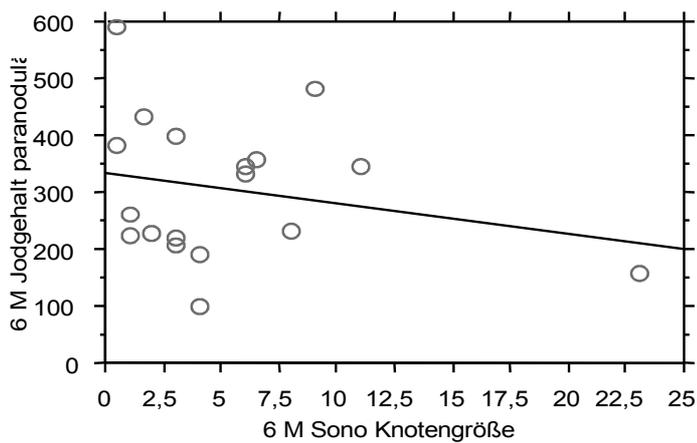


Abb. 53 Zusammenhang zwischen der Knotengröße sechs Monate nach Therapie und dem paranodulären Jodgehalt

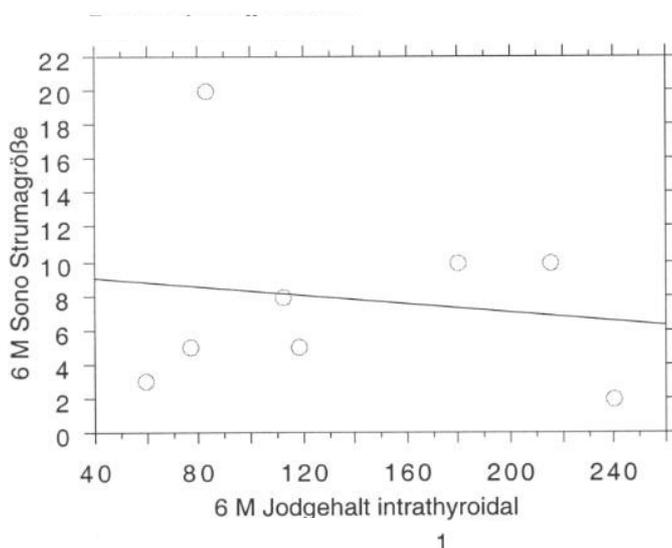


Abb. 54 Korrelation zwischen dem intrathyroidalen Jodgehalt und dem Strumavolumen, beides sechs Monate nach Radiojodtherapie gemessen

3.4.6 Korrelation zwischen Laborwerten und Jodgehalt der Schilddrüse

Es ergibt sich keine Korrelation für das freie Thyroxin (fT4) und den intranodulären ($p = 0,4196$) und paranodulären ($p = 0,8730$) Jodgehalt bei Patienten mit autonomem Adenom, gemessen nach sechs Monaten. Zieht man den Vergleich mit dem gewichteten Jodquotienten ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,8760$).

Vergleicht man den fT4-Wert und den thyroidalen Jodgehalt bei den Basedow-Patienten, zeigt sich ebenfalls keine Korrelation ($p = 0,3049$).

3.5 Erfolg der Radiojodtherapie nach sechs Monaten

16 der 21 Autonomie-Patienten, die sechs Monate nach Radiojodtherapie untersucht wurden, waren euthyreot. Vier Patienten hatten eine Schilddrüsenunterfunktion entwickelt.

Eine Patientin mit autonomem Adenom verblieb auch nach Radiojodtherapie hyperthyreot und musste sich einer erneuten Radiojodtherapie bei weiter bestehender multifokaler Autonomie unterziehen.

Sieben der elf Patienten mit Morbus Basedow, die sechs Monate nach Therapie untersucht wurden, hatten eine Hypothyreose entwickelt. Die restlichen drei waren hyperthyreot. Zwei von diesen standen allerdings zum Untersuchungszeitpunkt unter Schilddrüsen-Hormonsubstitution.

Beim „echten“ hyperthyreoten Patienten aus der Morbus-Basedow-Gruppe wurde eine zweite Radiojodtherapie durchgeführt.

3.6 Berücksichtigung zystischer Anteile im Adenom

Autonome Adenome haben häufig zystische Anteile innerhalb des Knotens. Es wurde daher versucht, einen möglichen zystischen Anteil der Adenome - soweit sonographisch dokumentiert - für die vorliegenden Berechnungen zu berücksichtigen. Es ergaben sich drei Patientengruppen:

- 17 Patienten ohne nachweislich zystischen Adenomanteil („0“),
- 8 Patienten mit einem kleinen zystischen Anteil bis zu zwei Millilitern („1“),
- 7 Patienten mit großem zystischen Anteil zwischen zwei und zehn Millilitern („2“) (vgl. auch Abb. 59).

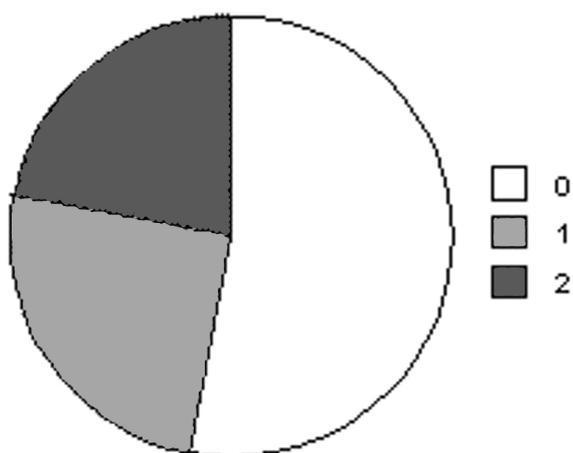
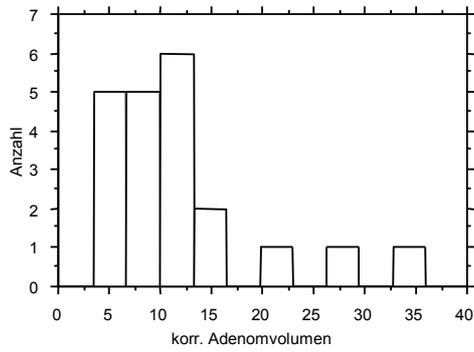


Abb. 55 Vorkommen zystischer Strukturen in den Adenomen. „0“ bedeutet keine Zyste, „1“ steht für kleine Zyste bis zu 2 ml, „2“ bedeutet großes Zystenvolumen von 2 bis 10 ml

Vergleicht man nun - nach Abzug des Zystenvolumens - das korrigierte Adenomvolumen, gemessen vor Radiojodtherapie im Mittel $11,69 \text{ ml} \pm 9,55$, zeigt sich jedoch nur ein geringer Volumenunterschied im Vergleich zum unkorrigierten Adenomvolumen mit dem Mittelwert $12,59 \text{ ml} \pm 9,59$ (vgl. Abb. 60 und 61).

a)



b)

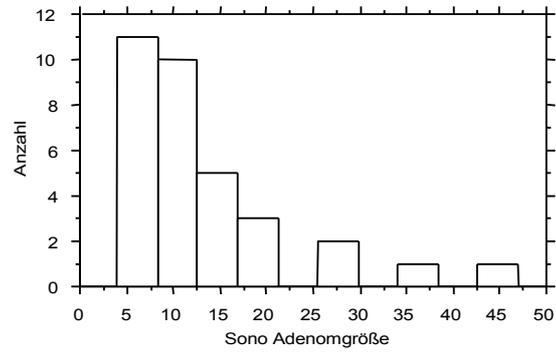
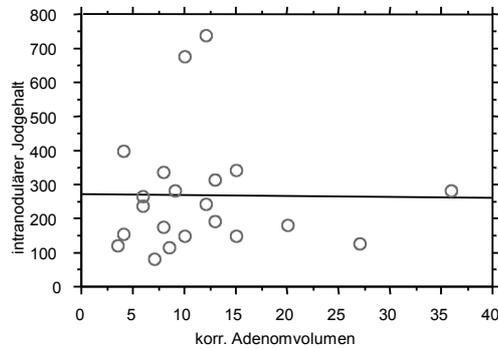


Abb. 56 (a) und 57 (b) Vergleich zwischen der Verteilung des Adenomvolumens und der Verteilung des Adenomvolumens nach Abzug der zystischen Strukturen

Vergleicht man das korrigierte Adenomvolumen mit dem intrathyroidalen Jodgehalt, erhält man trotz Korrektur keine signifikante Korrelation ($p = 0,9517$). Die Signifikanz lag ohne Korrektur fast identisch bei 0,9457.

a)



b)

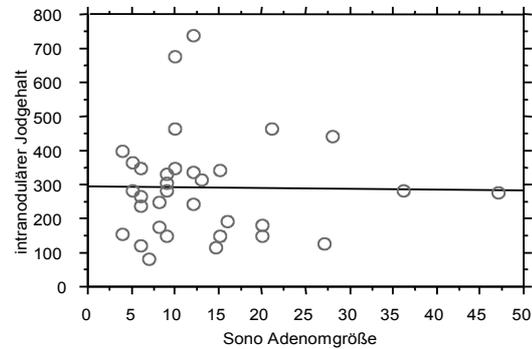


Abb. 58 (a) und 59 (b) Zusammenhang zwischen intranodulärem Jodgehalt und dem Adenomvolumen bzw. dem korrigierten Adenomvolumen

4 Diskussion

4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Frauen leiden fünf bis acht Mal häufiger an einer Hyperthyreose als Männer [Janssen et Scriba 1998]. Die Geschlechtsverteilung unseres Patientenkollektivs spiegelt dies wider. Die Autonomie-Patienten waren zu 72 % weiblich, die Patienten mit Morbus Basedow sogar zu 94 %. Patienten mit nodulärer Schilddrüsenautonomie sind in der Regel im Mittel älter als jene mit Morbus Basedow [Reiners et al. 2002]. Auch in unserer Studie waren die Patienten mit unifokaler Autonomie im Mittel 59,3 Jahre alt und somit etwas älter als die Patienten mit Immunthyreopathie vom Morbus-Basedow-Typ, die durchschnittlich 56 Jahre alt waren.

4.2 Schilddrüsenvolumen

Vor Radiojodtherapie

Gesunde Frauen haben signifikant kleinere Schilddrüsen als gesunde Männer [Yavuz et al. 1994]. Die deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt folgende Referenzbereiche für das Schilddrüsenvolumen gesunder Erwachsener an: 18 ml für Frauen, 25 ml für Männer [Dietlein et al. 1999]. Im Vergleich dazu ist die Strumagröße bei autonomem Adenom (Volumen $41,6 \pm 22,1$) und bei Morbus Basedow (Volumen $43,7 \pm 30,3$) stark erhöht [Ugur et al. 1994].

Die Schilddrüsenvolumina unserer Patienten beider Diagnosegruppen waren deutlich kleiner als diese Referenzwerte. Die Patienten mit unifokaler Autonomie hatten ein mittleres Schilddrüsenvolumen von 36,9 ml mit einer Spannweite von 18 bis 100 ml. Das Knotenvolumen lag bei 12,6 ml. Die meisten Patienten hatten ein Knotenvolumen zwischen 5 und 13 ml. Das mittlere Schilddrüsenvolumen der Basedow-Patienten war mit 26,6 ml nochmals deutlich geringer. Die Spannweite reichte hier von 3 bis 48 ml.

Nach Radiojodtherapie

In der Literatur findet sich nach Radiojodtherapie eine hochsignifikante Volumenreduktion der Schilddrüse, die sich bis ein Jahr nach Therapie signifikant fortsetzt. Die anteilig stärkste Volumenrückbildung setzt im Sinne eines frühen Therapieeffekts bereits innerhalb der ersten sechs Wochen bis drei Monate nach Radiojodtherapie ein und dürfte durch eine direkt wirksam werdende Zellschädigung durch die Radiojodtherapie bedingt sein [Dederichs et al. 1996]. Die Ergebnisse unserer Untersuchung spiegeln dies wider.

Das Strumavolumen der Autonomiepatienten hatte sich nach sechs Monaten hochsignifikant um 43 % des Ausgangsvolumens verringert; nach drei Monaten war es

bereits um 34 % zurückgegangen. Hauptverantwortlich ist die Verkleinerung des Adenomvolumens, das sich binnen sechs Monaten sogar um 60 % des Ausgangsvolumens verringert hatte. Nach drei Monaten hatte es bereits nur noch 53 % des ursprünglichen Knotenvolumens ausgemacht.

vor Radiojodtherapie	36,9 ml
3 Monate nach RJT	24,2 ml
6 Monate nach RJT	21,06 ml

Tabelle 1 mittleres Strumavolumen bei autonomem Adenom

vor Radiojodtherapie	12,6 ml
3 Monate nach RJT	6,65 ml
6 Monate nach RJT	5,1 ml

Tabelle 2 mittleres Knotenvolumen bei autonomem Adenom

Die ermittelten Werte passen gut zu denen älterer Publikationen. So beschrieben Luster et al. 1995 ein halbes Jahr nach Radiojodtherapie eine Abnahme des Organ- und Knotenvolumens um 46 %, Reiners et al. 2000 eine Volumenabnahme der Struma um 40 %. Größenreduktionen um 40-50 % gelten bei der fokalen Autonomie als realistisches Therapieziel. Von Volumerrückgängen um ca. 75-80 % wird berichtet [Dietlein et al. 1999, Dederichs et al. 1996]. Auch hier zeigte das Adenomvolumen mit einem Rückgang auf 27 % des Ausgangsvolumens den stärksten Therapieeffekt [Dederichs et al. 1996]. Dies könnte teilweise durch die vollständige Suppression des nicht autonomen Gewebes während der Radiojodtherapie erklärt werden.

Bei den Morbus-Basedow-Patienten unseres Kollektivs reduzierte sich das Strumavolumen nach sechs Monaten hochsignifikant sogar um 68 %; nach drei Monaten hatte es noch 54 % des Ausgangsvolumens betragen.

Das Ausmaß der Schilddrüsenvolumenreduktion in unserer Studie ist für Patienten mit Morbus Basedow somit größer als für Patienten mit Autonomie, wobei beim Morbus Basedow auch noch in der Zeitspanne zwischen einem viertel und einem halben Jahr nach Therapie eine signifikante Volumenreduktion stattfindet.

vor Radiojodtherapie	26,58 ml
3 Monate nach RJT	14,37 ml
6 Monate nach RJT	8,76 ml

Tabelle 3 mittleres Strumavolumen bei Morbus Basedow im Verlauf

Die Literaturdaten zur Strumareduktion nach Radiojodtherapie bei Morbus Basedow sind nicht einheitlich. In der von Dederichs et al. 1996 veröffentlichten Studie betrug

das mittlere Volumen bei Morbus Basedow nach einem Jahr 39 % des Ausgangsvolumens. Dietlein et al. beschrieben 1999 eine Volumenreduktion bis auf 30 %, Sabri et 1998 eine Reduktion um nur 44 %.

4.3 Fluoreszenzszintigraphie

Eine signifikante Korrelation zwischen der biochemischen Jodgehaltmessung im Gewebe und den Ergebnissen der Fluoreszenzszintigraphie konnte mehrfach gezeigt werden [Patton et al. 1975, Puttemans et al. 1979, Jonckheer et al. 1993, Reiners et al. 1995]. Dennoch stehen die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der mittels Fluoreszenzszintigraphie erhältlichen Daten zur Diskussion. Bei Imamura zeigte sich 1979 ein Variationskoeffizient (Maß der Reproduzierbarkeit von Doppelbestimmungen in vivo) für fünf fluoreszenzszintigraphische Messungen von nur 15 %, die Arbeitsgruppe um Reiners beschrieb 1995 einen Variationskoeffizienten von 12 %. Die Messgenauigkeit unseres Fluoreszenzgerätes war an Schweineschilddrüsen überprüft worden. Der gemessene Jodgehalt stimmte mit der direkten Jodmessung im Gewebe sehr gut überein. Der Variationskoeffizient lag hier bei sehr guten 4,6 %.

Das Hauptproblem der Fluoreszenzmessung ist die Unsicherheit der Tiefenmessung und die Ungenauigkeit der Zählrate der Fluoreszenzstrahlen. Bedingt durch die starke Schwächung der Strahlung im Gewebe - rund 30 keV (Halbwertsschicht 19 mm) - müssen bei quantitativen Aussagen über die Konzentration erstens die Dicke des Organs und zweitens die Dicke der darüber liegenden Gewebeschicht möglichst exakt bestimmt und entsprechend berücksichtigt werden [Reiners et al. 1995]. Imamura führte 1979 eine Bestimmung der Schilddrüsentiefe mittels Computertomographie der Halsregion durch. Dabei wurde eine durchschnittliche Tiefe der Schilddrüse von weniger als 2 cm gefunden. Bei einer Schilddrüsendicke von weniger als 2 cm beträgt die Messunsicherheit insgesamt etwa 37 %. Die Tiefenmessunsicherheit steuert 26 %, die Messunsicherheit der Zählrate 11 % bei [Gollnick et al. 1978]. Kantlehner et al. empfahlen bereits 1979 eine optimale Fokussierung des Fluoreszenzgerätes zum Messpunkt im Abstand von 3,5 bis 4 cm bei starker tomographischer Wirkung. Dieser Empfehlung wurde auch bei unseren Untersuchungen gefolgt.

Die Punktmessungen stellen eine weitere Einschränkung des Systems dar, denn regionale Unterschiede im Jodgehalt werden nicht berücksichtigt. Weiterhin führt der tomographische Effekt - bedingt durch den Winkel der Kollimation und die hohe Gewebeabsorption der K-alpha-Strahlung - zur Unterbewertung des Jodgehalts größerer Strumen [Leisner et al. 1979].

Das Literaturstudium der Schilddrüsenuntersuchungen mit Fluoreszenzszintigraphie ergab stark divergierende Ergebnisse in den Jodgehaltmessungen. So zeigten sich nicht nur geographische und chronologische Unterschiede, die man durch eine alimentäre Minderversorgung mit Jod erklären könnte, sondern häufig auch eine geringe Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse. Folglich ist eine weitere Standardisierung des Verfahrens der Fluoreszenzszintigraphie der Schilddrüse für die

Zukunft anzustreben [Ugur et al. 1994], um vergleichbare Daten in allen Untersuchungszentren zu erhalten.

4.4 Jodgehalt der Schilddrüse

Der Jodgehalt der Schilddrüse ist abhängig von der Jodzufuhr, der Jodausscheidung und dem Jodumsatz. Niedrige Werte werden vor allem in Jodmangelgebieten gemessen. Die Ergebnisse der thyroidalen Jodgehaltmessung zeigen nicht nur geographische, sondern auch chronologische Unterschiede. Höhere Werte als in den letzten Jahren könnten durch eine Erhöhung des Schilddrüsenjodgehalts auf Grund erhöhter Jodzufuhr durch die Nahrung (Jodsubstitution) erklärt werden [Le Blanc et al. 1973].

In älteren Publikationen wird häufig der Gesamtjodgehalt der Schilddrüse angegeben, da dieser nach Veraschung der Schilddrüse gewonnen wurde. Dies führt zum irreführenden Eindruck, dass Strumen einen größeren Jodgehalt aufweisen als normal große Schilddrüsen.

4.4.1 Jodgehalt gesunder Schilddrüsen

In der Gesamtschau der Publikationen kann der Jodgehalt von Schilddrüsen zwischen 20 und 3200 µg/g Schilddrüsenewebe schwanken. Der totale Jodgehalt der gesunden Schilddrüse liegt im Bereich von 2-18 mg [Le Blanc et al. 1973, Patton et al. 1976, Imamura 1977, Leisner et al. 1979, Puttemans et al. 1979, Rougier et al. 1981, Tadros et al. 1981, Lee et al. 1986, Jonckheer et al. 1992, Ugur et al. 1994, Yavuz et al. 1994, Reiners et al. 1995, Reiners et al. 1998]. Hohe Werte wurden durch Arbeitsgruppen in den Vereinigten Staaten, in Japan, England, Frankreich und in Belgien ermittelt [Le Blanc et al. 1973, Patton et al. 1976, Imamura 1977, Puttemans et al. 1979, Rougier et al., Tadros et al. 1981, Jonckheer et al. 1992]. Niedrige Werte - um 320 µg/g Schilddrüsenewebe - stammen aus Deutschland [Leisner et al. 1979, Ugur et al. 1994, Yavuz et al. 1994, Reiners et al. 1995, Reiners et al. 1998]. Diese niedrigen Werte sind durch den endemischen Jodmangel in der Bundesrepublik zu erklären. Die Werte der deutschen Arbeitsgruppen stellen unsere Referenzwerte für den Jodgehalt gesunder Schilddrüsen dar.

Bei den Untersuchungen von Imamura 1977 und Yavuz et al. 1994 zeigten gesunde Frauen einen höheren thyroidalen Jodgehalt als gesunde Männer. Die Arbeitsgruppe um Reiners konnte diesen Unterschied jedoch in einer jüngeren Studie 1995 nicht bestätigen.

4.4.2 Jodgehalt bei Schilddrüsenerkrankungen

Die meisten Veröffentlichungen über den Jodgehalt der Schilddrüse beschreiben einen verminderten intrathyroidalen Jodgehalt bei Schilddrüsenerkrankungen. Die niedrigsten Werte wurden bei Schilddrüsenkarzinomen gefunden [Tadros et al. 1981]. Bei den nicht malignen Schilddrüsenerkrankungen zeigen hyperthyreote Patienten die geringsten

Werte [Wahner et al. 1978, Leisner et al. 1981, Jonckheer et al. 1992, Reiners et al. 1998], wobei wiederum Patienten mit der immunogenen Form vom Typ Morbus Basedow die niedrigsten Werte aufweisen [Leisner et al. 1981, Jonckheer et al. 1992, Reiners et al. 1998]. Der niedrige thyroideale Jodgehalt bei Hyperthyreosen ist durch relativen Jodmangel und die Beschleunigung des Jodumsatzes in überfunktionierendem Schilddrüsengewebe bedingt. Bei Autonomen Adenomen und Morbus Basedow besteht ein relativer Jodmangel und gesteigerte Jodmetabolisation, der Jodgehalt der Schilddrüse ist niedrig.

4.4.3 Jodgehalt bei Morbus Basedow

In älteren Studien wurden jedoch vor allem beim Morbus Basedow große Unterschiede in der intrathyroidalen Jodkonzentration beschrieben. Bei Leisner et al., die bereits 1979 mit dem auch in dieser Studie verwendeten Fluoreszenzmessgerät arbeiteten, zeigten sich uneinheitliche Werte. Bei 20 Patienten mit unbehandelter Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow fand sich eine sehr auffällige breite Streuung der Messwerte der Jodkonzentration. Bei allen Patienten mit hohen Werten war jedoch eine Jodexposition vorausgegangen. Alle anderen nicht jodbeeinflussten Schilddrüsen wiesen gegenüber der Norm signifikant erniedrigte Jodkonzentrationen auf. Ebenfalls niedrigere Werte als bei Gesunden fanden Gollnick et al. 1978, Ugur et al. 1994 und Reiners et al. 1995. Imamura et al. registrierten hingegen 1979 beim Morbus Basedow kaum Veränderungen des Jodgehalts im Vergleich zum gesunden Referenzkollektiv, egal ob vor oder während Behandlung mit Thyreostatika, weder am Ende der Therapie noch einige Monate danach. Sogar höhere Messergebnisse als bei Gesunden fanden die Arbeitsgruppen um Patton 1976, Hoffer 1971 und Rougier 1981.

Unsere 16 Morbus-Basedow-Patienten hatten vor der Radiojodtherapie einen mittleren intrathyroidalen Jodgehalt von 247,5 µg Jod/g Schilddrüsengewebe. Die Standardabweichung lag bei 99,88; die Spannweite reichte von 94-457 µg Jod/g Schilddrüsengewebe. Es zeigten sich keine auffälligen Schwerpunkte in der Verteilung. Auch Patienten mit hohen intrathyroidalen Jodmessdaten waren vor der Testung anamnestisch keiner erhöhten Jodexposition ausgesetzt. Dieses Ergebnis ist im Vergleich mit denen älterer deutscher Literatur, deren Ergebnisse im Mittel bei 120 µg Jod/g Schilddrüsengewebe lagen, deutlich höher. Dies ist zumindest teilweise durch die Zunahme der Jodsubstitution in der Nahrung in den letzten 15 Jahren zu erklären. Sieht man unsere Werte in Bezug auf die in Deutschland gemessenen intrathyroidalen Jodgehalte gesunder Schilddrüsen von in etwa 320 µg/g Schilddrüsengewebe, ist der Jodgehalt bei Morbus Basedow auch in unseren Ergebnissen deutlich niedriger.

4.4.4 Veränderung des Jodgehalts nach Radiojodtherapie bei Morbus Basedow

Der mittlere Ausgangswert des intrathyroidalen Jodgehalts vor Radiojodtherapie lag bei 247,5 µg Jod/g Schilddrüsengewebe. Drei Monate nach der Therapie konnte nur noch ein mittlerer Jodgehalt von 81,43 µg Jod/g Schilddrüsengewebe gemessen werden. Die Werte lagen zwischen 40 und 163 µg Jod/g Schilddrüsengewebe bei einer Standardabweichung von 39,96. Somit zeigte sich eine signifikante Verringerung ($p = 0,0091$) des Jodgehalts der Schilddrüse innerhalb der ersten drei posttherapeutischen

Monate. Nach sechs posttherapeutischen Monaten betrug der Jodgehalt $135,5 \mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe. Die Standardabweichung betrug $67,728$, die Spannweite $240-59 \mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe. Dieser Anstieg ist jedoch im Vergleich zum Drei-Monats-Wert nicht signifikant ($p = 0,5011$).

Im Vergleich zum Ausgangsgehalt vor Radiojodtherapie zeigte sich auch in der Messung nach sechs Monaten immer noch - wenn auch geringer - eine signifikante Abnahme des intrathyroidalen Jodgehalts ($p = 0,0117$).

Jodgehalt vor Therapie	$247,5 \mu\text{g Jod/g} \pm 99,88$
Jodgehalt 3 Monate nach Therapie	$81,4 \mu\text{g Jod/g} \pm 39,96$
Jodgehalt 6 Monate nach Therapie	$135,5 \mu\text{g Jod/g} \pm 67,73$

Tabelle 4 zeigt den Verlauf des Jodgehalts bei Morbus Basedow

Schlumberger et al. und Lee et al. veröffentlichten 1984 bzw. 1985 Ergebnisse zum Effekt der Radiojodtherapie auf den intrathyroidalen Jodgehalt bei Patienten mit Morbus Basedow. Lee et al. hatten 1985 in ihren Untersuchungen ebenfalls einen Rückgang des Jodgehalts nach Radiojodtherapie bis zum Tiefststand um den dritten posttherapeutischen Monat festgestellt. Bei Schlumberger et al. sank bei allen Patienten der Jodgehalt in den ersten fünf posttherapeutischen Monaten. Die Entwicklung konnte auch nicht durch hohe Gaben stabilen Jods gestoppt werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten war die Entwicklung irreversibel. Bei den anderen stieg der Jodgehalt im Verlauf wieder an.

In unserer Studie verblieb der intrathyroidale Jodgehalt bei einem Viertel der Patienten niedrig, die übrigen zeigten einen deutlichen Wiederanstieg in der Sechs-Monats-Messung. Der anfängliche Abfall des Jodgehaltes nach Radiojodtherapie kann durch die Zerstörung des Schilddrüsengewebes erklärt werden. Der dann bei der Mehrzahl der Patienten festgestellte Wiederanstieg des Jodgehaltes spiegelt wohl das erneute Einsetzen des Stoffwechsels des Restgewebes wider und zeigt, dass nicht alles Schilddrüsengewebe durch die Radiojodtherapie zerstört worden ist.

4.4.5 Jodgehalt bei autonomen Adenomen

Autonome Adenome zeichneten sich ebenfalls meist durch eine geringe Jodkonzentration aus. Durch die Überaktivität des Knotens kommt es zu relativem Jodmangel und gesteigertem Jodumsatz. Ältere Veröffentlichungen aus Deutschland beschreiben einen mittleren Jodgehalt von $140-180 \mu\text{g/g}$ Schilddrüsengewebe [Leisner et al. 1979, Reiners et al. 1995, Ugur et al. 1994]. Bei Leisner et al. lag der intranoduläre Jodgehalt 1979 gegenüber paranodulärem Gewebe gleich hoch oder niedriger. Bei Rougier et al. lag er 1981 sogar deutlich niedriger als im paranodulären Gewebe.

Der intranoduläre Jodgehalt lag bei unseren 36 Patienten mit unifokaler Autonomie bei durchschnittlich 290,76 μg Jod/g Schilddrüsengewebe. Die Standardabweichung betrug 146,81. Der Wertebereich reichte von 83-738 μg Jod/g Schilddrüsengewebe. Zwei Messungen lagen über 480 μg Jod/g Schilddrüsengewebe. Bei diesen beiden Patienten ging der Messung eine Jodexposition voraus. Schließt man diese beiden Patienten von der Berechnung aus, erhält man immer noch den hohen Mittelwert von 266,19 μg /g Schilddrüsengewebe. Die Standardabweichung beträgt dann jedoch nur noch 107,74.

Paranodulär ergab sich in unseren Fluoreszenzmessungen ein Mittelwert von 122,69 μg Jod/g Schilddrüsengewebe. Die Standardabweichung lag bei 85,23. Dabei konnte bei drei Patienten kein messbarer Jodpool im paranodulären Gewebe nachgewiesen werden. Die restlichen 33 Werte lagen annähernd normal verteilt zwischen 43 und 305 μg Jod/g Schilddrüsengewebe.

Wiederum auffällig ist hier, wie auch schon bei den Morbus-Basedow-Patienten, ein deutlich höherer Jodgehalt in unserem Patientenkollektiv als in älteren deutschen Publikationen. Den von uns gemessenen 290,76 μg Jod/g Schilddrüsengewebe stehen 140-180 μg /g Schilddrüsengewebe in der Literatur gegenüber, was ebenso durch die vermehrte Jodsubstitution in der Nahrung in den letzten Jahren erklärbar ist.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass unsere Messungen einen deutlich höheren intranodulären als paranodulären Jodpool ergaben. Leisner et al. 1979 und Rougier et al. 1981 berichteten jedoch den gegenteiligen Effekt.

Der niedrige intranoduläre Jodgehalt ist wohl durch die Beschleunigung des Jodumsatzes in überfunktionierendem Schilddrüsengewebe bedingt. Der noch niedrigere paranoduläre Jodgehalt ist ebenfalls pathophysiologisch erklärbar. Das hochaktive autonome Gewebe verbraucht das dem Körper zur Verfügung stehende Jod, dem unter Suppression stehenden paranodulären Gewebe stehen nur geringste Jodmengen zur Verfügung.

Übereinstimmend mit der Literatur zeigen unsere Messungen einen höheren Jodgehalt bei fokaler Autonomie als bei immunogener Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow.

4.4.6 Veränderung des Jodgehalts nach Radiojodtherapie bei unifokaler Autonomie

Bei den Patienten mit autonomen Adenomen hatten wir vor Radiojodtherapie einen durchschnittlichen intranodulären Jodgehalt von 290,76 μg Jod/g Schilddrüsengewebe gemessen. Schon drei Monate nach Therapie hatte sich der intranoduläre Jodgehalt auf im Mittel 195,54 μg Jod/g Schilddrüsengewebe reduziert. Die Standardabweichung betrug 92,55. Der höchste Wert betrug 415, der niedrigste 62 μg Jod/g Schilddrüsengewebe. Der Rückgang des intranodulären Jodgehalts in den ersten drei Monaten war mit $p = 0,0007$ sehr signifikant. Nach sechs Monaten hatte sich der mittlere intranoduläre Jodgehalt bei den Patienten mit autonomen Adenomen erneut auf jetzt 175,42 μg Jod/g Schilddrüsengewebe reduziert. Die Standardabweichung lag bei 65,29. Der höchste Wert betrug 274, der niedrigste 58 μg Jod/g Schilddrüsengewebe. Im Vergleich zu den Messergebnissen vor Radiojodtherapie zeigte sich eine signifikante

Reduktion des intranodulären Jodgehaltes ($p = 0,0114$) innerhalb der sechs posttherapeutischen Monate. Der Rückgang des Jodgehalts geschieht v.a. in den ersten drei Monaten nach Therapie. Im Zeitraum drei Monate bis sechs Monate nach Radiojodtherapie ergab sich keine signifikante Jodgehalts-Reduktion mehr ($p = 0,9675$).

Jodgehalt vor Therapie	290,76 $\mu\text{g Jod/g} \pm 146,81$
Jodgehalt 3 Monate nach Therapie	195,54 $\mu\text{g Jod/g} \pm 92,55$
Jodgehalt 6 Monate nach Therapie	175,42 $\mu\text{g Jod/g} \pm 65,29$

Tabelle 5 zeigt den Verlauf des intranodulären Jodgehalts bei Autonomie

Vor Radiojodtherapie hatten wir bei den Patienten mit unifokaler Schilddrüsenautonomie einen paranodulären Jodgehalt von 122,69 $\mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe gemessen. Der Jodgehalt erhöhte sich innerhalb der ersten drei posttherapeutischen Monate im Mittel auf 210,2 $\mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe. Die Standardabweichung betrug nun 114,74. Die Messwerte reichten von 376 bis 54 $\mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe. Der Anstieg des Jodgehaltes drei Monate nach Radiojodtherapie war signifikant ($p = 0,0037$). In der Fluoreszenzmessung sechs Monate nach Therapie hatte sich der paranoduläre Jodgehalt erneut auf jetzt 300,42 $\mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe mit einer Standardabweichung von 123,22 erhöht. Der Wertebereich lag zwischen 590 und 100 $\mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe. Im Vergleich zur Drei-Monats-Messung ist diese erneute Erhöhung wiederum signifikant ($p = 0,0120$), im Vergleich zum Ausgangswert vor Radiojodtherapie sogar hochsignifikant ($p < 0,001$). Der Effekt der Radiojodtherapie auf den paranodulären Jodgehalt ist somit, im Gegensatz zum Effekt auf den intranodulären Jodgehalt, der ja schon nach drei Monaten nahezu beendet ist, langsamer.

Jodgehalt vor Therapie	122,69 $\mu\text{g Jod/g} \pm 85,23$
Jodgehalt 3 Monate nach Therapie	210,2 $\mu\text{g Jod/g} \pm 114,74$
Jodgehalt 6 Monate nach Therapie	300,42 $\mu\text{g Jod/g} \pm 123,22$

Tabelle 6 zeigt den Verlauf des paranodulären Jodgehalts bei Autonomie

Leisner et al. 1979, Ugur et al. 1994, Yavuz et al. 1994, Reiners et al. 1995 und Reiners et al. 1998 hatten in der Vergangenheit im Jodmangelgebiet Deutschland niedrige Werte um 320 $\mu\text{g/g}$ Schilddrüsengewebe in gesundem Schilddrüsengewebe gemessen. Der paranoduläre Jodgehalt liegt sechs Monate nach Radiojodtherapie mit 300,42 $\mu\text{g Jod/g}$ Schilddrüsengewebe somit fast wieder im Bereich der in Deutschland gemessenen Normwerte für gesunde Schilddrüsen.

Da der nach sechs Monaten registrierte paranoduläre Jodgehalt keinem gesteigerten Jodumsatz unterworfen ist, liegt er wie erwartet höher als der ursprünglich vor Therapie gemessene Jodgehalt der Schilddrüsenadenome (im Mittel 290,76 µg Jod/g Schilddrüsengewebe).

Um die Unterschiede im intranodulären und paranodulären Gewebe zu verdeutlichen, haben wir den volumengewichteten Jodquotienten (intra-/paranodulärer Jodgehalt x Adenomvolumen) bestimmt. Wir konnten zeigen, dass sich das Verhältnis der totalen Jodgehalte im Adenom bzw. paranodulären Gewebe in der Fluoreszenzmessung nach drei Monaten bereits umkehrte. Der Effekt wurde nach sechs Monaten nochmals verstärkt gemessen.

1985 führten Lee et al. Untersuchungen durch, um den möglichen Nutzen der Jodgehaltbestimmung als diagnostischen Vorhersagewert des Ergebnisses der Radiojodtherapie bei Patienten mit Hyperthyreose - allerdings ohne Diagnosenunterteilung und Lokalisierung der Messung bei Autonomie - zu bestimmen. Die initialen Messungen des thyreoidalen Jodgehaltes waren - abgesehen von Patienten, die Schilddrüsenengewebe durch vorangegangene Operationen oder Radiojodtherapie bereits eingebüßt hatten - im Gegensatz zu unseren Ergebnissen signifikant erhöht. Im Verlauf zeigten, wie in unserer Studie, der intrathyroidale Jodgehalt bei Morbus Basedow und der intranoduläre Jodgehalt bei Autonomiepatienten einen Rückgang des Jodgehaltes bis zum Tiefststand um den dritten posttherapeutischen Monat. Ein Wiederanstieg, wie bei einem Großteil unserer Morbus-Basedow-Patienten, wurde nicht beschrieben.

4.5 Korrelation zwischen Jodgehalt und Strumavolumen

In einer von Reiners et al. 1995 veröffentlichten Studie bestand eine negative Korrelation der Jodkonzentration mit dem Volumen euthyreoter Strumen. Während die Jodkonzentration bei einem Schilddrüsenvolumen von etwa 20 ml ca. 250 µg/g Schilddrüsenengewebe betrug, lag sie bei Strumen in der Größenordnung von 60 ml im Bereich von nur 100 µg/g Schilddrüsenengewebe [Reiners et al. 1995].

Wir untersuchten, ob ebenfalls eine Korrelation zwischen Jodgehalt und Strumavolumen bzw. Knotenvolumen in unserem hyperthyreoten Patientenkollektiv zu finden ist. Eine Korrelation bei hyperthyreoten Strumen war im Gegensatz zu euthyreoten Strumen nicht unbedingt zu erwarten. In unserer Studie zeigte sich allerdings eine signifikante Korrelation ($p = 0,0421$) zwischen dem paranodulären Jodgehalt und dem Knotenvolumen bei den Autonomiepatienten. Je größer der Knoten war, desto kleiner war der paranoduläre Jodgehalt.

Eine Aussage hinsichtlich einer massiveren Unterdrückung des paranodulären Gewebes durch große Adenome scheint doch eher nicht angebracht, zumal wir nach Radiojodtherapie keinen signifikanten Zusammenhang mehr zwischen dem paranodulären Jodgehalt und dem Knotenvolumen fanden.

Auch ergab sich zu allen Untersuchungszeitpunkten keine Korrelation im Vergleich zwischen intranodulärem Jodgehalt und Adenomvolumen. Wir versuchten daher, durch die Berücksichtigung zystischer Strukturen in den Adenomen, die wir vom Knotenvolumen abzogen, ein besseres Ergebnis zu erlangen. Es konnte dadurch jedoch keine nennenswerte Signifikanzverbesserung zwischen Jodgehalt und Volumen der Adenome gezeigt werden.

Auch beim Morbus Basedow konnten wir keine Korrelation zwischen dem intrathyroidalen Jodgehalt und dem Volumen der Schilddrüse finden. Der Jodgehalt nimmt mit zunehmendem Volumen hier jedoch auch eher ab.

4.6 Korrelation zwischen Jodgehalt und Laborwerten

Die französische Forschungsgruppe um Rougier fand 1981 keine Korrelation zwischen dem thyroidalen Jodgehalt und den Schilddrüsenhormon-Werten im Blut. Joncker et al. konnten 1993 keine Korrelation zwischen dem thyroidalen Jodgehalt hyperthyreoter Patienten und dem Jodgehalt im Urin feststellen.

Unsere Daten spiegeln dies im Großen und Ganzen wider. Der einzig zu erwartende Effekt wäre eine Zunahme von T_3 und Abnahme von T_4 bei niedrigem Jodgehalt und umgekehrt, im Sinne einer kompensatorischen T_3 -Mehrsekretion bei Jodmangel gewesen. Die ließ sich jedoch in unseren Untersuchungen nicht finden. Lediglich für den gewichteten Jodquotienten bei unifokaler Schilddrüsenautonomie (Intranodulärer/paranodulärer Jodgehalt \times sonographisches Adenomvolumen) ergab sich in der Messung vor Radiojodtherapie im Vergleich zum freien Thyroxin (fT_4) mit $p = 0,0103$ ein signifikanter Zusammenhang. Je größer fT_4 ist, desto größer war der gewichtete Jodquotient. In den Follow-Up-Messungen konnte jedoch keine Korrelation der beiden Messgrößen mehr nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte sich beim paranodulären Jodgehalt eine schwach signifikante Korrelation mit $p = 0,0479$ zum Quotienten fT_3/fT_4 . Mit steigendem fT_3/fT_4 -Quotienten erhöhte sich der paranoduläre Jodgehalt. Der Zusammenhang ist allerdings nur durch einzelne Ausreißer bedingt, die Stichprobe hier zu klein für eine definitive Aussage. Alle anderen Korrelationsberechnungen erbrachten auch bei uns keinen Zusammenhang.

Schlumberger et al. veröffentlichten 1984 Ergebnisse zum Effekt der Radiojodtherapie auf den intrathyroidalen Jodgehalt bei Patienten mit Morbus Basedow. Bei allen Patienten sank der Jodgehalt parallel mit den Serumwerten für T_3 und T_4 in den ersten fünf Monaten. Bei etwa der Hälfte der Patienten war die Entwicklung irreversibel, sie blieben klinisch hypothyreot. Bei den anderen stiegen Jodgehalt und T_3 - und T_4 - Gehalt in Verbindung mit einem TSH-Abfall im Verlauf wieder an [Schlumberger et al. 1984]. Auch in unserer Studie zeigte der intrathyroidale Jodgehalt nach Radiojodtherapie ein ähnliches Phänomen. So verblieb der intrathyroidale Jodgehalt bei einem Viertel der Patienten sechs Monate nach Therapie niedrig, die übrigen zeigten einen deutlichen Wiederanstieg in der Sechs-Monats-Messung. Dieser Anstieg wurde jedoch nicht von einer TSH-Erhöhung oder Verringerung der peripheren Hormonwerte begleitet. Die Folgerung der Autoren, dass die Messung des intrathyroidalen Jodgehalts dabei helfen

könne, vorübergehende von irreversiblen Hypothyreosen bei Morbus Basedow zu unterscheiden, konnten wir nicht bestätigen.

4.7 Radiojodtherapie

4.7.1 Uptake

Bei Schilddrüsenüberfunktionen ist der Jodstoffwechsel beschleunigt, und somit ist der thyroideale Radiojod-Uptake meist erhöht. Er ist in der Regel bei autonomen Adenomen niedriger als bei Morbus Basedow. In manchen Studien zeigten bis zu zwei Drittel der an unifokaler Schilddrüsenautonomie Erkrankten einen normalen Uptake. Bei manchen älteren Patienten mit immunogener Hyperthyreose vom Basedow-Typ zeigt sich jedoch auch eine normale Radiojodspeicherung [McDougall, Cavalieri 2000].

Unsere Untersuchungen ergaben ebenfalls unterschiedliche maximale Uptakes im Radiojodtest in den beiden Diagnosegruppen. Bei den Autonomiepatienten ermittelten wir einen mittleren maximalen Uptake von 29 % mit einer Standardabweichung von 10,14. 56 % aus dieser Gruppe hatten einen maximalen Uptake unter 30 %, 12 % sogar einen maximalen Uptake unter 20 %. Bei den Morbus-Basedow-Patienten lag die maximale Radiojodaufnahme mit durchschnittlich 45 % deutlich höher. Die Standardabweichung betrug hier 13,28. Nur 2 % der Basedow-Patienten hatten einen maximalen Uptake unter 30 %.

Die Halbwertszeit im Radiojodtest betrug bei den Autonomiepatienten durchschnittlich 5,09 Tage, bei den Basedow-Patienten 4,7 Tage.

4.7.2 Uptake und Vormedikation

Eine Schilddrüsenhormonmedikation und eine thyreostatische Medikation beeinflussen den Radiojod-Uptake. Es scheint, dass die Therapie mit Thyreostatika die Effektivität der Radiojodtherapie verringert [Sabri et al. 1999, Lind et al. 2002]. Man geht davon aus, dass das Absetzen einer thyreostatischen Medikation zwei Tage vor dem Radiojodtest (sowie zwei Tage vor der Radiojodtherapie) eine Erhöhung des Jod-Uptakes und eine Verlängerung der effektiven Halbwertszeit bewirkt [Dietlein et al. 1999]. In letzter Zeit ist dies jedoch nicht unumstritten [Körber et al. 2001].

Unsere Ergebnisse konnten den Einfluss der Thyreostatika und der Schilddrüsenhormone auf den Uptake ebenfalls bestätigen. Die Patientengruppe, die kurz vor dem Radiojodtest ihre Schilddrüsenmedikation abgesetzt hatte, zeigte den höchsten Uptake. Der Uptake der Patienten, die mit Thyreostatika behandelt wurden, war im Vergleich der nächst Höchste, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,1827$). An dritter Stelle stand der Uptake der Patienten die nie thyreostatisch oder schon länger nicht mehr thyreostatisch behandelt wurden. Im Vergleich dazu war der Unterschied mit jenen, die unter Hormonsubstitution standen und den niedrigsten Uptake zeigten, sogar signifikant ($p = 0,0063$).

4.7.3 Korrelation maximaler Uptake und Jodgehalt der Schilddrüse

Ein Hauptschwerpunkt unserer Untersuchungen ist die Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem maximalen Uptake im Radiojodtest und dem Jodgehalt der Schilddrüse. Ein möglicher Zusammenhang wurde bisher kaum wissenschaftlich hinterfragt. Jonckheer et al. hatten 1993 eine stark negative Korrelation im Rahmen einer anderen Fragestellung zwischen dem intrathyroidalen Jodgehalt und ^{131}I Uptake ($p = 0,093$) bei den Patienten mit Morbus Basedow gefunden.

Im Gegensatz dazu konnte in unseren Untersuchungen wider Erwarten keine Korrelation zwischen dem intrathyroidalen Jodgehalt der Morbus-Basedow-Patienten und deren maximalen Uptakewerten gezeigt werden ($p = 0,846$, bzw. $p = 0,523$ bei Jodgehalt x Volumen). Die wahrscheinlichste Erklärung für diesen Sachverhalt ist wohl ein zu kurzfristiges Absetzen der thyreostatischen Medikation vor dem Radiojodtest.

Sucht man den Zusammenhang zwischen maximalem Uptake im Radiojodtest und dem intranodulären bzw. paranodulären Jodgehalt der Schilddrüse pro Gramm Gewebe bei den Patienten mit fokaler Schilddrüsenautonomie, zeigt sich keine Korrelation für den autonomen Knoten ($p = 0,9858$), jedoch eine signifikante negative Korrelation für das paranoduläre Gewebe ($p = 0,0339$). Stellt man den Uptake dem gesamten Knotenvolumen gegenüber, findet sich auch für den Knoten eine positive Korrelation ($p = 0,026$), beim supprimierten Gewebe ist die Korrelation zum Uptake hoch signifikant ($p = 0,003$). Der Uptake ist umso höher desto geringer der paranoduläre Jodgehalt ist. Der negative Zusammenhang zwischen dem maximalen Uptake und dem Jodgehalt des unterdrückten Gewebes entsprach unserer Hypothese, wir hätten jedoch auch mit einem größeren Zusammenhang zwischen dem intranodulären Jodgehalt und dem maximalen Uptake gerechnet. Auch hier könnte das zu kurzfristige Absetzen der thyreostatischen Therapie zur Verfälschung der Ergebnisse beigetragen haben. Eine andere Erklärung ist die unterschiedliche funktionelle Aktivität der Autonomien, wie sich in neueren Arbeiten gezeigt hat [Fuhrer et al. 2003].

Um die Ergebnisse weiter zu analysieren, haben wir den Zusammenhang des maximalen Uptakes mit dem gewichteten Jodquotienten (intranodulärer Jodgehalt/paranodulärer Jodgehalt x Adenomvolumen) betrachtet, hier zeigt sich sogar eine sehr signifikante Korrelation ($p = 0,0010$). Umso dominanter das Autonome Adenom war desto höher war auch der maximale Uptake in der Radiojodtherapie.

Folglich konnte für die Gruppe der Autonomiepatienten ein Zusammenhang zwischen Uptake und Jodgehalt nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit Morbus Basedow gelang dies jedoch nicht, möglicherweise wegen der Inhomogenität der Patienten und der geringen Fallzahl.

4.7.4 Erfolgsrate

Der maximale Therapieeffekt der Radiojodtherapie ist in der Regel nach einem halben Jahr erreicht [Luster et al. 1995]. Nach zwei bis drei Monaten ist häufig bereits ein Großteil der Wirkung eingetreten [Dietlein et al. 1999].

Die Mehrheit der Nuklearmediziner und Endokrinologen definierte früher die Heilung einer Schilddrüsenüberfunktion bei Morbus Basedow als das Erreichen normaler Schilddrüsenhormonwerte ohne Hormonsubstitution. Heute wird allerdings davon ausgegangen, dass eine erfolgreiche Therapie dann vorliegt wenn das funktionelle Gewebe ganz ausgeschaltet ist, die Patienten also Schilddrüsenhormone benötigen zur Aufrechterhaltung der normalen Funktion. Abhängig von der applizierten Dosis wird die Hyperthyreose durch die RJT bei 80-100 % der Morbus-Basedow-Patienten beseitigt [Reiners 1999]. Durch das ablativ Konzept (300 Gy) wird die Schilddrüsenüberfunktion in über 90 %, beim funktionsoptimierten Konzept (ca. 200 Gy) in 65-80 % beseitigt [Dietlein et al. 1999, Leisner 1991]. Die Inzidenz der Hypothyreose nach Radiojodtherapie ist jedoch bei Morbus Basedow gewollt sehr hoch. Sie beträgt je nach Dosiskonzept zwischen 50 und 100 % [Allahabadia et al. 2001, McKenna 2001, Dietlein et al. 1999, Reiners 1999, Lee et al. 1985]. Etwa 20 % der Patienten mit Morbus Basedow verbleiben hyperthyreot oder bekommen ein Rezidiv und benötigen eine zweite Radiojodtherapie [McKenna 2001].

Bei unserem Patientenkollektiv lag die Hypothyreoserate bei Morbus Basedow sechs Monate nach Therapie bei 64 %. 86 % der Patienten, die mit der ablativen Dosis von 300 Gy, und der Patient, der mit der funktionsoptimierten Dosis 150 Gy behandelt wurde, waren sechs Monate nach Therapie hypothyreot. Zwei der mit 300 Gy therapierten Patienten standen zum Untersuchungszeitpunkt unter Schilddrüsenhormonsubstitution und waren unter dieser Medikation hyperthyreot. Eine definitive Aussage über ihre Stoffwechsellage ist somit nicht zu machen. Ein Patient aus der Morbus-Basedow-Gruppe musste sich - trotz einer initialen Dosis von 450 Gy - bei persistierender hyperthyreoter Stoffwechsellage einer zweiten Radiojodtherapie unterziehen. Dieser hatte keinen besonders hohen Jodgehalt. Die Patienten, die nicht erfolgreich therapiert wurden, das heißt diejenigen, die nicht hypothyreot wurden, hatten keinen höheren Jodgehalt als die erfolgreich therapierten.

In der Literatur zeigt sich eine Beseitigung der Schilddrüsenautonomie nach Radiojodtherapie in etwa 80-100 % der Fälle. Eine posttherapeutische Hypothyreose tritt bei autonomen Adenomen nur in 10-20 % der Fälle auf [Reiners et al. 2002, Dietlein et al. 1999, Luster et al. 1995, Leisner 1991]. Persistierende oder rezidivierende manifeste Hyperthyreosen sind bei 1-3 % zu beobachten, eine Grenzwerthyperthyreose (TSH-Erniedrigung) in 2-4 % [Leisner 1991]. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen der Literatur hervorragend überein. 76 % unserer Autonomie-Patienten, die sechs Monate nach der Radiojodtherapie untersucht wurden, waren euthyreot. 19 % hatten innerhalb des Untersuchungszeitraums eine Schilddrüsenunterfunktion entwickelt. Der intranoduläre Jodgehalt bei dieser Patientengruppe reichte von hohen bis zu niedrigen Werten. Das erwartete höhere Risiko für die Entwicklung einer Hypothyreose bei geringem intranodulären Jodgehalt konnte nicht bestätigt werden. Eine Patientin mit autonomem Adenom verblieb auch nach Radiojodtherapie hyperthyreot und musste sich

einer erneuten Radiojodtherapie bei neu aufgetretener multifokaler Autonomie unterziehen. Diese Patientin hatte einen eher niedrigen intranodulären Jodgehalt.

Insgesamt kann aus unseren Daten geschlossen werden, dass die Jodbestimmung mittels Fluoreszenz-Szintigraphie keinen Stellenwert in der Bewertung der Uptake-Messung hat. Ob bei Patienten mit hohem intrathyroidalem Jod die Strahlendosis geringer gewählt werden könnte und umgekehrt müsste in einer randomisierten prospektiven Studie weiter abgeklärt werden.

5 Zusammenfassung

Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich mit einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Jodgehalt der Schilddrüse bei Hyperthyreose und den Ergebnissen des Radiojodtests und der Radiojodtherapie befassen. Wir untersuchten 33 Patienten mit unifokaler Schilddrüsenautonomie und 16 Patienten mit Morbus Basedow, die sich im Untersuchungszeitraum einer Radiojodtherapie unterzogen. Der Jodgehalt der Strumen wurde vor, drei Monate und sechs Monate nach Radiojodtherapie mittels Fluoreszenzszintigraphie gemessen. Die gewonnenen Messdaten wurden in Bezug auf die Ergebnisse des Radiojodtests, der Radiojodtherapie, des sonographischen Volumens und der Laborwerte analysiert. Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Veränderung des Jodgehalts durch die Radiojodtherapie sowie der Zusammenhang zwischen dem Uptake im Radiojodtest und dem initial gemessenen Jodgehalt der Schilddrüse.

Die hier untersuchten Morbus-Basedow-Patienten hatten vor der Radiojodtherapie im Vergleich zu den älteren Literaturdaten einen deutlich höheren mittleren intrathyroidalen Jodgehalt von 247,5 µg Jod/g Schilddrüsengewebe. Auch der intranoduläre Jodgehalt bei den Patienten mit unifokaler Autonomie lag mit durchschnittlich 290,76 µg Jod /g Schilddrüsengewebe deutlich höher als aus älteren Publikationen zu entnehmen, wohl bedingt durch die verbesserte Jodzufuhr in den letzten 20 Jahren. Übereinstimmend mit der Literatur zeigen die Messungen einen höheren Jodgehalt bei fokaler Autonomie als bei immunogener Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow.

Nach Radiojodtherapie zeigte sich ein biphasischer Verlauf des Jodgehalts bei Morbus Basedow. Drei Monate nach Therapie hatte sich der durchschnittliche intrathyroidale Jodgehalt auf 81,43 µg Jod/g Schilddrüsengewebe signifikant verringert ($p = 0,0091$). In der zweiten Messung nach sechs Monaten betrug der Wert wieder 135,5 µg Jod/g Schilddrüsengewebe, wobei der intrathyroidale Jodgehalt bei einem Viertel der Morbus-Basedow-Patienten auch sechs Monate nach Therapie niedrig blieb; die übrigen Patienten zeigten einen deutlichen Wiederanstieg des Jodgehalts in der Sechs-Monats-Messung. Dies hatte keine Auswirkung auf den Therapieerfolg.

Der intranoduläre Jodgehalt bei den Patienten mit autonomen Adenomen hatte einen sehr signifikanten Abfall ($p = 0,0007$) bis zur Drei-Monats-Messung mit im Mittel 195,54 µg Jod/g Schilddrüsengewebe. Bis zum Messzeitpunkt nach sechs Monaten erfolgte nur noch eine geringere Reduktion (175,42 µg Jod/g Schilddrüsengewebe). Insgesamt ergab sich eine signifikante Reduktion des intranodulären Jodgehaltes ($p = 0,0114$) innerhalb der ersten sechs posttherapeutischen Monate.

Der paranoduläre Jodgehalt erhöhte sich kontinuierlich nach Radiojodtherapie. Nach drei Monaten lag er im Mittel bei 210,2 µg Jod/g Schilddrüsengewebe. Sechs Monate nach Therapie hatte sich der paranoduläre Jodgehalt erneut auf 300,42 µg Jod/g Schilddrüsengewebe erhöht. Im Vergleich zum Ausgangswert vor Radiojodtherapie zeigte sich eine hochsignifikante Erhöhung im Verlauf ($p < 0,001$). Der paranoduläre Jodgehalt lag sechs Monate nach Radiojodtherapie mit 300,42 µg Jod/g

Schilddrüsengewebe fast im Bereich der in Deutschland gemessenen Normwerte für gesunde Schilddrüsen (ca. 320 µg/g Schilddrüsengewebe). Der nach sechs Monaten registrierte paranoduläre Jodgehalt lag höher als der vor Therapie gemessene Jodgehalt der Schilddrüsenadenome (im Mittel 290,76 µg Jod/g Schilddrüsengewebe). Es konnte keine Abhängigkeit der Erfolgsrate vom Jodgehalt nachgewiesen werden.

In den Untersuchungen konnte wider Erwarten keinerlei Korrelation zwischen dem intrathyroidalen Jodgehalt der Morbus-Basedow-Patienten und deren maximalen Uptake-Werten im Radiojodtest gezeigt werden ($p = 0,523$). Es fand sich jedoch eine sehr signifikante negative Korrelation zwischen Uptake und paranodulärem Gewebe bei autonomen Adenomen ($p = 0,003$). Umso niedriger der paranoduläre Jodgehalt desto höher der Uptake im autonomen Adenom. Beim Vergleich des maximalen Uptakes mit dem gewichteten Jodquotienten (intranodulärer Jodgehalt/paranodulärer Jodgehalt x Adenomvolumen) wurde eine sehr signifikante Korrelation ($p = 0,0010$) ermittelt. Umso stoffwechselaktiver das Autonome Adenom ist, desto höher ist der maximale Uptake und umso geringer der intranoduläre Jodgehalt.

Inwieweit durch Einbeziehung der Jodmessungen die therapeutische Radiojod-Dosis modifiziert werden könnte, müsste in weiteren prospektiven Untersuchungen geklärt werden.

6 Literaturverzeichnis

Ajjan R.A., R.A. Metcalf, C. Findlay, M. Crisp, M. Ludgate, A.P. Weetman (1998).
“The modulation of human sodium iodide symporter activity by Graves` disease sera.”
J Clin Endocrinol Metab 83, 1217.

Allahabadia A., J. Daykin, M.C. Sheppard, C.S. Gough, J.A. Franklyn (2001).
“Pragmatism in the radioiodine treatment of hyperthyroidism.”
J Clin Endocrinol Metab 86, 3611-3617.

Allahabadia A., J. Daykin, M.C. Sheppard, C.S. Gough, J.A. Franklyn (2001).
“Radioiodine treatment of hyperthyroidism – prognostic factors for outcome.”
J Clin Endocrinol Metab 85, 1038-1042.

Aubert B., P. Fragu, M. Di Paola, P. Rougier, M. Tubiana (1981).
“Application of X-ray fluorescence to the study of iodine distribution and content in the thyroid.”
Eur J Nucl Med 6 (9): 407-10.

Ban Y., T.F. Davies, D.A. Greenberg, E.S. Concepcion, Y. Tomer (2002).
“The influence of human leucocyte antigen (HLA) genes on autoimmun thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positiv AITD families.”
Clin Endocrinol 7; 57 (1): 81-8.

Barbesino G., Y. Tomer, E.S. Concepcion, T.F. Davies, D.A. Greenberg (1998).
“Linkage analyses of candidate genes in autoimmun thyroid disease. Selected gender-related genes and the x-chromosome. International Consortium for the Genetics of Autoimmun Thyroid Disease.”
J Clin Endocrinol Metab 9; 83 (9): 3290-5.

Braverman L.E., R.D. Utiger (2000).
“Introduction to thyrotoxicosis.”
In: LB Braverman, RD Utiger (Hrsg.) *The Thyroid* 2000. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, 515-517.

Becker W., F. Wolf (1993).
“Risk of thyrotoxicosis in patients with autonomously functioning thyroid nodules.”
Exp Clin Endocrinol 101: 102-108.

Belfiore A., L. Sava, F. Runello, L. Tomaselli, R. Vigneri (1983).
“Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency.”
J Clin Endocrinol Metab 56: 283.

Berding G. Schicha H. (1990).

„Results of radioiodine therapy of manifest hyperthyroidism and autonomous struma with euthyroidism.“

Nuklearmedizin 29: 158-65.

Brunn J., U. Block, G. Ruf, I. Bos, W.P. Kunze, P.C. Scriba (1981).

„Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie.“

Dtsch Med Wochenschr 106: 1338-1340.

Caspari B., W. Sonnenschein, A. Yavuz, T. Ugur, Chr. Reiners (1994)

„Entwicklung eines Fluoreszenz-Analysesystems mit hoher Sensitivität und Präzision zur In-vivo-Messung des Jodgehalts der Schilddrüse.“

Nucl-Med 33: A 47.

Collins J., S. Gough (2002).

„Autoimmunity in thyroid disease.“

Europ J Nucl Med 29; 2: 417-424.

Cooper S.D. (2000).

„Treatment of thyrotoxicosis.“

In: LB Braverman, RD Utiger (Hrsg.) *The Thyroid* 2000. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, S.691.

Corvilain B., J.E. Dumont , G. Vassart (2000).

„Toxic adenoma and toxic multinodular goiter.“

In: LB Braverman, RD Utiger (Hrsg.) *The Thyroid* 2000. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, S.564-572.

Corvilain B., J. Van Sande, J.E. Dumont, P. Bourdoux, A.M. Ermans (1998).

„Autonomy in endemic goiter.“

Thyroid 8:107.

Davies T.F. (2000).

„Graves' disease.“

In: LB Braverman, RD Utiger (Hrsg.) *The Thyroid* 2000. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, S.518-531.

Debrand–Passard A., G. Barzen, W. Richter, K.W. Wenzel, R. Felix (1994).

„Therapieergebnisse der Radiojodtherapie hyperthyreoter Schilddrüsenenerkrankungen.“

Med Klin 15; 89 (6): 319-23.

Dederichs B., R. Otte, J.E. Klink, H. Schicha (1996).

„Volumenreduktion der Schilddrüse nach Radiojodtherapie bei Patienten mit Schilddrüsenautonomie und M. Basedow.“

Nuklearmedizin 35: 164-9.

Deleu S., Y. Allory, A. Radulescu, I. Pirson, N. Carrasco, B. Corvilain, I. Salmon, B. Franc, J.E. Dumont, J. Van Sande, C. Maenhaut (2000).

“Characterization of autonomous thyroid adenoma: metabolism, gene expression, and pathology.”

Thyroid 2; 10 (2): 131-40.

Derwahl M. (1994).

“Moleculare aspects of the pathogenesis of nodules and adenomas of the thyroid.”

Schweiz Med Wochenschr 124: 1613-1618.

Dietlein M., J. Dressel, K. Joseph, B. Leisner, E. Moser, Chr. Reiners, H. Schicha, P. Schneider, O. Schober (1999).

„Leitlinien zur Radiojodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen.“

Nuklearmedizin 38: 219-20.

Dietlein M., J. Dressel, W. Eschner, B. Leisner, E. Moser, C. Reiners, H. Schicha (1999).

„Verfahrensweisung zum Radiojodtest.“

Nuklearmedizin 38: 211-2.

Dietlein M., J. Dressel, K. Joseph, B. Leisner, E. Moser, Chr. Reiners, J. Rendl, H. Schicha, O. Schober (1999).

„Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik.“

Nuklearmedizin 38: 215-8.

Eastman C.J. (1996).

„Graves` disease 150 years on.“

Med J Aust Nov 4, 165 (9): 467-8.

Feldkamp J., W. A. Scherbaum (2001).

„Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel.“

In: P.R. Nawrothi, R.Ziegler (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2001, S. 104- 106.

Fragu P., P. Rougier, M. Schlumberger, M. Tubiana (1982).

“Evolution of thyroid 127I stores measured by X-ray fluorescence in subacute thyroiditis.”

Arch Phys Med Rehabil 4; 54 (1): 162-6.

Fuhrer D., Lewis M.D., Alkhafaji F., Starkey K., Paschke R., Wynford-Thomas D., Eggo M., Ludgate M. (2003)

“Biological activity of activating thyroid-stimulating hormone receptormutants depends on the cellular context.”

Endocrinology 144(9): 4018-4030

Gollnik D.A., M.A. Greenfield (1978).

“The in vivo measurement of the total iodine content of the thyroid gland by X-ray fluorescence.”

Radiology 126: 197-200.

Hamburger J.I. (1987).

“The autonomously functioning thyroid nodule: Goetsch’s disease.”

Endocr Rev 11; 8 (4): 439-47.

Hamburger J.I. (1980).

“Evolution of toxicity in solitary non-toxic autonomously functioning thyroid nodules.”

J Clin Endocrinol Metab 50: 1089-1093.

Hanafusa T., A. Pujol Borrell, L. Chiovata, R.C. Russel, D. Doniach, G.F. Bottazzo (1983).

“Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves’ disease: relevance for autoimmunity.”

Lancet 2: 1111.

Hayes A.A., C.M. Akre, C.A. Goldman (1990).

“Iodine-131 treatment of Graves’ disease using modified early iodine-131 uptake measurements in therapy dose calculation.”

J Nucl Med 31: 519-22.

Hermus A.R., Huysmans D.A. (2000).

“Clinical manifestations and treatment of nontoxic diffuse and nodular goiter.”

In: LB Braverman, RD Utiger (Hrsg.) *The Thyroid* 2000. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, S.866-871.

Heward J.M., A. Allahabadia, M. Armitage, Hattersley, P.M. Dodson, K. Macleod, J. Carr-Smith, J. Daykin, A. Daly, M.C. Sheppard, R.L. Holder, A.H. Barnett, J.A. Franklyn, S.C. Gough (1999).

“The development of Graves’ disease and the CTLA-4 gene on chromosome 2q33.”

J Clin Endocrinol Metab 84: 2398-2401.

Hoffer P.B., W.B. Jones, R.B. Crawford (1968).

“Fluorescent thyroid scanning: a new method of imaging the thyroid.”

Radiology 90: 342-344.

Hoffer P.B. (1969).

“Fluorescent thyroid scanning.”

Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 105 (4): 721-7.

Hoffer P.B., J. Bernstein, A. Gottschalk (1971).

“Fluorescent techniques in thyroid imaging.”

Seminars in Nuclear Medicine 1, 397-389.

Holzappel H.P., B. Bergner, P. Wonerow, R. Paschke (2002)

“Expression of G (alpha) (s) proteins and TSH receptor signalling in hyperfunctioning thyroid nodules with TSH receptor mutations.”

Eur J Endocrinol 7; 147 (1): 109-16.

Humphrey M., J.R. Jr Baker, F.E. Carr, J. Mosca, J.J. Drabick, D.S. Buurke, L. Wartosky, Y.Y. Djuh, K.D. Burman (1991).

“Absence of retroviral sequences in Graves` disease.”

Lancet 337: 17.

Imamura K., Y. Sasaki, T. Uji, K. Someya, M.Fujii (1977).

”In Vivo X-ray fluorescent analysis of iodine concentration in the thyroid.”

Radioisotopes 26 (12): 858-63.

Imamura K., Y. Sasaki, N. Sekita, K. Someya, M.Fujii (1979).

“Quantitative in vivo measurement of thyroidal iodine content by static X-ray technique: some preliminary clinical observations.”

Investigative Radiology 7-8: 316-322.

Imre H., B. Vaidya, P. Perros, W.F. Kelly, A.D. Toft, E.T. Young, P. Kendall-Taylor, S.H. Pearce (2002).

“Evidence for a Graves` disease susceptibility locus at chromosome Xp11 in a United Kingdom populaton.”

J Clin Endocrinol Metab 2; 86 (2): 626-30.

Janssen O.E., P.C. Scriba (1998).

„Hyperthyreose“

In: Classen, Diehl, Koch, Kochsiek, Pongratz, Scriba (Hrsg.) *Differentialdiagnose Innere Medizin*. Urban & Schwarzenberg München - Wien - Baltimore 1998, S. 330-333.

Jonckheer M.H. (1987).

“Clinical usefulness of thyroid imaging by means of X-ray fluorescence.”

Horm Res 26 (1-4): 42-7.

Jonckheer M.H., P. Flamen, B. Velkeniers, L. Vanhaelst, L. Kaufman (1993).

”Radioiodine turnover studies as a means to predict stable intrathyroidal iodine stores and comments upon its use in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism.”

Thyroid Spring 3 (1): 11-6.

Jonckheer MH., B. Velkeniers, L. Vanhaelst, M. van Blerk (1992).

“Further characterization of iodine-induced hyperthyroidism based on the direct measurement of interthyroidal iodine stores.”

Nucl Med Commun Feb; 13 (2): 114-8.

Kantlehner R., B. Leisner, H.G. Heinze, J.Lissner (1979).

„Untersuchung des Jodgehalts der Schilddrüse durch Fluoreszenzanregung.“

Fortschr Röntgenstr 130; 5 597-600.

Kemp E.H., E.A. Waterman, R.A. Ajjan, K.A. Smith, P.F. Watson, M.E. Ludgate, A.P. Weetman (2001).

“Identification of antigenic domains on the human sodium-iodide symporter which are recognized by autoantibodies from patients with autoimmune thyroid disease.”

Clin Exp Immunol 6 ; 124 (39): 377-85.

Korber C., P. Schneider, N. Korber-Hafner, H. Hanscheid, C. Reiners (2001).

“Anti-thyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves’ disease and toxic nodular goiter.”

Eur J Nucl Med 28 (9): 1360-4.

Kraiem Z., N. Lahat, B. Glaser, E. Baron, O. Saseh, M. Sheinfeld (1987).

“Thyrotropin receptor blocking antibodies: incidence, characterization and in-vitro synthesis.”

Clin Endocrinol 27: 409.

Krohn K., R. Paschke (2001).

“Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy.”

J Clin Endocrinol Metab 86: 3336-3345.

Krohn K., R. Paschke (2002).

“Somatic mutations in thyroid nodular disease.”

Mol Genet Metab 3; 75 (3): 202-8.

Krohn K., D. Fuhrer, H.P. Holzapfel (1998).

“Clonal origin of toxic thyroid nodules with constitutively activating thyrotropin receptor mutations.”

J Clin Endocrinol Metab 83: 130.

Kung A.W.C. (1995).

“Life events, daily stress and coping in patients with Graves’ disease.”

Clin Endocrinol 42: 303.

Lang F. (1994)

„ Physiologie der Hormone.”

In : P Deetjen, E.-J. Speckmann (Hrsg.) *Physiologie* 1994.

Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, S. 548.

Le Blanc A.D., R.L. Bell, P.C. Johnson (1973).

“Measurement of ¹²⁷I concentration in thyroid tissue by x-ray fluorescence.”

J Nucl Med 14: 816.

Lee G.S., M.P. Sandler, J.A. Patton, A.B. Brill (1986).

“Serial thyroid iodine content in hyperthyroid patients treated with radioiodine.”

Clinical Nuclear Medicine 11 (2): 115-118.

Leisner B., R. Kantlehner, H.G. Heinze, J. Lissner (1979).

„Klinische Ergebnisse der Schilddrüsenszintigraphie und Jodbestimmung mit Fluoreszenztechnik.“

Fortschr Röntgenst 130, 6: 694-699.

Leisner B. (1981).

“Szintigraphy of the thyroid gland and iodine determination using the fluorescent technic.”

Verh Dtsch Ges Inn Med 87: 377-9.

Leisner B. (1990).

„In-vivo-Bestimmung des thyroidalen Jodgehalts bei funktioneller Autonomie.“

Acta Medica Austriaca 33-35.

Leisner B. (1991).

„Radiojodtherapie hyperthyreoter Zustände.“

Dtsch Med Wschr 116, 423-425.

Lind P. (2002).

„Strategies of radioiodine therapy for Graves` disease.“

Eur J Nucl Med 29 (Suppl. 2): 453-457.

Luster M., M. Jacob, M.H. Thelen, U. Michalowski, U. Deutsch, C. Reiners (1995).

„Reduktion des Schilddrüsenvolumens nach Radiojodtherapie wegen funktioneller Autonomie.“

Nucl Med 24: 57-60.

Massa P.T., R. Dorries, V. Meulen (1986).

“Viral particles induce Ia antigen expression on astrocytes“.

Nature 320: 543.

McDougall I.R., Cavalieri R.R. (2000).

“In vivo radionuclide tests and imaging.”

In: LB Braverman, RD Utiger (Hrsg.) *The Thyroid* 2000. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, S.355.

McDougall I.R. (1990).

“The importance of obtaining thyroid uptake measurements in patients with hyperthyreodism.”

Nucl Med Commun 11: 73-76.

McGregor A.M., M.M. Petersen, S.M. McLachlan (1979).

“Effects of radioiodine on thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins in Graves` disease.”

Clin Endocrinol 11: 437.

McIver B., J.C. Morris (1998).

“The pathogenesis of Graves` disease.”

Endocrinol Metab Clin North Am 27: 73-89.

McKenna T.J. (2001).

“Graves` disease.”

Lancet Jun 2 ; 357 (9270) : 1793-6.

Meier D.A., D.R. Brill, D.V. Becker, S.E.M. Clark, E.B. Silverstein, H.D. Royal, H.R. Balon (2002).

“Procedure guidelines for therapy of thyroid disease with iodine-131.”

J Nucl Med 43: 856-861.

Meignan M., P. Galle (1978).

“Fluorescent thyroid scanning and intrathyroidal iodine quantification: study in 140 patients.”

Nouv Presse Med 7; 7 (1): 13-9.

Meng W. (1999).

“Carl Adolph von Basdow - on the 200th anniversary of his birth.”

Z Arztl Fortbild Qualitatssich 4; 93 Suppl 1: 5-10.

Moser E. (1992).

„Ergebnisse der Radiojodtherapie bei den unterschiedlichen Formen der Hyperthyreose in Abhängigkeit vom Dosiskonzept.“

Akt Radiol 2 179-187.

Müller B., R. Bares, U. Büll (1991).

„Untersuchungen zur effektiven Halbwertszeit des 131 Jod bei der Radiojodbehandlung der Schilddrüsenautonomie“.

Nucl. Med 30: 71-76

Nüchel C., B. Bodenbergh, H. Schicha (1993).

„Die Bedeutung des Radiojodtests für die Berechnung der Therapiedosis bei benignen Schilddrüsenenerkrankungen.“

Nuklearmedizin 32: 91-8.

Nygaard B., L. Hegedus, P. Ulriksen, K.G. Nielsen, J.M. Hansen (1999).

“Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules.”

Clin Endocrinol 50: 197-202.

Oldstone M.B.A. (1987).

“Molecular mimicry and autoimmun disease.”

Cell 50: 819.

Olkkonen H., C.E. Webber, P. Sikanen, P. Puumalainen (1979).

“In vivo measurement of absolute tissue iodine content by fluorescence excitation”.
Investgative Radiology 5-6: 246-296.

Palmer D.W., F. Deconinck, S.J. Swann, M. Okerlund, L. Kaufman, P.B. Hoffer (1976).

“Low cost intrathyriodal iodine quantification with a fluorescent scanner.”
Radiology June; 119 (3): 733-5.

Patton J.A., M.P. Sandler, C.L. Partain (1985).

“Prediction of the benignancy of the solitary cold nodule by fluorescent scanning.”
J Nucl Med 26: 461.

Patton J.A., A.B. Brill (1978).

“Simultaneous Emission and Fluorescent Scanning of the Thyroid.”
J Nucl Med 19: 464-469.

Patton J.A., J.W. Hollifield, A.B. Brill, G.S. Lee, D.D. Patton (1976).

“Differentiation between malignant and benign thyroid nodules by fluorescent scanning.”
J Nucl Med 17:17

Peters H., C. Fischer, U. Bogner, C. Reiners, H. Schleusener (1995).

” Radioiodine therapy of Graves` hyperthyroidism: standard vs. calculated 131 iodine activity. Results from a prospective, randomized multicenter study.”
Eur-J-Clin-Invest 25, 186-193.

Peters H., C. Fischer, U. Bogner, C. Reiners, H. Schleusener (1996)

“Reduction in thyroid volume after radioiodine therapie of Graves` hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study.”
Eur-J-Clin-Invest 26 (1): 59-63.

Puttemans F., F. Deconinck, M. Jonckheer, M. Vandeputte, M, Massart (1979)

“X-ray fluorescence and potentiometry compared for determining iodine content of thyroid glands.”
Clin Chem 7; 25 (7): 1247-50.

Rees Smith B., S.M. McLachlan, J. Furmaniak (1988).

“Autoantibodies to the thyrotropin rezeptor.”
Endocr Rev 9: 106.

Reincke M., Th. Gain, P. Bottermann (2004)

„Schilddrüsenerkrankungen.”

In: Clasen M., Diehl V., Kochsiek K. (Hrsg.), *Innere Medizin* 2004, Urban & Fischer, München Jena, S. 1451.

Reiners C., P. Schneider (2002).

“Radioiodine therapy of thyroid autonomy.”
Eur J Nucl Med Imaging 8; 29 (Suppl 2): 471-8

Reiners Ch. (1999).

“Radioiodine therapy of Graves` disease – quality assurance and radiation protection.”
Z Aztl Fortbild Qualitatssich 4, 93 (Suppl 1): 61-6.

Reiners Chr., W. Sonnenschein, G. Caspari, A. Yavus, T. Ugur, S. Lederbogen, Th. Olbricht (1995).

„Nicht-invasive Bestimmung des Jodgehalts der Schilddrüse mit der Röntgenfluoreszenzanalyse.“
Nuklearmediziner 18: 275-285.

Reiners Chr., H. Hänscheid, M. Laßmann, M. Thiemann, M. Kreißl, J. Rendl, D.Bier (1998).

“X-Ray fluorescence analysis (XFA) of thyroidal iodine content (TIC) with an improved measuring system.”
Exp Clin Endocrinol Diabetes 106 Suppl 3

Reinwein D., G. Benker, M.P. König (1988).

“The different typs of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective study of 924 patients.”
J Endocrinol Invest 11: 193.

Rendl J., B. Saller (2001).

“Thyroid and contrast materials.”
Dtsch Ärztebl 98: 339-343.

Rojeski M.T., H. Gharib (1985).

“Nodular thyroid disease. Evaluation and management.”
N Engl J Med 313: 428.

Ron E., M.M. Doody, D.V. Becker, A.B. Brill, R.E. Curtis, N.B. Goldman, B.S. Harris, D.A. Hoffman, W.M. McDonahay, H.R. Maxon, S. Preston-Martin, M.E. Warshauer, F.L. Wong, Y.D. Boice (1998).

“Cancer mortality following treatment for adult hyperthyreoidism.”
Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group.
JAMA 280: 347-355.

Rougier P., P. Fragu, B. Aubert, C. Parmentier, M. Tubiana (1981).

“Measurement of intrathyroidal iodine content by X-fluorescence: usefullness and application.”
Pathol Biol (Paris) 29 (1): 31-7.

Sabri O., G. Schulz , M. Zimny, M. Schreckenberger, D. Zimny, G. Wagenknecht, H.J. Kaiser, B.M. Dohmen, R.Bares, U.Büll (1998).

“Determination of factors affecting the therapeutic outcome of radioiodine therapy in patients with Graves` disease.”

Nuklearmedizin 37 (3): 83-9.

Sabri O., M. Zimny, G. Schulz , M. Schreckenberger, P. Reinartz, K. Willmes, U. Büll (1999).

“Success rate of radioiodine therapy in Graves` disease: the influence of ATD.”

J Clin Endocrinol Metab 84: 1229-1233.

Sandrock D., T. Olbricht, D. Emrich, G. Benker, D. Reinwein (1993).

“Long term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma.”

Acta Endocrinol 128: 51.

Sawin C.T., D.V. Becker (1997).

“Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history.”

Thyroid 7: 163-176.

Schomacker K., U. Wellner, K. Scheidhauer, B. Gabruk-Szostak, T. Fischer, J. Steinbach, F. Fuchtnr, H. Schicha (1996).

“Relationship between properties of ¹³¹I therapie and radioiodine kinetiks.”

Nuklearmedizin 35 (5): 175-80.

Schicha H.(1989)

„Behandlung mit Radiojod bei immunogener Hyperthyreose.“

In: Pickardt C.R., B. Pfannenstiel, B. Weinheimer (Hrsg.) *Schilddrüse* 1987. Thieme, Stuttgart - New York 1989, S. 76-85.

Schlumberger M., P. Fragu, C. Hill, C. Permantier, M. Tubiana (1984).

„Short and long term effects of radioiodine treatment on the iodine content of the thyroid gland.”

J Clin Endocrinol Metab 11; 59 (5): 893-8.

Sridama V., M. McCormick, E.L. Kaplan, R. Fauchet, L.J. DeGroot (1984).

“Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves` disease.”

N Engl J Med 8 16; 311 (7): 426-32.

Sridama V., V Pacini, L.J. DeGroot (1982).

“Decreased suppressor T lymphocytes in autoimmun thyroid diseases detected by monoclonal antibodies.”

J Clin Endocrinol Metab 54: 316.

Studer H., M. Derwahl (1995).

“Mechanism of non neoplastic endocrine hyperplasia – a changing concept: a review focused on the thyroid gland.”

Endocr Rev 16: 411-426.

Tadros T.G., M.N. Maisey, S.C. Ng Tang Fui, P.C. Turner (1981).

“The iodine concentration in benign and malignant thyroid nodules by X-ray fluorescence.”

British Journal of Radiology 54, 626-629.

Thrall J.H., M.T. Gillen, M.C. Johnson, R.J. Corcoran, L. Wartofsky (1978).

“Quantitative thyroid fluorescent scanning: technique and clinical experience.”

AJR Am J Roentgenol 130 (3): 517-22.

Thrall J.H., K.D. Burman, M.T. Gillin, R.J. Corcoran, M.C. Johnson, L. Wartofsky (1977).

“Solitary autonomous thyroid nodules: Comparison of fluorescent and pertechnetate imaging.”

J Nucl Med 11; 18 (11): 1064-8.

Tomer Y., T.F. Davies (1997).

“The genetic susceptibility to Graves` disease.”

Baillieres Clin Endocrinol Metab 11: 431-50.

Tomer Y, T.F. Davies (1995).

“Infections and autoimmune endocrine disease.”

Baillieres Clin Endocrinol Metab 9 (1): 47-70.

Traino A.C., F. Di-Martino, M. Lazzeri, M.G. Stabin (2000).

“Influence of thyroid volume reduction on calculated dose in radioiodine therapy of Graves` hyperthyroidism.”

Phys-Med-Biol 45 (1): 121-9.

Ugur T., A. Yavuz, G. Cacpari, W. Sonnenschein, Th. Olbrich, S. Lederbogen, Chr. Reiners (1994).

„Bestimmung des Jodgehalts der Schilddrüse mit der Röntgenfluoreszenzanalyse bei gesunden Referenzpatienten und verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen.“

Nucl Med 33: A83.

Uyttersprot N., A. Allgeier, M. Babbist, D. Christophe, F. Coppee, K. Coulonval, S. Deleu, F. Deportere, S. Dremer, F. Lamy, C. Ledent, C. Maenhaut, F. Miol, V. Panneels, J. Parma, M. Parmentier, I. Pirson, V. Pohl, P. Roger, V. Savond, M. Taton, M. Tonacchera, J. van Sande, F. Wilkin, G. Vassart, et al. (1997).

„The cAMP in thyroid: from the TSH receptor to mitogenesis and tumorigenesis.“

Adv Second Messenger Phosphoprotein Res 31: 125.

Van Sande J., F Lamy, R. Lecocq, N. Mirkine, P. Rocmans, P. Cochaux, J. Mockel, J.E. Dumont (1988).

”Pathogenesis of autonomous thyroid nodules: in vitro study of iodine and adenosine 3',5'-monophosphat metabolism.”

J Clin Endocrinol Metab 66: 570.

Wahner H.W., R.A. Sweet, W.M. McConahey, D.S. Duick (1978).

“Fluorescent thyroid scanning . A method based on stable iodine measurement.”

Mayo Clin Proc 53 (3): 151-6.

Weetman A.P., A.M. McGregor (1994).

“Autoimmun thyroid disease: further developments in our understanding.”

Endocr Rev 12; 15 (6): 788-830.

Wiener J.D. (1987).

“Long-term follow-up in untreated Plummer's disease (autonomous goiter).”

Clin Nucl Med 12: 198.

Willemsen U.F., P. Knesewitsch, T. Kreisig, C.R. Pickardt, C.M. Kirsch (1983).

“Functional results of radioiodine therapie with a 300-Gy absorbed dose in Graves' disease.”

Eur J Nucl Med 20 (11): 1051-5.

Yanagawa T., Y. Hidaka, V. Guimaraes, M. Soliman, L.J. DeGroot (1995).

“CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasian population.”

J Clin Endocrinol Metab 81: 41-45.

Yavuz A., G. Caspari, T. Ugur, Th. Olbrich, S. Lederbogen, W. Sonnenschein, Chr. Reiners (1994).

„In-vivo-Bestimmung des Jodgehalts der Schilddrüse mit einem neuen Röntgen-Fluoreszenz-Analysesystem.“

Nucl Med 33: 83.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen herzlich danken, die an der Entstehung und dem Gelingen dieser Arbeit Anteil hatten:

Herrn Prof. R. Gärtner für die Überlassung des Themas, die Unterstützung und Anregung bei der Durchführung der Arbeit und der Korrektur des Manuskripts.

Herrn Dr. Berger und Frau Jauch für die Organisation zu Beginn der klinischen Studie.

Meinen Freunden Tobi, Toni, Andi, Sonja und Angi für Ihre Unterstützung und Motivation. Und natürlich meinem Mann Uli und meiner Mutter ohne deren unermüdliches Antreiben diese Doktorarbeit vielleicht nicht abgeschlossen worden wäre.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Christina Elisabeth Sommer

geboren am 27. Juli 1973 in München

deutsch

römisch-katholisch

Schulbildung

1980 – 1984

Grundschule in München

1984 – 1993

Bertolt-Brecht-Gymnasium in München, Abitur

Studium und praktisches Jahr

1993 – 1999

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München

1999 – 2000

Praktisches Jahr

Klinik für Innere Medizin III (Endokrinologie, Diabetologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Suchtmedizin), Prof. Dr. Standl, Akademisches Lehrkrankenhaus München-Schwabing

Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Dr. Höcherl, sowie Allgemein- und Viszeral-Chirurgie, Prof. Dr. Waldner, Akademisches Lehrkrankenhaus München-Schwabing

Dermatologische Klinik der Universität München, Prof. Dr. Plewig

Oktober 2000

3. Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit

- 2001 – 2002 Ärztin im Praktikum
Klinik für Innere Medizin III (Endokrinologie, Diabetologie,
Gastroenterologie, Hepatologie, Suchtmedizin), Prof. Dr. Standl,
Akademisches Lehrkrankenhaus München-Schwabing
- Apr 2003 - Apr 2004 Assistenzärztin
Gefäßchirurgie & Phlebologie Privatklinik Dr. Riefler und
Praxis für Chirurgie, PD Dr. von Liebe, München
- Apr 2004 - Apr 2005 Assistenzärztin
Klinikum Freising, Allgemein-, Thorax- und Gefäßchirurgie,
Dr. Zeller, Gynäkologie, Dr. Neuhofer, Dr. Pause
- Mai- Aug 2005 Hospitation zur Erlangung der Zusatzbezeichnung
Naturheilverfahren Krankenhaus für Naturheilverfahren
München-Harlaching, Dr. Ostermeier
- Seit Sept. 2005 Assistenzärztin
Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Pfister, Gilching
- Mai 2007 Fachärztin für Allgemeinmedizin
- Weiterbildung: Fachkundenachweis Strahlenschutz
Zusatzbezeichnung Naturheilverfahren
Akupunktur- A-Diplom