Aus der Klinik für Nuklearmedizin

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. M. Luster

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

# Determinanten des Therapieerfolgs bei Radiojodtherapie der multifokalen und disseminierten Autonomie der Schilddrüse

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

David Nalbach aus Detmold

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 17.1.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Dr. Verburg

1. Korreferent: Prof. Dr. Göke

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... II
Tabellenverzeichnis ..... II
Formelverzeichnis ..... II
Abkürzungsverzeichnis ..... III
1 Einleitung ..... 1
1.1 Pathophysiologie der Schilddrüse ..... 1
1.2 Autonomie der Schilddrüse ..... 3
1.3 Radiojodtherapie ..... 5
1.3.1 Geschichte ..... 5
1.3.2 Grundlagen der Radiojodtherapie ..... 5
1.3.3 Indikation und Kontraindikationen ..... 6
1.3.4 Alternative Verfahren ..... 6
1.3.5 Vorbereitung ..... 7
1.3.6 Nebenwirkungen ..... 8
1.3.7 Entlassung und Nachsorge ..... 8
2 Material und Methodik ..... 9
2.1 Geräte und Software ..... 9
2.2 Radiopharmaka ..... 10
2.3 Patienten ..... 10
2.4 Parameter ..... 11
2.5 Dosimetrie ..... 11
3 Ergebnisse ..... 15
3.1 Patientenpopulation ..... 15
3.2 Determinanten von Outcome und Erfolg ..... 17
4 Diskussion ..... 23
4.1 Patientenpopulation ..... 23
4.2 Determinanten von Outcome und Erfolg ..... 23
4.3 Dosimetrie ..... 24
5 Schlussfolgerung ..... 27
6 Zusammenfassung ..... 28
7 Summary ..... 30
8 Literaturverzeichnis ..... 32

9 Anhang ..... 38
9.1 Aktivitätsberechnung Radioiodtherapie ..... 38
9.2 Lebenslauf ..... 39
9.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen ..... 41
9.4 Danksagung ..... 44
9.5 Ehrenwörtliche Erklärung ..... 45

# Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Hypothalamisch-hypophysären Regelkreislauf **Seite 2**

**Abbildung 2:** Jod 131 Verstoffwechslung **Seite 12**

**Abbildung 3:** Kruskal-Wallis-Test Outcome 1-3 ($fT_4$) **Seite 18**

**Abbildung 4:** Kruskal-Wallis-Test Outcome 1-3 ($^{131}$I-Aktivität) **Seite 18**

**Abbildung 5:** Kruskal-Wallis-Test Outcome 1-3 (MBq pro Gramm SD) **Seite 21**

**Abbildung 6:** Kruskal-Wallis-Test Outcome 1-3 (Erreichte Dosis in Grey) **Seite 21**

**Abbildung 7:** Kruskal-Wallis-Test Outcome 1-3 (RIU in Prozent) **Seite 22**

# Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Labortechnische Einteilung des Schilddrüsenstoffwechsels **Seite 4**

**Tabelle 2:** Geräte **Seite 9**

**Tabelle 3:** Software **Seite 9**

**Tabelle 4:** Radiopharmaka **Seite 10**

**Tabelle 5:** Deskriptive Statistik **Seite 15**

**Tabelle 6:** Verteilung Outcome **Seite 16**

**Tabelle 7:** Verteilung Therapieerfolg **Seite 16**

**Tabelle 8:** Mann-Whitney-U-Test (Variable Erfolg) **Seite 17**

**Tabelle 9:** Logistische Regression (Variable: Outcome 1 und 2) **Seite 19**

**Tabelle 10:** Mann-Whitney-U-Test (Variable: Outcome 2 und 3) **Seite 20**

**Tabelle 11:** Mann-Whitney-U-Test (Variable: Outcome 1 und 2) **Seite 22**

# Formelverzeichnis

**Formel 1:** Schilddrüsenvolumen Berechnung **Seite 11**

**Formel 2:** TcTU **Seite 13**

**Formel 3:** Marinelli Formel **Seite 14**

# Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|---|---|---|
| % (v/v) | - | Volumenprozent |
| $^{99m}$Tc | - | $^{99m}$Technetium |
| DGN | - | Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin |
| EANM | - | European Association of Nuclear Medicine |
| $fT_3$ | - | freies $fT_3$ |
| $fT_4$ | - | freies $fT_4$ |
| $fT_4^1$ | - | $fT_4$-Wert vor Therapie |
| Gy | - | Grey |
| HWZ | - | Halbwertszeit |
| $I^-$ | - | Jodid |
| $^{131}$I | - | Jod 131 |
| keV | - | Kilo-Elektronenvolt (entspricht 1.602176487E•$10^{-16}$ Joule) |
| L-Thyroxin | - | Levo-Thyroxin |
| MBq | - | Megabecquerel |
| RIU 24 | - | Radiojod-Uptake Test nach 24 Stunden |
| RJT | - | Radiojodtherapie |
| $rT_3$ | - | inaktives Trijodthyronin |
| Sv | - | Sievert |
| SPECT | - | Single Photon Emission Computed Tomography |
| $T_3$ | - | Trijodthyronin |
| $T_4$ | - | Thyroxin |
| TBG | - | Thyroxin-bindendes-Globulin |
| TcTU | - | Technetium thyreoidaler Uptake |
| TPO | - | Thyreoperoxidase |
| TSH | - | Thyroidea stimulierendes Hormon (=Thyreotropin) |
| TSI | - | Thyroidea stimulierenden Immunglobuliens |
| $^{131}$Xe | - | stabiles Xenonisotop |
| β | - | Beta |
| γ | - | Gamma |
| µU | - | Mikrounit |

# 1 Einleitung

Die Radiojodtherapie wird seit den 1940er Jahren zur Behandlung von malignen und benignen Schilddrüsenerkrankungen angewandt. Seitdem wurde sie durch innovative Untersuchungsmethoden, wie der Schilddrüsensonographie ab Ende der Sechziger Jahre, und stetigem Erkenntniszuwachs, verbessert (Hertz S 2019, Levine R A 2004). Ein besonderer Meilenstein war hierbei die optimierte Aktivitätsberechnung durch Zuhilfenahme von modernen bildgebenden Verfahren, wie der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) (Dale R G 1996). Die Behandlung der disseminierten und multifokalen Autonomie, welche die seltenste Form der Schilddrüsenautonomien darstellt, rühmt sich bereits mit einem Therapieerfolg von circa 90% (Moser E et al. 1988, Moser E 1992, Guhlmann C A et al. 1995). Eine exakte Aktivitäts-Dosierung zum Erreichen einer Euthyreose bleibt allerdings weiterhin von bisher unbekannten Determinanten abhängig. In Wieweit diese Ungenauigkeiten beseitigt werden können und welche Faktoren einen Einfluss auf das Outcome und den Therapieerfolg haben, sollen durch diese retrospektive Studie erschlossen werden. Dabei werden hieraus erhobene Daten der Radiojodtherapie bei multifokaler und disseminierter Autonomie der Schilddrüse ausgewertet und mit dem heutigen Wissensstand verglichen und diskutiert.

## 1.1 Pathophysiologie der Schilddrüse

Die Schilddrüse ist ein endokrines Organ, welches die Hormone Trijodthyronin ($T_3$) und Thyroxin ($T_4$) synthetisiert und, abhängig vom Stoffwechsel des Organismus, sekretiert. Ein essentieller Bestandteil dieser Hormone ist Jod, welches täglich in einer Menge von circa 200 µg aufgenommen werden muss. Das ionisierte Jodid ($I^-$) gelangt anschließend über den Blutkreislauf durch einen aktiven Symporter mit Natrium-Ionen an der basalen Seite in die Thyreozyten (Arastéh K et al. 2018, Piper W 2007, Klinke R et al. 2005, Königshoff M u. Brandenburg T 2007, Herold G 2018). Diese sind ringförmig verbunden, sodass sie an ihrer apikalen Seite ein mit Hormonen gefülltes Lumen bilden, das Kolloid (Arastéh K et al. 2018, Piper W 2007, Klinke R et al. 2005, Königshoff M u. Brandenburg T 2007).

Das $I^-$ wird nach Aufnahme in die Thyreozyten nach apikal zur luminalen Seite des Follikels transportiert und über einen Chlorid-Jodid-Antiporter ins Lumen sezerniert (Arastéh K et al. 2018, Piper W 2007, Klinke R et al. 2005). Dort wird es durch die Thyreoperoxidase (TPO) zu Jod oxidiert, Jodination genannt, und reagiert direkt weiter mit Thyrosinresten des Thyreoglobulins zu Monojodthyrosin und Dijodthyrosin (Arastéh K et al. 2018, Piper W 2007, Klinke R et al. 2005). Diesen Vorgang bezeichnet man als Jodisation (Arastéh K et al.

2018, Piper W 2007, Klinke R et al. 2005). In dieser Form wird es für 30 bis 60 Tage gespeichert (Arasteh K et al. 2018). Nach Stimulation durch das Thyroidea stimulierende Hormon (TSH) gelangt Dijodthyrosin zurück in die Thyreozyten, wo proteolytisch Mono- und Dijodthyrosinreste des Thyreoglobulins zu $T_3$ und $T_4$ im Verhältnis 1:10 kondensieren (Arasteh K et al. 2018, Klinke R et al. 2005). Daraufhin diffundieren pro Tag circa 90 µg $T_4$ und circa 7 µg $T_3$ in den Blutkreislauf und werden zu mehr als 99% an Thyroxin-bindendes-Globulin (TBG) gebunden (Arasteh K et al. 2018, Klinke R et al. 2005). Wirksames Schilddrüsenhormon ist allein das $T_3$, weshalb 40% des $T_4$ in $T_3$ mithilfe von Dejodinasen umgewandelt werden (Arasteh K et al. 2018, Piper W 2007, Klinke R et al. 2005). Dabei entsteht auch inaktives Trijodthyronin ($rT_3$) (Arasteh K et al. 2018, Piper W 2007, Klinke R et al. 2005). Die Jodaufnahme und Freisetzung oben genannter Schilddrüsenhormone wird durch den hypothalamisch-hypophysären Regelkreislauf gesteuert. Abbildung 1 stellt diesen schematisch da (Arasteh K et al. 2018):

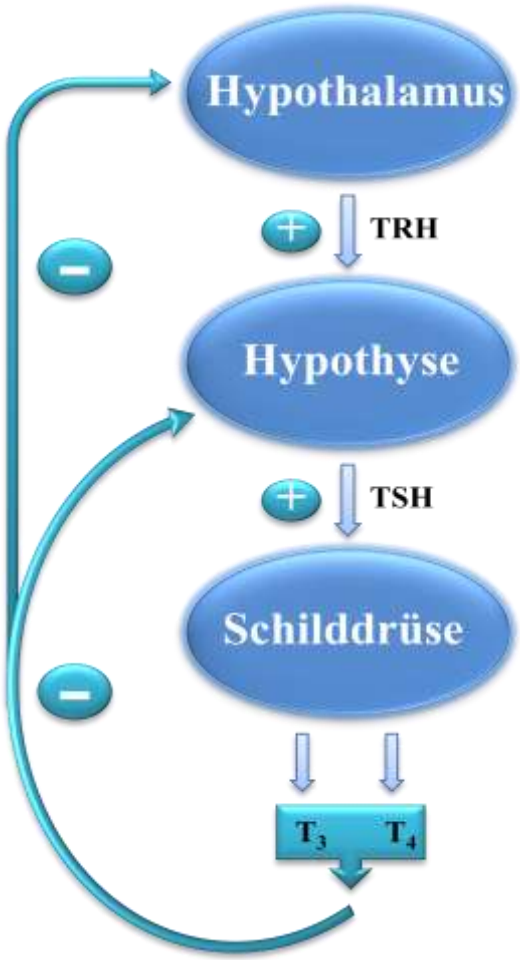



**Abbildung 1: Hypothalamisch-hypophysären Regelkreislauf**

Schematische Darstellung des Hypothalamisch-hypophysären Regelkreislaufs: ‚+' entspricht einer Stimulation durch das nebenstehende Hormon; ‚-'entspricht einer Hemmung durch $T_3$ und $T_4$.

Das Thyreoidea stimulierende Hormon (TSH), das in der Adenohypothyse gebildet wird, stimuliert die Freisetzung von $T_3$ und $T_4$, welche wiederum durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus die TSH Sekretion aus der Adenohypophyse und die TRH Sekretion aus dem Hypothalamus hemmen (Arasteh K et al. 2018, Piper W 2007, Klinke R et al. 2005).

## 1.2 Autonomie der Schilddrüse

An einer manifesten Autonomie leiden in Europa 0,8% der Frauen und 0,48% der Männer (Verburg F A et al. 2017). Die Schilddrüsenautonomie macht ca. 50% der Hyperthyreosen aus (Arasteh K et al. 2018, Madariaga A G et al. 2014). Unter den Schilddrüsenautonomien differenziert man nach der Verteilung die unifokale, multifokale und disseminierte Autonomie, die mit absteigender Häufigkeit auftreten (Arasteh K et al. 2018, Madariaga A G et al. 2014, Herold G 2018). In der Schilddrüse gehören autonome Areale zum physiologischen Zustand, da sie in jeder Schilddrüse zu finden sind. Aufgrund ihrer geringen Größe haben diese Zellen jedoch keinen Einfluss auf den gesamten Schilddrüsenhormonhaushalt, weshalb dieser Zustand als basale Autonomie bezeichnet wird (Herold G 2018). Steigt der Anteil der autonomen Areale, dekompensieren die Regulationsmechanismen des hypothalamisch-hypophysären Regelkreislaufs, was zu einer manifesten Hyperthyreose führt (Arasteh K et al. 2018, Balletshofer B et al. 2009, Herold G 2018).

Störungen des hypothalamisch-hypophysären Regelkreislaufs führen zu einem Ungleichgewicht aus Schilddrüsenstimulation und Hormonproduktion, welche wiederum hyperthyreote und hypothyreote Stoffwechselverhältnisse induzieren können (Arasteh K et al. 2018, Balletshofer B et al. 2009, Herold G 2018). Produziert die Schilddrüse unabhängig der physiologischen Stimulation durch TSH Schilddrüsenhormone, so bezeichnet man diesen Zustand als Autonomie (Arasteh K et al. 2018, Balletshofer B et al. 2009, Herold G 2018). Hierfür gibt es unterschiedliche Auslöser. Es wird vermutet, dass ein durch längerfristigen Jodmangel erhöhter TSH-Spiegel die Thyreozyten vermehrt stimuliert und in manchen Zellen Mutationen im TSH-Rezeptor oder im Gs-α-Proteinhervorgerufen (Arasteh K et al. 2018, Herold G 2018, Führer D et al. 1997). Ein erhöhter Spiegel des somatotropen Hormons (STH), wie er bei der Akromegalie gehäuft diagnostiziert wird, kann neben seinem hypertrophysierenden Reiz zu einer Autonomie führen (Arasteh K et al. 2018). Zudem wird ein dauerhaft erhöhter Thyroidea stimulierender Immunglobulin (TSI)-Spiegel als möglicher Auslöser einer Autonomie beschrieben (Arasteh K et al. 2018, Balletshofer B et al. 2009).

Die Stoffwechselaktivität lässt sich in der Szintigrafie durch $^{99m}$Technetium-Pertechnetat ($^{99m}$Tc) oder Radiojod darstellen. Dabei emittieren hyperaktive Areale mehr ß-Strahlung, welche auf dem Szintigramm bei physiologischer Aktivität als sogenannte „warme“ und bei Hyperaktivität als „heiße“ Knoten darstellen werden (Arasteh K et al. 2018).

Eine Autonomie resultiert nicht in jedem Fall in der Veränderung des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut. Solange der autonome Anteil in der Schilddrüse kleiner als 3 Prozent ist, sind keine Veränderung des Schilddrüsenhormonspiegels zu erwarten (Arasteh K et al. 2018). Mit steigender Aktivität und reaktiv sinkendem TSH Spiegel sinkt die Aktivität des restlichen Schilddrüsengewebes. Diese Gegenregulation hält die insgesamt produzierte Hormonmenge anfangs im Normbereich bis das nicht autonome Gewebe seine Hormonproduktion nicht weiter senken kann und das System dekompensiert (Arasteh K et al. 2018, Piper W 2007, Balletshofer B et al. 2009, Herold G 2018). Über diesen Zeitraum hat sich das autonome Gebiet szintigrafisch von einem warmen Knoten zu einem heißen Knoten entwickelt, welcher die Aktivität der gesamten Schilddrüse übernommen hat (Reiser M et al. 2017). In Tabelle 1 sind die Stoffwechsellagen der Schilddrüse unter labortechnischen Gesichtspunkten klassifiziert (Arasteh K et al. 2018, Piper W 2007, Reiser M et al. 2017, Balletshofer B et al. 2009).

**Tabelle 1: labortechnische Einteilung des Schilddrüsenstoffwechsels:**

Einteilung von Normal-, Unter- und Überfunktion der Schilddrüse durch Messung der freien Schilddrüsenhormone im Blut (modifiziert nach (Arasteh K et al. 2018)). *TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon, $fT_3$.: freies Trojodthyronin, $fT_4$.: freies Thyroxin.*

| | Eu-thyreose | Hypo-thyreose (latent) | Hypo-thyreose (manifest) | Hyper-thyreose (latent) | Hyper-thyreose (manifest) | Referenz/ Normwerte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **TSH** | normal | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | 0.34 – 5.6 mU/l |
| **$fT_3$** | normal | normal | ↓ | normal | ↑ | 3.2 – 6.9 pg/ml |
| **$fT_4$** | normal | normal | ↓ | normal | ↑ | 7.5 – 21 pg/ml |

## 1.3 Radiojodtherapie

### 1.3.1 Geschichte

Radioaktives Jod wurde erstmals 1936 zur Diagnostik und Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen am *Massachusetts Institute of Technology* durch K. Compton, S. Hertz und J.H. Meansan Hasen angewandt (Becker D V u. Sawin C T 1996, Hertz S 2019). Sie konnten aufzeigen, dass sich radioaktives $^{128}$I selektiv in der Schilddrüse von Hasen anreichert, woraufhin in den folgenden Jahren die stabileren Isotope $^{130}$I (Halbwertszeit von 12,5 Stunden) und $^{131}$I (Halbwertszeit von 8 Tagen) entwickelt wurden, um bei der Therapie des Menschen Anwendung zu finden (Becker D V u. Sawin C T 1996). 1939 konnte erstmals auch am Menschen eine selektive $^{131}$I-Aufnahme in die Schilddrüse nachgewiesen werden (Becker D V u. Sawin C T 1996, Hertz S 2019). Obwohl die Therapie wirksam schien, verbreitete sie sich aufgrund der Substrat-Knappheit während des zweiten Weltkriegs nur verzögert (Hertz S 2019). Zudem etablierte sich zeitgleich die medikamentöse Therapie mit Thyreostatika als konkurrierendes Verfahren (Hertz S 2019). Ab 1946 konnte Radiojod kostengünstig hergestellt werden, wodurch sich die Radiojodtherapie in der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen etablierte (Becker D V u. Sawin C T 1996). Bei benignen Schilddrüsenerkrankungen wurde die Radiojodtherapie erstmals 1950 in Hamburg angewandt (Forum Schilddrüse e.V. 2019). Heutzutage werden in Deutschland ca. 60.000 Patienten in 150 speziellen Zentren behandelt (Forum Schilddrüse e.V. 2019).

### 1.3.2 Grundlagen der Radiojodtherapie

Das Radionuklid gelangt wie das natürliche $^{127}$I über den $Na^+$/J-Symporter in die Thyreozyten (Hänscheid H et al., 2013). Bevor es jedoch das Schilddrüsengewebe erreicht, wird ein großer Teil renal ausgeschieden (Hänscheid H et al., 2013). $^{131}$I ist ein β-und γ-Strahler mit einer physikalischen Halbwertszeit von 8,02 Tagen (Hänscheid H et al., 2013). Pro Zerfall zum stabilen Isotop Xenon 131 ($^{131}$Xe) wird eine Energie von 971 Kiloelektronenvolt (keV) frei, wobei der größte Anteil aus diagnostisch relevanter γ-Strahlung (81,7%) und ein geringer Anteil aus therapeutisch wirksamer β-Strahlung (1,8%) besteht. Die Reichweite dieser β-Strahlung beträgt 0,4 Millimeter. Die absorbierte Strahlendosis wird in Gray (Gy) gemessen und ist abhängig von der applizierten Energie (J), der ionisierenden Strahlung und der Zielmasse (kg) (Hänscheid H et al., 2013).

### 1.3.3 Indikation und Kontraindikationen

Die Radiojodtherapie ist sowohl bei gutartigen als auch bei bösartigen Schilddrüsenerkrankungen anwendbar. Dazu zählt der Morbus Basedow, die manifeste und latente Autonomie (uni-, multifokal und disseminiert), Struma, das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom (Dietlein M et al. 2015, Stokkel M P M et al. 2010, Ross D et al. 2016, Gurgul E u. Sowinski J 2011). Bei dem Schilddrüsenkarzinom wird zuvor operativ so viel Tumorgewebe wie möglich entfernt und adjuvant $^{131}$I appliziert (Dietlein M et al. 2015, Stokkel M P M et al. 2010). Die Radiojodtherapie zur Behandlung einer Autonomie ist im Falle eines TSH-Wertes von $\leq$ 0.4µU/l, welcher nicht medikamentös supprimiert ist, indiziert und wenn zudem die Operation durch ein erhöhtes Risiko (z.B. Multimorbidität, bestehende Rekurrensparese), Voroperationen oder Ablehnung durch den Patienten nicht in Frage kommen (Dietlein M et al. 2015, Stokkel M P M et al. 2010, Ross D et al. 2016, Hammes J et al. 2018).

Es gibt allerdings auch Kontraindikationen. Zu den absoluten Kontraindikationen gehören Schwangerschaft und Stillperiode. In den 4 Monaten vor Eintritt der Schwangerschaft bis 4-6 Wochen nach Beendigung der Stillzeit sollte keine Radiojodtherapie begonnen werden. Eine relative Kontraindikation besteht bei unkontrolliertem Hyperthyreodismus und aktiver thyroidaler Orbitopathie. Zusätzlich können Harn- und Stuhlinkontinenz die Durchführung der Strahlenhygiene beeinträchtigen (Dietlein M et al. 2015, Stokkel M P M et al. 2010).

### 1.3.4 Alternative Verfahren

Eine Alternative zur Radiojodtherapie ist die chirurgische Intervention. Sie bietet den Vorteil die hyperthyreote Stoffwechsellage durch subtotale oder totale Exzision der Schilddrüse direkt zu beheben und ist auch in der Schwangerschaft und Stillzeit anwendbar (Dietlein M et al. 2015, La Cour J L et al. 2015, Musho T J 2015, Lehnert H u. Reincke M 2008, Forth W et al. 2015, Schäffler A 2010, Escobar-Morreale H F et al. 2005, Scriba P C et al. 1994). In Fällen mit Malignitätsverdacht oder einem Kompressionssyndrom der Schilddrüse ist dieses Verfahren zu präferieren (Musho T J 2015). Für Patienten im Kindesalter ist die Strahlenexposition aufgrund der höheren Lebenserwartung kritischer abzuwägen als bei älteren Patienten, wobei retrospektive Studien keinen eindeutigen Hinweis auf eine Steigerung der Inzidenz für ein Malignom lieferten (Marti J L et al. 2015, Iyer N G et al. 2011). Allerdings besteht auch bei der Operation das Risiko der persistierenden Hypothyreose, die eine lebenslange L-Thyroxin Substitution erforderlich macht. Zudem können Komplikationen, wie die Rekurrenzparese, Hypoparathyreodismus, Wundinfektionen und potentiell lebensbedrohliche Blutungen (1% bis 2% der Fälle) auftreten (Dietlein M et al. 2015, La Cour J L et al. 2015, Musho T J 2015, Lehnert H u.

Reincke M 2008, Forth W et al. 2015, Schäffler A 2010, Escobar-Morreale H F et al. 2005, Scriba P C et al. 1994).

Daneben bietet die thyreostatische Medikation eine weitere alternative Therapiemöglichkeit zur Radiojodtherapie. Hierbei kommen Thiamidthyreostatika in Frage, welche die TPO hemmen und so mit einer Wirkungslatenz von einer bis vier Wochen den Spiegel von $fT_4$ und $fT_3$ im Blut senken (Herold G 2018, Forth W et al. 2015). Vertreter dieser Stoffgruppe (Methimazol, Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil) sind jedoch auch Plazentagängig und treten in die Muttermilch über. Die Überblicksartikel von Spiros Karras et al. 2010 und Rinat Hackmon et al. 2012 konkludierten einen gering gradigen teratogenen Effekt von Methimazol im ersten Trimenon und seltene, aber gravierende hepatotoxische Wirkungen von Propylthiouracil im weiteren Verlauf der Schwangerschaft. Es wird somit empfohlen, im ersten Trimenon mit Propylthiouracil und ab dem zweiten Trimenon mit Methimazol zu behandeln (Hackmon R et al. 2012, Karras S et al. 2010). Zudem kann es selten zu einer Agranulozytose (0,44%), einer meist leichten Leukopenie, allergischen Reaktionen oder Struma Bildung durch TSH Erhöhung kommen (Herold G 2018, Forth W et al. 2015). Zusätzlich kann eine hyperthyreote Stoffwechsellage mit Natriumperchlorat, durch Hemmung der Iodination, behandelt werden. Auch Natriumperchlorat kann neben den oben genannten Nebenwirkungen von Thiamiden zu einer aplastischen Anämie, einem nephrotischen Syndrom oder einer Thrombozytopenie führen (Herold G 2018, Forth W et al. 2015). Grundsätzlich gilt die medikamentöse thyreostatische Behandlung als Übergangslösung bis zum Einsatz einer der oben genannten potentiell kurativen Verfahren. Dies begründet sich aus den Nebenwirkungen und der sehr geringen Wahrscheinlichkeit von Spontanremissionen der Schilddüsenautonomie (Herold G 2018, Forth W et al. 2015).

### 1.3.5 Vorbereitung

Bei einer manifesten Hyperthyreose sollte diese vor der Radiojodtherapie in eine euthyreote Stoffwechsellage überführt werden. Dazu empfiehlt sich die thyreostatische Therapie mit Thiamazol oder Carbimazol. Zwei bis drei Tage vor der Radiojod-uptake-Messung und vor Radiojodtherapie müssen oben genannte Medikamente abgesetzt werden um die Radiojod Aufnahme nicht zu beeinträchtigen. Die thyreostatische Therapie kann drei bis fünf Tage nach Therapie, je nach Stoffwechsellage, wieder aufgenommen werden (Dietlein M et al. 2015).

Zur allgemeinen Vorbereitung zählt die Vermeidung des übermäßigen Iodkonsums. Dabei gilt es auf Nahrungsmittel wie Iodsalz, Seealgen und Seefisch möglichst acht bis zwölf Wochen vorher zu verzichten (Dietlein M et al. 2015).

### 1.3.6 Nebenwirkungen

Die Bestrahlung des Schilddrüsengewebes führt in 60% bis 70% der Behandlungen innerhalb der darauffolgenden zwei Dekaden zu einer Substitutionspflichtigkeit von Schilddrüsenhormonen. Zudem kann das bestrahlte Gewebe mit einer Entzündung reagieren, die sich selten als Strahlenthyreoditis und noch seltener als chronische Entzündung der Speicheldrüsen manifestiert. In 1% der Radiojodbehandlungen von funktionellen Autonomien entwickelt sich eine Immunthyreopatie, welche circa 12 Monate durch Thyreostatika behandelt wird, bei der es wiederum in über 50 Prozentder Fälle zu einer Ausheilung kommt (Dietlein M et al. 2015, Arastéh K et al. 2018, Herold G 2018). Weitere Studien bewiesen zwar ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskulärer Ereignisse nach Radiojodtherapie, selbst wenn sich nach der Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage einstellt (Hazard Rate: 1,21; 95% Konfidenzintervall: 1,02-1,44), allerdings konnte hier kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden (La Cour J L et al. 2015). Zur Diskussion steht die durch radioaktive Strahlung möglicherweise verursachte Artherosklerose der Karotiden (La Cour J L et al. 2015). Das Gesamt-Karzinomrisiko bei Patienten mit Schilddrüsenautonomie nach Radiojodtherapie sinkt sogar statistisch, jedoch steigt das relative Risiko für Dünndarm- und Schilddrüsenkarzinome leicht an (Franklyn J A et al. 1999). Eine unabhängige Korrelation wurde nicht nachgewiesen, sodass es sich um einen Beobachtungseffekt handeln könnte, aus dem keine Therapiekonsequenz entsteht.

### 1.3.7 Entlassung und Nachsorge

Vor Entlassung des Patienten aus dem stationären Aufenthalt muss eine Ganzkörper-Strahlenmessung durchgeführt und die Schilddrüsenfunktion eingeschätzt werden. Dabei gilt als oberer Grenzwert eine Dosisleistung von 3,5µSv/h in 2 Meter Abstand. Dies entspricht einer $^{131}I$ Restaktivität von 250MBq (Dietlein M et al. 2015). Der vollständige Wirkungseintritt der Radiojodtherapie erfolgt in der Regel nach drei bis sechs Monaten. Zuvor muss entsprechend häufig die Schilddrüsen spezifische Medikation beibehalten werden. In der Zeit der stetigen Änderung der Schilddrüsenfunktion ist eine baldige Nachsorgeuntersuchung auch zur Erfolgskontrolle von Nöten. Es obliegt dem behandelnden Arzt, den Zeitpunkt festzulegen. Die Leitlinien empfehlen eine Nachuntersuchung nach drei bis sechs Monaten, welche eine Messung der Schilddrüsenlaborparameter (TSH, $fT_3$, $fT_4$) und eine Schilddrüsen Sono- und Szintigraphie beinhalten sollte (Dietlein M et al. 2015).

# 2 Material und Methodik

## 2.1 Geräte und Software

**Tabelle 2: Geräte.**

Zur Datenerhebung in der Klinik für Nuklearmedizin am UKGM verwendete Geräte.

| Geräte | Modell | Firma |
|---|---|---|
| **Ultraschall** | Acuson S3000 | Siemens Medical Solutions, Carlifornia, US |
| **Gammakamera** | Collar Therapy Indicator, Nucline™ TH | Dilon Technologies, Virginia, US Mediso GmbH, Münster, Germany |
| **Strahlungsmessung auf Station** | identiFINDER-ultra device | International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria |
| **Radionuklidgenerator** | Ultra-Technekow FM | GE Healthcare, Braunschweig, Germany |

**Tabelle 3: Software.**

Zur Datenauswertung und Erstellen der Dissertation verwendete Software.

| Software | Firma |
|---|---|
| **MS Office Word 2007** | Microsoft Corporation, Redmond, USA |
| **MS Office Exel 2007** | Microsoft Corporation, Redmond, USA |
| **IBM SPSS Statistics** | International Business Machines Corporation, New York, USA |

## 2.2 Radiopharmaka

**Tabelle 4: Radiopharmaka.**

Zur Dosis Berechnung und Radioiodtherapie verwendete Radiopharmaka.

| Radiopharmaka | **Firma** |
|---|---|
| Natriumjodid ($^{131}$I) Diagnostikkapseln | GE Healthcare, Braunschweig, Germany |
| THERACAP131 | GE Healthcare, Braunschweig, Germany |
| Natrium($^{99m}$Tc)pertechnetat-Injektionslösung | GE Healthcare, Braunschweig, Germany |

## 2.3 Patienten

Die Patientenpopulation wurde initial mithilfe der Stationslogbücher der nuklearmedizinischen Station im UKGM Standort Marburg im Zeitraum vom 13.12.2001 bis zum 15.12.2016 über die Diagnose „multifokale-“ oder „disseminierte Autonomie“ definiert und zählte 651 Patienten. Der Zeitraum für Kontrolluntersuchungen erweiterte die Zeitspanne auf den 01.07.2017. Auf Grundlage der Stationslogbücher, den analogen sowie digitalen Patientenakten wurden die unten genannten Parameter erhoben. Durch fehlende Werte für die effektive Herddosis oder fehlenden Daten der Nachkontrollen, schrumpfte die Population auf 131 Patienten.

Nach Kollektion der Patientendaten wurden eine Einteilung nach Outcome und dem Erfolg der Therapie vorgenommen. Das Outcome beschreibt die Stoffwechsellage der Thyroidea sechs Monate nach Therapie. Definiert wurde diese nach dem TSH Spiegel und der Schilddrüsenmedikation, jeweils sechs Monate nach Therapieabschluss. Es ergaben sich daraus vier Kategorien mit folgenden Kriterien:

**1.** Hypothyreose: TSH > 5,6µU/ml ***oder*** L-Thyroxin Einnahme
**2.** Euthyreose: TSH zwischen 0,34-5,6µU/ml ***und keine*** Schilddrüsenmedikation
**3.** Hyperthyreose: TSH < 0,34µU/ml
**4.** Nicht auswertbar: TSH < 0,34µU/ml ***und*** Schilddrüsenmedikation

Der Therapieerfolg wurde aufgeteilt in:

**1.** Kein Erfolg: Outcome Kategorie **3**
**2.** Erfolg: Outcome Kategorie **1** und **2**
**3.** Nicht auswertbar: Outcome Kategorie **4**

## 2.4 Parameter

Als Einflussfaktoren auf den Erfolg der Radiojodtherapie in der Patientenpopulation wurden demographische Daten, Schilddrüsenspezifische Laborparameter, Werte aus der durchgeführten Dosimetrie und errechnete Werte ausgewählt. Folgende potentielle Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg wurden hierfür untersucht:

**Demographische Daten:** Geschlecht und
Alter

**Laborparameter:** TSH vor und 6 Monate nach Therapie,
fT3 vor und 6 Monate nach Therapie und
fT4 vor und 6 Monate nach Therapie

**Dosimetrie:** Schilddrüsenvolumen vor und nach Therapie,
Radiojod Uptake Test nach 24 Stunden (RIU 24)
Technetium thyreoidalerUptake (TcTU)
Applizierte $^{131}$I Aktivität in Megabecquerel (MBq)
Erreichte Herddosis in Gray (gy)

## 2.5 Dosimetrie

Bei der Radiojodtherapie ist die Berechnung der erfolgsversprechenden Dosis essenziell und wird als Dosimetrie bezeichnet. Zu den berechenbaren Faktoren zählen das Schilddrüsenvolumen, der Radiojod-Uptake und die biologische Halbwertszeit. Das Volumen wird standartmäßig durch eine planare Schilddrüsensonographie erfasst. Dabei werden Höhe, Breite und Länge des jeweiligen Schilddrüsenlappens gemessen und aufgrund der annähernd ellipsoiden Form mit dem Faktor 0,5 multipliziert (Hänscheid H et al. 2013, Stokkel M P M et al. 2010, Arastéh K et al. 2018):

**Formel 1: Schilddrüsenvolumen Berechnung**
*m: Schilddrüsenvolumen in (ml), H: Höhe (cm), B: Breite (cm), L: Länge (cm)*

$$m = H \times B \times L \times 0{,}5\ (cm)$$

Des Weiteren wird die prozentuale Iod Aufnahme kurz vor der Therapie unter möglichst ähnlichen Schilddrüsenfunktionsparametern gemessen. Daher ist es wichtig, die thyreostatische Medikation zwei bis drei Tage vor dem Test abzusetzen und auf andere jodhaltige Medikamente und Nahrungsmittel zu verzichten. Bei diesem Radiojod-Uptake Test (RIU) werden 3 MBq $^{131}I$ ($A_a$bolus) dem Patienten oral nach mindestens vierstündiger Nahrungskarenz verabreicht. Daraufhin wird in festgelegten Abständen, z.B. 4-6 h, 1-2 Tagen und 5-8 Tagen nach Applikation, die Strahlenintensität der Schilddrüse ($A_S$) mittels einer Messsonde mit Natrium-Iodid-Kristall gemessen. Während der Messung wird der Hals des Patienten in einem definierten Abstand von mindestens 25cm positioniert. Zur Auswertung des Uptakes wird ein Fenster bei 364,5keV gewählt. Messabweichungen werden durch den Einsatz eines Schilddrüsen-Phantoms sowie Absorptions- und Streukorrekturen reduziert. Besonders bei Messungen weniger als 24 Stunden nach der $A_a$bolus Applikation muss die Strahlung des Hintergrundes, also aus dem Blut des umliegenden Gewebes, berechnet und vom Uptake subtrahiert werden (Hänscheid H et al. 2013, Dietlein M et al. 2007). Wie es dazu kommt, dass nur noch ein kleiner Teil der zuvor applizierten Aktivität in die Schilddrüse gelangt, erläutert die folgende Abbildung:

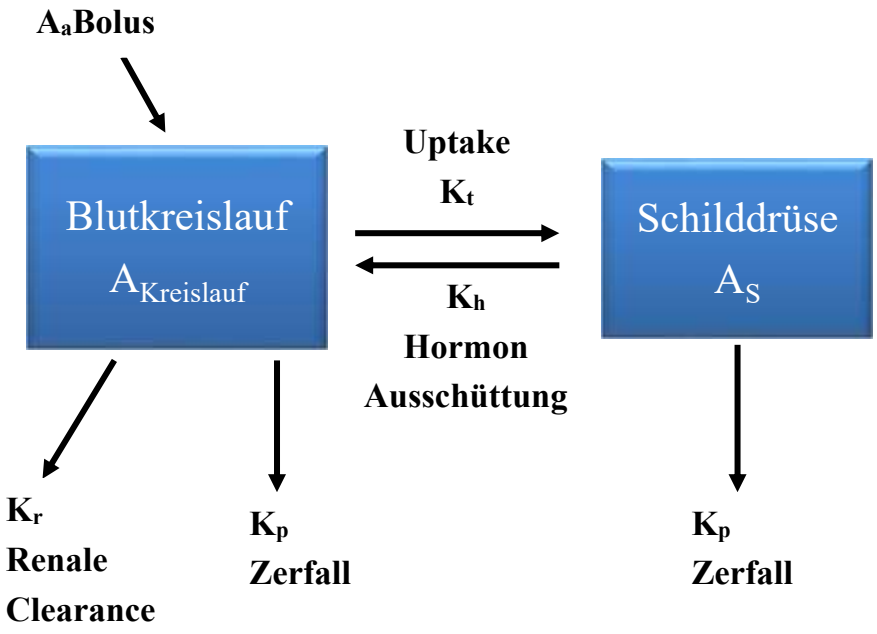



**Abbildung 2: $^{131}I$ Verstoffwechslung.**

Schematische Darstellung der $^{131}I$-Verstoffwechslung nach oraler Aufnahme im Rahmen des RUI-Tests. (modifiziert nach (Hänscheid H et al. 2013)). *$A_a$Bolus: Tabllete mit 3 MBq $^{131}I$, $A_{Kreislauf}$: Anteil des $A_a$ im Blutkreislauf, $K_t$: $^{131}I$ Aufnahme in die Schilddrüse, $A_s$: Anteil des $A_a$ in der Schilddrüse, $K_r$: renal ausgeschiedenes $^{131}I$, $K_p$: physikalisch zerfallenes $^{131}I$, $K_h$: aus der Schilddrüse ausgeschleustes $^{131}I$*

Beachtet werden neben der Jod Aufnahme in die Schilddrüse ($K_t$), die renale Clearance ($K_r$), der physikalische Zerfall ($K_p$) und die hormonelle Ausscheidung des $^{131}I$ aus der Schilddrüse ($K_h$). Der gastrointestinale Verlust von nicht resorbiertem $^{131}I$ nach oraler Aufnahme, die Umverteilung von $^{131}I$ außerhalb des Bluts in interstitielle Flüssigkeit und andere Zellen sowie die Wiederaufnahme in die Schilddrüse werden in dieser Abbildung nicht berücksichtigt (Hänscheid H et al., 2013).
Aufgrund der oben genannten Faktoren hat jeder Patient einen individuellen Verlauf der $^{131}I$ Uptake-Kurve. Die hohe Variabilität der Uptake-Kurve verdeutlicht die Relevanz der mehrzeitigen Uptake-Messungen und bildet eine weitere Quelle für die Ungenauigkeit der Dosimetrie. Um die effektive Halbwertszeit möglichst genau zu berechnen, sind mehrere Messungen nötig. Da der Aufwand jedoch hoch ist und der zeitliche Abstand der Messung mehrere Tage in Anspruch nimmt, ist es in der Praxis häufig gängig entweder eine Näherungsformel mit einer einmaligen Messung oder einen fixen Durchschnittswert zu verwenden. In der folgenden Patientenpopulation wurde eine durchschnittliche effektive Halbwertszeit von 6,4 Tagen verwendet (Hänscheid H et al., 2013, Anhang (a)).

Als weitere Messmethode zur Darstellung der Schilddrüsenaktivität gilt der 99m Technetium thyroidaler Uptake-Test (TcTU). Hierbei werden 37-74 MBq Natrium-99m Technetium-Pertechnetat (Natrium($^{99m}$Tc)pertechnetat), welches im Radionuklidgenerator hergestellt wird, intravenös verabreicht (Horn A et. Al. 1999). Genau wie $^{131}I$ wird $^{99m}$Tc in die Schilddrüse aufgenommen, jedoch nicht in Thyreoglobulinmoleküle eingebaut, sondern wieder ausgeschleust. 20 Minuten nach der Applikation wird die Strahlung über der Schilddrüse durch eine Gammakamera gemessen. Der Vorteil des Verfahrens liegt in der reinen Gammastrahlung von $^{99m}$Tc und damit in einer deutlich geringeren Strahlenbelastung als durch den Gamma- und Betastrahler $^{131}I$ (Horn A et. Al. 1999, Lehnert H 2014). Berechnet wird der TcTU mit folgender Formel:

**Formel 2: TcTU**

Berechnung der prozentualen $^{99m}$Tc Aufnahme in die Schilddrüse nach intra venöser Applikation von $^{99m}$Tc (Horn A et. Al. 1999, Lehnert H 2014)

$$TcTU\ (\%) = \frac{Z\ddot{a}hlrate\ \ddot{u}ber\ Schilddr\ddot{u}se\ (mSv) - Z\ddot{a}hlrate\ \ddot{u}ber\ Hintergrund\ (mSv) \cdot 100}{Z\ddot{a}hlrate\ injizierter\ Aktivit\ddot{a}t\ (mSv)}$$

Nach Ermittlung dieser Parameter wird zur Berechnung der zu applizierenden Aktivität die anzustrebende Herddosis festgelegt. Dabei gilt es den Patienten so wenig Strahlung wie möglich auszusetzen, um ihn möglichst vor Strahlenschäden im restlichen Organismus zu schützen und das Risiko einer posttherapeutischen Hypothyreose zu senken. Gleichzeitig ist eine ausreichende Schädigung des Schilddrüsengewebes erforderlich, damit die

hyperthyreote Stoffwechsellage beseitigt wird und sich kein Rezidiv entwickelt, woraufhin erneut bestrahlt werden müsste. Der Entscheidungskorridor für die multifokale und disseminierte Autonomie liegt zwischen 100 und 150 Gy (Dietlein M et al. 2015, Stokkel M P M et al. 2010).

Die zu applizierende Aktivität ($A_a$) wird in dieser Studie aufgrund des gewählten Messzeitpunktes mithilfe der Hänscheid-Bockisch-Formel berechnet (Dietlein M et al. 2015, Hänscheid H et al. 2013, Stokkel M P M et al. 2010, Marinelli L D 1954, Hammes J et al. 2018):

**Formel 3: Hänscheid-Bockisch-Formel**

Abgewandelte Aktivitätsberechnung zur Raiojodtherapie aus der Nuklearmedizin UKGM Marburg (Anhang a, Hänscheid H et al. 2013).*A: Aktivität [MBq], E: Energie, die pro Zerfall von $^{131}I$ im Zielgewebe abgelagert wird, HD: Herddosis [Gy], M: Zielmasse [g], HWZ: standardisierte Halbwertszeit [d], 0,714: Konstante, RIU: Radiojoduptake mit Einbezug der Messdauer t.*

$$A[MBq] = \frac{0{,}714}{E} \cdot \frac{MBq \cdot d \cdot \%}{g \cdot Gy} \cdot \frac{M[g] \cdot HD\ [Gy]}{RIU\ [t] \cdot 2^{\frac{t}{HWZ}} \cdot HWZ[d]}$$

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Patientenpopulation

Die Patientenpopulation dieser retrospektiven Arbeit besteht aus 131 Patienten und setzte sich aus 83 Frauen und 48 Männern zusammen. Das Durchschnittsalter beträgt 67 (41 min. /88 max.) Jahre. Das Spektrum der verabreichten Aktivität zur Radiojodtherapie liegt zwischen 286 und 2075 MBq. Weitere deskriptive Parameter sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 5: Deskriptive Statistik**

Deskriptive Auswertung der Patientendaten. *[1] = Messung vor Therapiebeginn, [2] = Messung 6 Monate nach Therapieende, SD: Schilddrüsenvolumen, TcTU: $^{99m}$Technetium-Thyroidealuptake, TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon, $fT_3$: freies Tryjodthyronin, $fT_4$: freies Thyroxin, Aktivität: Applizierte $^{131}$I Aktivität, HD: erreichte Herddosis, RIU Tage: Abstand des RIU vor Therapie in Tagen, RIU 24: Radiojoduptake Messung nach 24 Stunden, MBq/g: MBq pro Gramm Schilddrüse*

| | Mittelwert | Min. | Max. | Stabw. |
|---|---|---|---|---|
| Alter | 67 | 41 | 88 | 10,93 |
| SD[1] ml | 46 | 11,9 | 119 | 22,9 |
| SD[2] ml | 29,4 | 4,2 | 82,3 | 16,6 |
| TcTU[1] % | 2,6 | 0,5 | 14,6 | 2,6 |
| TcTU[2] % | 1,3 | 0,1 | 7 | 0,8 |
| TSH[1] µU/ml | 0,3 | 0,0 | 2,6 | 0,5 |
| TSH[2] µU/ml | 2,2 | 0,0 | 13 | 2,5 |
| $fT_3$[1] pg/ml | 5,4 | 3,7 | 11 | 1 |
| $fT_3$[2] pg/ml | 4,6 | 3,2 | 6,3 | 0,6 |
| $fT_4$[1] pg/ml | 14,7 | 6,5 | 37 | 5,1 |
| $fT_4$[2] pg/ml | 10,9 | 2,4 | 24 | 2,8 |
| Aktivität MBq | 1219,6 | 286 | 2075 | 448,9 |
| HD Gray | 351,4 | 56,3 | 1120 | 208,2 |
| RIU Tage | 24 | 1 | 136 | 18,6 |
| RUI 24 % | 24,6 | 5,2 | 60 | 10,9 |
| MBq/g | 33 | 4,5 | 121 | 20,7 |

Aus den erhobenen Patientendaten wurden nach den oben genannten Kriterien das Outcome und der Therapieerfolg berechnet. Hieraus ergaben sich die in Tabelle 6 und 7 aufgeführten Verteilungen in absoluten Zahlen und Prozent.

**Tabelle 6: Verteilung Outcome**

| | Hypothyrose | | Euthyreose | | Hyperthyreose | | nicht auswertbar | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | total | Prozent | total | Prozent | total | Prozent | total | Prozent |
| Outcome | 27 | 20,6 | 95 | 72,5 | 8 | 6,1 | 1 | 0,8 |

**Tabelle 7: Verteilung Therapieerfolg**

| | kein Erfolg | | Erfolg | | nicht auswertbar | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | total | Prozent | total | Prozent | total | Prozent |
| Therapieerfolg | 8 | 6,1 | 122 | 93,1 | 1 | 0,8 |

Aus beiden Tabellen lässt sich ein Therapieerfolg von über 93% ablesen, der 6 Monate nach Therapie zu 22,1% eine hypothyreote und zu 77,9% eine euthyreote Stoffwechsellage aufweist. Bei 6,1% der Therapien wird ein Misserfolg verzeichnet und 0,8% sind aufgrund von bestehender Schilddrüsenmedikation und supprimiertem TSH-Wert 6 Monate nach Therapie nicht auswertbar.

## 3.2 Determinanten von Outcome und Erfolg

Der Zusammenhang zwischen den erhobenen Parametern, dem Erfolg und dem Outcome der Radiojodtherapie wurde anschließend untersucht. Dazu wurde zunächst mit dem nichtparametrischen Test nach Mann-Whitney-U, eine univariate Analyse mit der Variable Erfolg 1 und 2, durchgeführt. Es konnte jedoch keine signifikante Einflussgröße auf den Erfolg oder Misserfolg gefunden werden, wie in Tabelle 8 zu erkennen ist:

**Tabelle 8: Mann-Whitney-U-Test (Variable: Erfolg 1 und 2)**

| | Mann-Whitney-U | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) |
|---|---|---|
| Thyroidea Größe in ml | 337,5 | 0,145 |
| Alter | 351,5 | 0,186 |
| Geschlecht | 355,0 | 0,123 |
| TSH vor Therapie | 425,5 | 0,544 |
| fT3 vor Therapie | 437,5 | 0,624 |
| fT4 vor Therapie | 313,5 | 0,090 |
| TcTU vor Therapie | 244,5 | 0,448 |
| erreichte Dosis in Gray | 397,0 | 0,378 |
| Uptake im Radiojod- Test | 408,5 | 0,482 |
| Verabreichte $^{131}$I-Aktivität in MBq | 468,0 | 0,846 |

Demnach führt ein größeres Schilddrüsenvolumen vor der Therapie tendenziell zu einem Misserfolg (p=0,145). Dies trifft ebenso auf ein fortgeschrittenes Patientenalter (p=0,186) und erhöhtem $fT_4$[1] ($fT_4$-Wert vor Therapie) (p=0,09) zu. Des Weiteren besteht die Tendenz, dass Männer eher eine hyperthyreote Stoffwechsellage erzielen als Frauen (p=0,123). Es ist jedoch keiner dieser Variablen ein signifikanter Determinant für den Therapieerfolg. Hervorzuheben ist dabei die erreichte Herddosis, welche auch keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg hat.

Basierend auf diesen Ergebnissen führte man mit dem nichtparametrischen Test nach Kruskal-Wallis eine multivariate Analyse mit den Variablen Outcome 1 bis 3 durch. Hierbei errechnete sich eine signifikante Abhängigkeit des Outcomes von der applizierten $^{131}$I-Aktivität (p=0,028) und dem $fT_4$[1] (p=0,026) bei einem α-Fehler von 5%. Im paarweisen Vergleich zwischen Outcome 1 und 2 stellte sich eine Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur von p=0,023 bei der applizierten $^{131}$I-Aktivität und p=0,109 beim $fT_4$[1] ein.

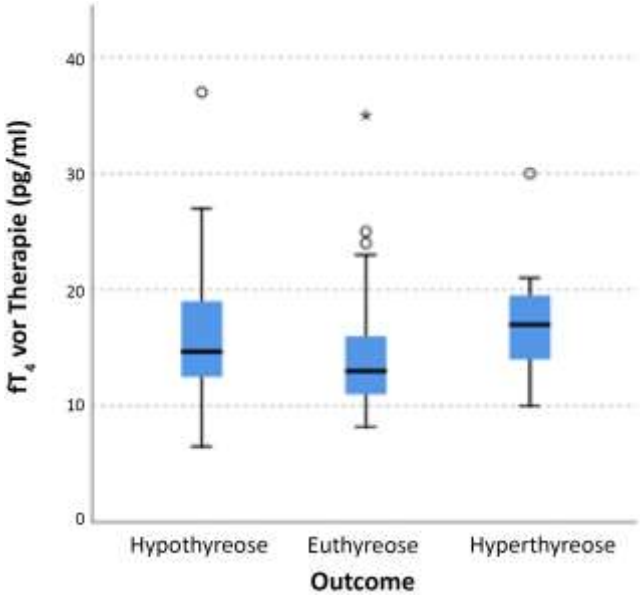



**Abbildung 3: Kruskal-Wallis-Test Outcome 1-3; $fT_4$[1].**

Boxplot mit beidseitigem Whisker, welcher maximal den 1,5-Fachen Interquartilsabstand (IQR) besitzt, Ausreißer als Kreise mit maximal 3-Fachem IQR und Ausreißer als Sterne mit minimal 3-Fachem IQR.

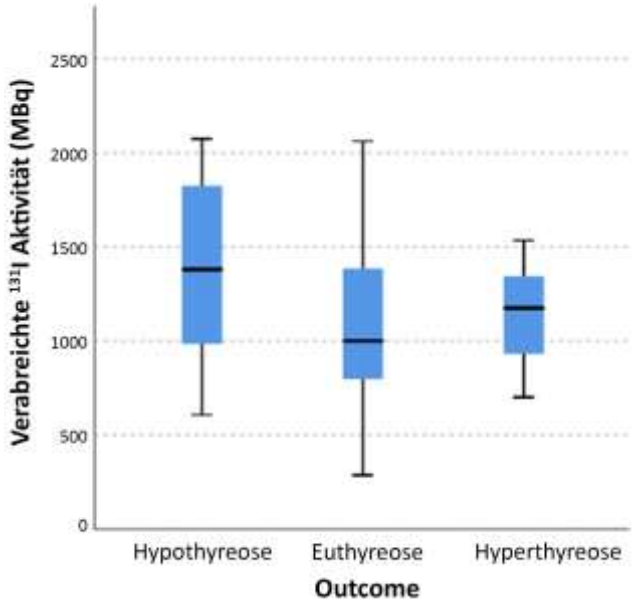



**Abbildung 4: Kruskal-Wallis-Test Outcome 1-3; $^{131}$I-Aktivität.**

Boxplot mit beidseitigem Whisker, welcher maximal den 1,5-Fachen Interquartilsabstand (IQR) besitzt, Ausreißer als Kreise mit maximal 3-Fachem IQR und Ausreißer als Sterne mit minimal 3-Fachem IQR.

Es besteht somit ein Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose und einer höheren applizierten $^{131}$I-Aktivität. Nach Bonferroni-Korrektur besteht die Tendenz, dass ein niedrigerer $fT_4$[1] das Outcome Richtung Euthyreose beeinflusst. Um die Beeinflussung dieser Variablen voneinander zu untersuchen, wurde eine multivariate Analyse mithilfe der logistischen Regression für Outcome 1 und 2 durchgeführt (Tabelle 9). In der vorwärts Schrittweise (Likelihood-Quotient) errechneten sich der P-Wert 0,003 für die applizierte Aktivität und p=0,015 für den $fT_4$[1]. Diese Ergebnisse bestärken die Aussagen aus dem Kruskall-Wallis-Test. Im Mann-Whitney-U-Test mit den Variablen Outcome 2 und 3 (Tabelle 10) konnte zudem bewiesen werden, dass ein niedrigerer $fT_4$[1] auch die Wahrscheinlichkeit für eine Hyperthyreose senkt.

**Tabelle 9: logistische Regression (Variable: Outcome 1 und 2)**

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Verabreichte $^{131}$I-Aktivität in MBq

b. In Schritt 2 eingegebene Variablen: $fT^4$ vor Therapie

| Variablen in der Gleichung | | Regressions-koeffizient B | Standartfehler | Signifikanz |
|---|---|---|---|---|
| Schritt 1[a] | Verabreichte $^{131}$I-Aktivität in MBq | -0,001 | 0,000 | 0,005 |
| | Konstante | 2,925 | 0,679 | 0,000 |
| Schritt 2[b] | fT4 vor Therapie | -0,106 | 0,044 | 0,015 |
| | Verabreichte $^{131}$I-Aktivität in MBq | -0,002 | 0,001 | 0,003 |
| | Konstante | 4,726 | 1,068 | 0,000 |

**Tabelle 10: Mann-Whitney-U-Test (Variable: Outcome 2 und 3)**

| | Mann-Whitney-U | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) |
|---|---|---|
| Thyroidea Größe in ml | 252 | 0,115 |
| Alter | 278,5 | 0,211 |
| MBq pro Gramm | 304 | 0,349 |
| TSH vor Therapie | 336 | 0,587 |
| fT3 vor Therapie | 348 | 0,693 |
| fT4 vor Therapie | 219,5 | 0,047 |
| TcTU vor Therapie | 181,5 | 0,433 |
| Erreichte Dosis in Gray | 286,5 | 0,249 |
| Uptake im Radiojod Test | 340 | 0,687 |
| Verabr. $^{131}$I Aktivität in MBq | 328 | 0,522 |

Im Kruskall-Wallis-Test wies das Outcome mit dem Radiojoduptake-Test (p=0,115), der erreichten Herddosis (p=0,201) und der Aktivität pro Gramm Schilddrüsengewebe (p=0,113) eine tendenzielle Abhängigkeit auf.

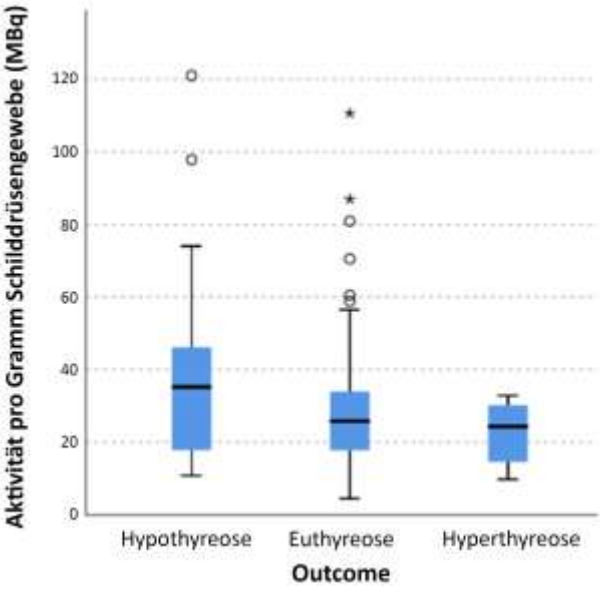



**Abbildung 5: Kruskal-Wallis-Test Outcome 1-3; MBq pro Gramm SD**

Boxplot mit beidseitigem Whisker, welcher maximal den 1,5-Fachen Interquartilsabstand (IQR) besitzt, Ausreißer als Kreise mit maximal 3-Fachem IQR und Ausreißer als Sterne mit minimal 3-Fachem IQR.

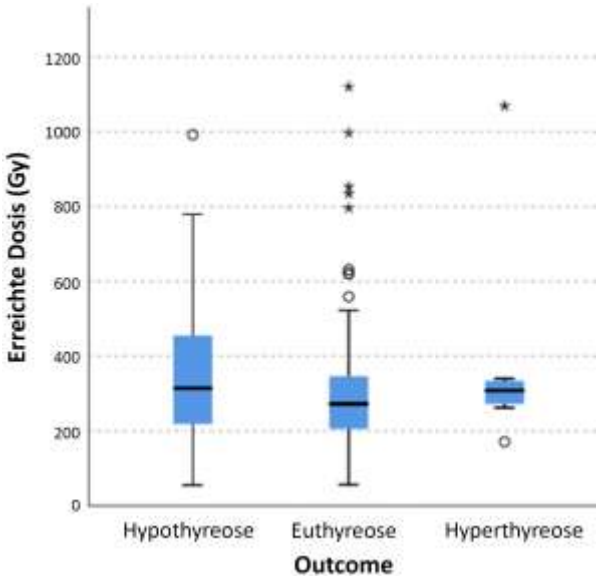



**Abbildung 6: Kruskal-Wallis-Test Outcome 1-3; Erreichte Dosis in Grey**

Boxplot mit beidseitigem Whisker, welcher maximal den 1,5-Fachen Interquartilsabstand (IQR) besitzt, Ausreißer als Kreise mit maximal 3-Fachem IQR und Ausreißer als Sterne mit minimal 3-Fachem IQR.

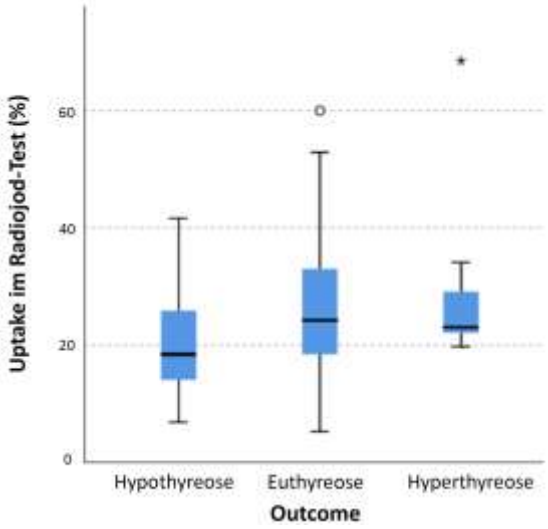



**Abbildung 7: Kruskal-Wallis-Test Outcome 1-3; Uptake im Radiojod-Test in Prozent**

Boxplot mit beidseitigem Whisker, welcher maximal den 1,5-Fachen Interquartilsabstand (IQR) besitzt, Ausreißer als Kreise mit maximal 3-Fachem IQR und Ausreißer als Sterne mit minimal 3-Fachem IQR.

Um speziell den Einfluss der Variablen auf die Ausbildung einer Hypothyreose nach Therapie zu errechnen, wurde der Mann-Whitney-U-Test mit den zwei unabhängigen Variablen Outcome 1 und 2 durchgeführt. Die Ergebnisse (p=0,053) weisen auf einen Zusammenhang zwischen einem kleinen Radiojoduptake vor Therapie und einer Hypothyreose nach Therapie hin. Des Weiteren verstärkten sich die Tendenzen, dass sich bei höherer Herddosis (p=0,128) und höherer Aktivität pro Gramm Schilddrüsengewebe (p=0,084) eher eine Hypothyreose einstellt (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Mann-Whitney-U-Test (Variable: Outcome 1 und 2).**

| | Mann-Whitney-U | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) |
|---|---|---|
| Thyroidea Größe in ml | 1219,5 | 0,689 |
| Alter | 1149,5 | 0,412 |
| MBq pro Gramm | 1002 | 0,084 |
| TSH vor Therapie | 1228,5 | 0,738 |
| fT3 vor Therapie | 1185,5 | 0,549 |
| fT4 vor Therapie | 946,5 | 0,038 |
| TcTU vor Therapie | 904 | 0,790 |
| erreichte Dosis in Gray | 1036 | 0,128 |
| Uptake im Radiojod Test | 947 | 0,053 |
| Verabr. $^{131}$I Aktivität in MBq | 859 | 0,009 |

# 4 Diskussion

## 4.1 Patientenpopulation

In dieser retrospektiven Studie zur Ermittlung der Determinanten des Therapieerfolgs bei multifokaler und disseminierter Autonomie wurden 131 Patienten der nuklearmedizinischen Station des Uniklinikums Marburg eingeschlossen. Dabei korrelieren Geschlechterverteilung (83f/48m) und Durchschnittsalter (67 Jahre) mit denen in der Literatur (Schiavo M et al. 2015, Lewis A et al. 2013). Auch die Tendenz, dass bei Männern wahrscheinlicher eine hyperthyreote Stoffwechsellage bestehen bleibt als bei Frauen und ein höheres Lebensalter die Erfolgschancen senken, wurde bereits von Allahabadia et al. 2001 beschrieben. Diese Tendenzen konnten jedoch nicht durch eine logistische Regression verstärkt werden. In wieweit sich das Alter und Geschlecht auf den Erfolg der Radiojodtherapie durch eventuell relevante Iod-Stoffwechselveränderungen auswirken, bleibt offen und bedarf weiterer gezielter Untersuchungen.

## 4.2 Determinanten von Outcome und Erfolg

Der TSH-Spiegel und die schilddrüsenspezifische Medikation, jeweils zum Zeitpunkt sechs Monate nach Therapie, wurden als Erfolgskriterien herangezogen. Die resultierende Erfolgsquote von über 93% ist mit anderen Studien vergleichbar (Moser E et al. 1988, Moser E 1992, Guhlmann C A et al. 1995). Der Anteil an Hypothyreosen liegt nach Therapie mit 20,6%, für den Messzeitpunkt 6 Monate nach Therapie, überdurchschnittlich hoch. Es zeigt sich jedoch in anderen Studien, dass der Anteil an Hypothyreosen nach Therapie jährlich um 2-3 % steigt, besonders bei Patienten, die mit einer geringeren $^{131}$I-Aktivität behandelt wurden (Allahabadia et al. 2001, Beslic N et al. 2017). Da in dieser Studie die mittlere verabreichte Aktivität deutlich über dem Durchschnitt derer lag, die einen geringeren Hypothyreoseanteil hatten, ist zu erwarten, dass der Großteil der zukünftig hypothyreoten Patienten bereits zum Messzeitpunkt 6 Monate nach Therapie hypothyreot waren und daher weniger in den Folgejahren hinzukommen werden. Dies könnte den Anteil der bei euthyreoten Patienten notwendigen langfristigen Follow Up-Untersuchungen reduzieren. Um dies validieren zu können, müssten weitere Folgeuntersuchungen durchgeführt und analysiert werden. Die Beurteilung einer hypothyreoten Stoffwechsellage allein über den TSH-Spiegel, wird jedoch derzeit kritisch diskutiert. Ein sehr niedriger TSH-Spiegel gilt als hoch spezifisch für die Erkennung einer Hyperthyreose, einen klar definierten oberen Grenzwert des TSH-Spiegels zur Diagnostizierung einer Hypothyreose scheint es aber nicht zugeben (Wartofsky L et al. 2005, Surks M I et al. 2005, Jonklaas J et al. 2014). Als weiteres Kriterium des Outcomes wurde daher die Schilddrüsen-spezifische Medikation 6 Monate

nach Therapie untersucht. Die Einnahme von L-Thyroxin galt hierbei als Kriterium für eine hypothyreote Stoffwechsellage. Durch diese strengere Klassifikation erhöhte sich der Anteil an Hypothyreosen, gewährleistet aber gleichzeitig eine über den TSH-Spiegel hinausgehende Einschätzung der Stoffwechsellage, die von einem Facharzt beurteilt wurde. Diese strengere Einteilung könnte somit ein weiterer Grund für den vergleichsweise überdurchschnittlichen Anteil an Hypothyreosen sein.

Einen Einfluss auf den Therapieerfolg scheint auch der $fT_4$[1] zu besitzen. Neben dem TSH-Spiegel beschreibt er die Sättigung an Schilddrüsenhormonen und indirekt die Stoffwechsellage der Schilddrüse. In der logistischen Regression stellte sich der $fT_4$[1] als unabhängige Variable heraus. Ein hoher $fT_4$[1] führte dabei öfter zu einem hyperthyreoten Outcome (p=0,015). Derselbe Einfluss des $fT_4$[1] durch eine deutliche hyperthyreote Stoffwechsellage vor Therapie wird auch von Franklyn J A et al. 1995 beschrieben. Der Nachweis für einen negativen Einfluss der hyperthyreoten Stoffwechsellage auf den Erfolg der Radiojodtherapie, sei es durch mögliche Hemmung der $^{131}$I Aufnahme in die Schilddrüse oder eine Veränderung der RIU Kurve die zu einer Beeinflussung der Dosimetrie führt, bedingt eine bessere Stoffwechseleinstellung der Schilddrüse vor Therapie. Es ist jedoch zu bedenken, dass sich auch thyreostatische Medikamente negativ auf den Therapieerfolg auswirken können (Allahabadia et al. 2001, Imseis R E et al. 1998, Franklyn J A et al. 1995). Diese umfassende Therapievorbereitung fordert intensive Patientenbetreuung und wird im klinischen Alltag häufig an seine Grenzen stoßen.

## 4.3 Dosimetrie

Die Dosimetrie ist die Berechnung der benötigten $^{131}$I-Aktivität zur erfolgreichen Behandlung der Hyperthyreose. Lange Zeit wurden Patienten mit einer für die jeweilige Diagnose fixen $^{131}$I-Aktivität behandelt. Noch heute wird diskutiert, ob eine errechnete $^{131}$I-Aktivität der standardisierten Applikation überlegen ist (Krohn T et al. 2014, Strigari L et al. 2008). In dieser Studie wurde für jede Radiojodtherapie die $^{131}$I-Aktivität berechnet.

Die Berechnung der autonomen Areale in der Schilddrüse, die das Zielvolumen der Behandlung darstellen, wird standardmäßig mithilfe der zweidimensionalen (planaren)-Sonographie durchgeführt, da diese überall verfügbar und kostengünstig ist. Dieses Verfahren birgt jedoch relevante Ungenauigkeiten der Messwerte durch niedrige Retest- und Interrater-Reliabilität. Durch entsprechende Schulung und Leitlinien für die Schilddrüsensonographie können diese zwar optimiert werden, eine zu berücksichtigende Ungenauigkeit bleibt dennoch bestehen (Andermann P et al. 2007, Lee S J et al. 2014, Park C S et al. 2010). Zudem können bei der multifokalen und insbesondere bei der

disseminierten Schilddrüsenautonomie, die autonomen Areale nicht scharf abgegrenzt werden, sodass als Annäherungsformel 50 Prozent des Schilddrüsenvolumens als Zielmasse berechnet wird (Dietlein M et al. 2015, Hänscheid H et al. 2013, Stokkel M P M et al. 2010, Arasteh K et al. 2018, Piper W 2007), was zu einer weiteren Ungenauigkeit führt (Hänscheid H et al. 2013). Alternativ zur zweidimensionalen-Sonographie stehen Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) in Kombination mit einer $^{124}$I Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder einer Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) zur Verfügung. Bis jetzt werden diese Verfahren hauptsächlich in der Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen verwendet, allerdings mit vielversprechendem Einfluss auf die Genauigkeit der Dosimetrie (Jentzen W 2015, Foster B et al. 2014). Der Einsatz dieser Messgeräte in der Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen würde allerdings weitere Kosten verursachen und ist nicht flächendeckend wie die Sonographie verfügbar.
Neben der Relevanz für die Dosimetrie scheint das Schilddrüsenvolumen auch einen Einfluss auf den Therapieerfolg zu haben. In einigen Studien mit Morbus Basedow Patienten konnte eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen bei besonders großem Schilddrüsenvolumen festgestellt werden (Foster B et al. 2014, Hänscheid H et al. 2013). Auch in dieser Studie konnte eine Tendenz für den Zusammenhang von erhöhter Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen bei größerem Schilddrüsenvolumen festgestellt werden.

Der RIU ist ein entscheidender Parameter zur Berechnung der $^{131}$I-Aktivität (Marinelli L D 1954, Hammes J et al. 2018, Hänscheid H et al. 2015). Die ermittelten Daten sind jedoch Zeit- und Individuum-abhängig. Die Kurve der Uptake-Werte pro Zeit ist von der Verstoffwechslungsrate abhängig, welche inter- und intraindividuell unterschiedlich ist. In dieser Studie wurde festgestellt, dass Patienten mit einem niedrigeren RIU eher hypothyreot werden. Da der RIU in der Marinelli-Formel antiproportional zur berechneten $^{131}$I-Aktivität ist, resultiert daraus, dass ein niedrigerer RIU die Menge der verabreichten $^{131}$I-Aktivität erhöht. Dies führt wiederum zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, eine Hypothyreose zu entwickeln. Inwiefern der RIU-Test valider werden könnte, wird gegenwärtig diskutiert (Hänscheid H et al. 2015, Amato E et al. 2016, Horn-Lodewyk J 2019). Einen Einfluss auf den RIU haben bewiesenermaßen Schilddrüsenspezifische Medikamente (SDM) und Iod, wobei der Einfluss von Propylthiouracil am deutlichsten zu sein scheint (Allahabadia et al. 2001, Imseis R E et al. 1998, Franklyn J A et al. 1995). Durch das Absetzen der SDM mindestens drei Tage vor dem RIU-Test, können diese Einflüsse minimiert werden (Hänscheid H et al. 2015). Aufgrund der interindividuell unterschiedlichen Kurvenverläufe bewiesen Horn-Lodewiky J 2019, dass zumindest bei Morbus Basedow eine Messung nach

24 Stunden erfolgsversprechender ist als nach 6 Stunden. Amato E et al. konnte 2016 jedoch nachweisen, dass Messungen nach 3 oder 6, 24 und 168 Stunden zusammen eine erfolgreichere Dosimetrie erlauben, als nur frühzeitige (<48h) oder späte (168h) Uptake-Messungen allein. Die Zeitpunkte und die Anzahl dieser Messungen sollte demnach überdacht und ein Kompromiss zwischen Kosten und Nutzen erarbeitet werden.

Ein weiterer wichtiger Parameter in der Dosimetrie scheint der Richtwert der Herddosis zu sein (Hänscheid H et al. 2013). In dieser Studie konnte eine Tendenz für eine höhere Herddosis bei hypothyreotem Outcome festgestellt werden. Andere Studien untersuchten neben der Herddosis auch die Dosisleistung, welche eine noch deutlichere Relevanz zu haben scheint (Hänscheid H et al. 2015, Panganiban R A et al. 2013). Ein Erklärungsansatz ist, dass mit dem Einbezug der Zeit als weitere Determinante die Reparaturmechanismen der Thyreozyten, je nach dem über welchen Zeitraum eine fixe Dosis aufgenommen wird, besser oder schlechter das zerstörte Gewebe reparieren können. Für Patienten mit Morbus Basedow wurden daher bereits die biologisch toxischen Schwellenwerte für $^{131}$I errechnet (Dale R G 1996). Ob diese Werte auf die multifokale und disseminierte Autonomie übertragbar sind, muss weiterführend erforscht werden. Die Dosimetrie könnte mit Einbezug dieser Werte verbessert werden.

Die Dosimetrie als Feineinstellung zum Erreichen einer langfristigen Euthyreose nach Radiojodtherapie gilt wie oben genannt, als ein vorrangiges Ziel der zukünftigen Forschung. Ein vielversprechender Optimierungsbereich ist die Zielvolumen-Berechnung durch moderne 3D Messtechniken. Die weiterhin kontroverse Diskussion zur berechneten bzw. empirisch ermittelten Herddosis als Erfolgsmarker spiegelt sich auch in dieser Studie durch die fehlende Signifikanz als Determinante des Therapieerfolgs wieder. Nach zahlreichen Studien mit gegensätzlichen Ergebnissen sollte nicht erneut die Herddosis, sondern auch die erreichte Dosisleistung als Determinante untersucht werden, von der es für die Radiojodtherapie noch vergleichsweise wenige Daten gibt. In diesem Zusammenhang erscheint die Erforschung eines biologisch-toxischen Schwellenwerts der Dosisleistung für die multifokale und disseminierte Autonomie gewinnbringend. Durch diese erweiterte Dosimetrie könnte es möglich sein, noch genauere Zieldosen zu berechnen, die den Anteil an langfristig euthyreoten Patienten erhöhen.

# 5 Schlussfolgerung

Die Radiojodtherapie stellt seit den 50er Jahren eine erfolgsversprechende Therapieoption der multifokalen und disseminierten Schilddrüsenautonomie dar. In dieser Studie wurden Determinanten zur Verbesserung des Therapieoutcomes untersucht. Dabei wurden die prä- und posttherapeutischen Parameter von 131 Patienten aus den letzten 10 Jahren analysiert.

Im Rahmen dieser Studie konnte ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten prätherapeutischen $fT_4$ Wert und einem hyperthyreotem Outcome nachgewiesen werden, welcher die Relevanz der prätherapeutischen euthyreoten Stoffwechsellange für den Therapieerfolg unterstreicht. Eine optimale Einstellung der endokrinen Funktion der Schilddrüse vor der Therapie ist folglich eine wichtige Determinante des Therapieerfolgs. Zudem konnte im Rahmen dieser Arbeit bestätigt werden, dass eine niedrige verabreichte $^{131}I$ Aktivität wahrscheinlicher zu einem hyperthyreoten Outcome führt. Zuletzt besteht eine Korrelation zwischen einem niedrigen RIU und einem hypothyreoten Outcome. Somit sollte die zu verabreichende $^{131}I$ Dosis auf Grundlage des berechneten RIU in Frage gestellt und die Anzahl der Messungen sowie deren Zeitpunkt nach verabreichtem $^{131}I$ Bolus zur verbesserten Aussagekraft des RIU weiter erforscht werden. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich die Relevanz der prätherapeutischen Stoffwechseleinstellung hervorheben, da diese direkt den RIU beeinflusst.

Diese Studie weist die endokrine Funktion der Schilddrüse vor einer Radiojodtherapie als Determinante für dessen Therapieerfolg nach. Entsprechend könnte das Outcome der Radiojodtherapie in Zukunft durch eine Optimierung dieser Determinante verbessert werden.

# 6 Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Radiojodtherapie ist seit den 50er Jahren eine etablierte Behandlungsoption von benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. Dabei sind noch nicht alle Faktoren, die Einfluss auf den Erfolg und das Outcome dieser Therapiemaßnahme nehmen, geklärt. Ziel dieser Arbeit ist es, bei Patienten mit multifokaler und disseminierter Autonomie der Schilddrüse, die zugrundeliegenden Determinanten für Erfolg und Outcome zu identifizieren und zu beschreiben.

**Material/Methoden:** Es wurden Daten von 131 konsekutiven Patienten, welche von 2001 bis 2016 aufgrund einer multifokalen oder disseminierten Autonomie in der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Marburg behandelt wurden, erhoben. Dabei wurden vor Therapie Geschlecht, Patientenalter, Schilddrüsenvolumen, aktuelle Schilddrüsenmedikation, Schilddrüsenhormon $fT_3$, $fT_4$ und TSH, Messwerte des Radiojod Aufnahme Tests nach 24 Stunden, des Technetium Aufnahme Tests nach 20 Minuten, die verabreichte $^{131}$I-Aktivität und erreichte Herddosis erhoben. Sechs Monate nach Therapie wurden erneut o. g. Schilddrüsenhormone, -medikamente, -volumen und Messwerte des Technetium Aufnahme Tests gemessen und dokumentiert. Es erfolgte eine Klassifizierung nach Outcome (Hypo-, Eu- und Hyperthyreose), wobei Hypo- und Euthyreose als Therapieerfolg gewertet wurden. Die Einflussfaktoren auf Outcome und Erfolg wurden mithilfe des Kruskall-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test und der logistischen Regression analysiert.

**Ergebnisse:** Die Patienten erhielten, nach Berechnung der Aktivität durch die Hänscheid-Bockisch Formel, 286 bis 2075 Megabecquerel mit einer mittleren Herddosis von 351,37 Gray. Es wurden 93,13% der Therapien erfolgreich abgeschlossen, davon 22,13% mit hypothyreotem Outcome. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten prätherapeutischen $fT_4$ Wert und einem hyperthyreotem Outcome nachgewiesen werden. Zudem konnte im Rahmen dieser Arbeit bestätigt werden, dass eine niedrige verabreichte $^{131}$I-Aktivität häufiger zu einem hyperthyreoten Outcome führt. Zuletzt besteht eine Korrelation zwischen einem niedrigen RIU und einem hypothyreoten Outcome.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse unterstreichen die Relevanz der prätherapeutischen euthyreoten Stoffwechsellage für den Therapieerfolg. Eine optimale Einstellung der endokrinen Funktion der Schilddrüse vor der Therapie ist folglich eine wichtige Determinante des Therapieerfolgs. Weiterführend sollte die zu verabreichende $^{131}$I-Dosis auf Grundlage des berechneten RIU in Frage gestellt und die Anzahl der Messungen sowie deren

Zeitpunkt, nach verabreichtem $^{131}$I-Bolus, zur verbesserten Aussagekraft des RIU weiter erforscht werden. Anhand dieser Ergebnisse ist die Relevanz der prätherapeutischen Stoffwechseleinstellung, als direkter Einflussfaktor auf den RIU, hervorzuheben.

Diese Studie weist die endokrine Funktion der Schilddrüse vor einer Radiojodtherapie als Determinante für dessen Therapieerfolg nach. Entsprechend könnte das Outcome der Radiojodtherapie in Zukunft durch eine Optimierung dieser Determinante verbessert werden.

# 7 Summary

**Introduction:** Radioiodine therapy is an established treatment option for benign thyroid diseases since the 1950s. However, not all factors influencing the success and outcome of this therapeutic measure have been clarified, yet. The aim of this study was to identify and describe the underlying determinants of success and outcome in patients with multifocal and disseminated autonomy.

**Material/Methods:** Data from 131 consecutive patients treated in the Clinic for Nuclear Medicine at the University Hospital Marburg were collected from 2001 to 2016 due to multifocal or disseminated autonomy. Before therapy, gender, patient age, thyroid volume, current thyroidmedication, thyroid hormone $fT_3$, $fT_4$ and TSH, values of the radioiodine uptake test after 24 hours, of the technetium uptake test after 20 minutes, the administered $^{131}I$ activity and achieved focal dose were recorded. Six months after therapy, the abovementioned thyroid hormones, drugs, thyroid volume and measured values of the technetium uptake test were measured and documented again. A classification according to the therapeutic outcome (hypo-, eu- and hyperthyroidism) was performed, whereby hypo- and euthyroidism were evaluated as therapy success. The factors influencing outcome and success were analyzed by using the Kruskall-Wallis-test, Mann-Whitney-U-test and logistic regression.

**Results:** Patients received, after calculation of activity by the Hänscheid-Bockisch formula, 286 to 2075 megabecquerel with an averagelesion dose of 351.37 Gray. Of the therapies were 93.13% successfully completed, thereof 22.13% with hypothyroid outcome. An association between increased pretherapeutic $fT_4$ levels and hypothyroid outcome was demonstrated. In addition, this study confirmed that low 131I activity is more related to lead to a hyperthyroid outcome. Finally, there is a correlation between a low RIU and a hypothyroid outcome.

**Conclusion:** The results underline the relevance of the pre-therapeutic euthyroid metabolism for the success of therapy. An optimal adjustment of the endocrine function of the thyroid gland prior to therapy is therefore an important determinant of therapeutic success. In addition, the $^{131}I$ dose to be administered should be questioned on the basis of the calculated RIU and the number of measurements and their timing after the administered $^{131}I$ bolus should be further investigated to improve the informative value of the RIU. On the basis of these results, the relevance of the pre-therapeutic metabolic adjustment as a direct influencing factor on the RIU should be emphasized.

Summary

This study demonstrates the endocrine function of the thyroid gland prior to radioiodine therapy as a determinant for its therapeutic success. Accordingly, the outcome of radioiodine therapy could be improved in the future by optimizing this determinant.

# 8 Literaturverzeichnis


- Allahabadia A, Daykin J, Sheppard M C, Gough S C, Franklyn J A. Radioiodinetreatment of hyperthyroidism-prognosticfactors for outcome. J Clin Endocrinol Metab. 08/2001

- Amato E, Campennì A, Leotta S, Ruggeri R M, Baldari S, Treatment of hyperthyroidism with radioiodine targeted activity: A comparison between two dosimetric methods. Phys Med. 06/2016

- Andermann P, Schlögl S, Mäder U, Luster M, Lassmann M, Reiners C. Nuklearmedizin. Intra- and interobserver variability of thyroid volume measurements in healthy adults by 2D versus 3D ultrasound. 2007, 1-7.

- Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T T, Duale Reihe, Innere Medizin, Thieme, 4. Auflage, 2018, S.761-783

- Balletshofer B, Claussen C, Häring H, Endokrinologie und Diabetes, Thieme 2009, S. 59-69

- Becker D V, Sawin C T. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. Semin Nucl Med. 07/1996

- Beslic N, Licina S, Sadija A, Milardovic R. Incidence of Hypothyreoidism after Radioactive Iodine-I131 Treatment in Dependance of Hyperthyreoidism Etiology and Therapy Dose. Med Arch. 08/2017

- Dale R G, Dose-rateeffects in targeted radiotherapy. Phys Med Biol. 10/1996

- Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Lassmann M, Leisner B, Reiners C, Schicha H, DGN Leitlinien: Verfahrensanweisung zum Radioiodtest(Version 3), 06/ 2007

- Dietlein M, Grünwald F, Schmidt M, Schneider P, Verburg FA, and Luster M. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5), Stand: 10/2015 AWMF Registernummer: 031-003

- Escobar-Morreale H F, Botella-Carretero J I, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. REVIEW: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. J Clin Endocrinol Metab. 08/2005

- Forum Schilddrüse e.V. [web page], [cited 2019 29.07.2019], Available from: http://www.forum-schilddruese.de/Radiojodtherapie/

- Forth W, Henschler D, Rummel W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Elsivier 12. Auflage 2017: S. 647-653

- Foster B, Bagci U, Mansoor A, Xu Z, Mollura D J. Comput Biol Med. A review on segmentation of positron emission tomography images. 07/2014

- Franklyn J A, Daykin J, Holder R, Sheppard M C. Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves' hyperthyroidism. QJM. 03/1995

- Franklyn J A, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodinetreatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. Lancet. 06/1999

- Führer D, Holzapfel H P, Wonerow P, Scherbaum W A, Paschke R, Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab, 1997

- Guhlmann C A, Rendl J, Börner W. Radioiodine therapy of autonomously functioning thyroid nodules and Graves' disease. 02/1995

- Gurgul E, Sowinski J, Primary hyperthyroidism - diagnosis and treatment. Indications and contraindications for radioiodinetherapy. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2011

- Hackmon R, Blichowski M, Koren G: The safety of methimazole and propylthiouracil in pregnancy: a systematic review, 11/2012

- Hammes J, van Heek L, Hohberg M, Reifegerst M, Stockter S, Dietlein M, Wild M, Drzezga A, Schmidt M, Kob C, Impact of different approaches to calculation of

treatment activities on achieved doses in radioiodine therapy of benign thyroid diseases. EJNMMI Physicsvolume 5, Article number 32 (2018)

- Hertz S, A tribute to Dr. Saul Hertz, The discovery of the medical uses of radioiodine. World J Nucl Med. 01/2019

- Herold G, Innere Medizin 2018. S. 753-766.

- Horn A, Vosberg H, and Wagner H, Schilddrüse konkret, Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenkrankheiten. Georg-Thieme Verlag 1999.

- Horn-Lodewyk J, Correlation of radioiodinedoses for 6-hr and 24-hour iodine-131 thyroid uptake values for Graves hyperthyroidism. Endocr J. 08/2019.

- Hänscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, Lassmann M. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 07/2013

- Hänscheid H, Lassmann M, Verburg F A. Dose optimization in nuclear medicine therapy of benign and malignant thyroid diseases. 10/2015

- Imseis R E, Vanmiddlesworth L, Massie J D, Bush A J, Vanmiddlesworth N R, Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 02/1998

- Iyer N G, Morris L G, Tuttle R M, Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy Cancer 2011

- Jentzen W, An improved iterative thresholding method to delineate PET volumes using the delineation-averaged signal instead of the enclosed maximum signal. J Nucl Med Technol. 03/2015

- Jonklaas J, Bianco A C, Bauer A J, Burman K D, Cappola A R, Celi F S, Cooper D S, Kim B W, Peeters R P, Rosenthal M S, Sawka A M. Guidelines for the treatment

of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid 2014, 1670–1751.

- Karras S, Tzotzas T, Kaltsas T, Krassas G E, Pharmacological treatment of hyperthyroidism during lactation: review of the literature and novel data. 09/2010

- Klinke R, Pape H, Silbernagel S, Physiologie, Thieme 5. Auflage 2005, S. 545-551

- Krohn T, Hänscheid H, Müller B, Behrendt F F, Heinzel A, Mottaghy F M, Verburg F A. Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after 131I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not. J Clin Endocrinol Metab. 11/2014

- Königshoff M u. Brandenburg T, Kurzlehrbuch Biochemie, Thieme, 2. Auflage, 2007, S. 204-207

- La Cour J L, Jensen L T, Vej-Hansen A, Nygaard B. Radioiodinetherapy increases the risk of cerebrovascular events in hyperthyroid and euthyroid patients. Eur J Endocrinol. 06/2015

- Lee S J, Chong S, Kang K H, Hur J, Hong B W, Kim H J, Kim S J, Roentgenol J. Semiautomated thyroid volumetry using 3D CT: prospective comparison with measurements obtained using 2D ultrasound, 2D CT, and water displacement method of specimen.. 11/2014

- Lehnert H, Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwech. Thieme 2014.

- Lehnert H, Reincke M, Substitution von Schilddrüsenhormonen, Springer, Internist 2008, 49: S. 538–544.

- Levine R A, Something old and something new, a brief history of thyroid ultrasound technology. 05/2004

- Lewis A, Atkinson B, Bell P, Courtney H, Mc Cance D, Mullan K, and Hunter S, Outcome of 131I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen. The Ulster medical journal, 2013, p. 85.

- Madariaga A G, Palacios S S, Guillén-Grima F, Galofré J C, The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 3/2014

- Marinelli L D, Radiationdosimetry of internally administered beta ray emitters: status and prospects. Radiology. 11/1954

- Marti J L, Jain K S, Morris L G, Increased risk of second primary malignancy in pediatric and young adult patients treated with radioactive iodine for differentiated thyroid cancer Thyroid 2015

- Moser E, Pickardt C R, Mann K, Engelhardt D, Kirsch C M, Knesewitsch P, Tatsch K, Kreisig T, Kurz C, Saller B, Results of radioiodine treatment of patients with immunogenic and non-immunogenic hyperthyroidism using different focal doses. 06/1988, 98-104.

- Moser E, Results of radioiodine therapy in differentforms of hyperthyroidism in relation to the planneddosage 07/1992, 2179-87.

- Musho T J, Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Viszeralchirurgie. OperativeTherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. 10/2015: (S. 13-16)

- Panganiban R A, Snow A L, Day R M. Mechanisms of radiation toxicity intransformed and non-transformed cells. Int J Mol Sci, 2013

- Park C S, Kim S H, Jung S L, Kang B J, Kim J Y, Choi J J, Sung M S, Yim H W, Jeong S H, Observer variability in the sonographic evaluation of thyroid nodules. J Clin Ultrasound. 07/2010

- Reiser M, Kuhn F, Debus J, Duale Reihe, Radiologie, Thieme 4. Auflage 2017, S.154,159

- Piper W, Innere Medizin, Springer, 1. Auflage, 2007

- Ross D, Burch H B, Cooper D S, Greenlee M C, Laurberg, Maia A L, Rivkees S A, Samuels M, Sosa J A, Stan M N, Walter M A. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 10/2016

- Schäffler A, Hormone Replacement After Thyroid and Parathyroid Surgery. Deutsches Ärzteblatt Int 2010; 107(47): 827-34

- Scriba P C, Gärtner R, Heufelder A E, Kontroversen in der Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen. Internist 35, 1994: 346–354

- Schiavo M, Bagnara M C, Camerieri L, Pomposelli E, Giusti M, Pesce G, Reitano C, Caputo M, Bagnasco M. Clinicalefficacy of radioiodine therapy in multinodular toxic goiter, applying an implemented dose calculation algorithm. 04/2015

- Stokkel M P M, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease; Springer-Verlag 2010

- Strigari L, Sciuto R, Benassi M, Bergomi S, Nocentini S, Maini C L. Med Phys. A NTCP approach for estimating the outcome in radioiodine treatment of hyperthyroidism. 09/2008

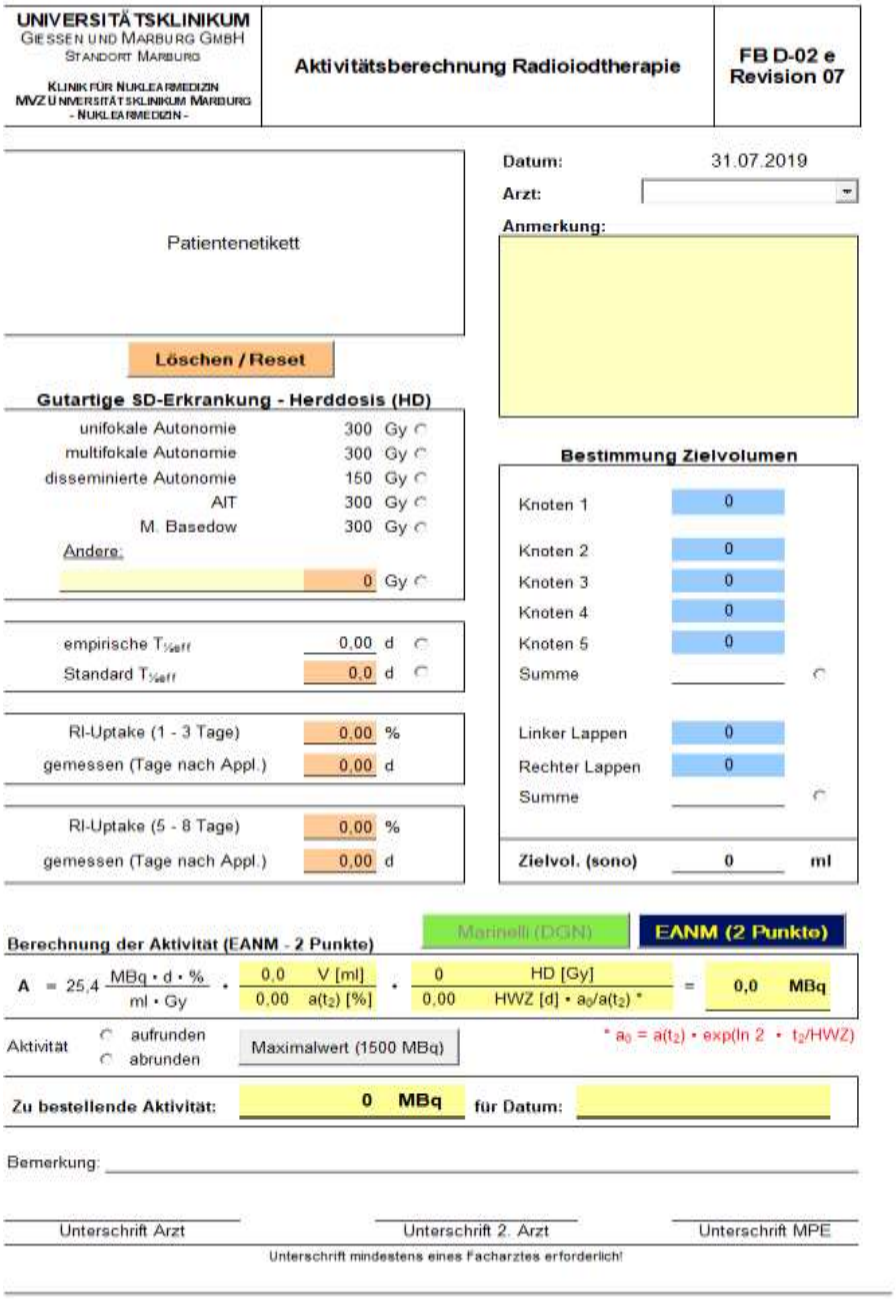
- Surks M I, Goswami G, Daniels G H. The thyrotropin reference range should remain unchanged. J Clin Endocrinol Metab 2005

- Verburg F A, Grelle I, Tatschner K, Reiners C, Luster M. Prevalence of thyroid disorders in elderly people in Germany. A screening study in a country with endemic goitre, 02/2017

- Wartofsky L, Dickey R A. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. J Clin Endocrinol Metab 2005

# 9 Anhang

## 9.1 Aktivitätsberechnung Radioiodtherapie



UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GMBH
STANDORT MARBURG
KLINIK FÜR NUKLEARMEDIZIN
MVZ UNIVERSITÄTSKLINIKUM MARBURG
- NUKLEARMEDIZIN -

Aktivitätsberechnung Radioiodtherapie

FB D-02 e
Revision 07

Patientenetikett

Löschen / Reset

Datum: 31.07.2019

Arzt:

Anmerkung:

Gutartige SD-Erkrankung - Herddosis (HD)

| | | |
|---|---|---|
| unifokale Autonomie | 300 | Gy |
| multifokale Autonomie | 300 | Gy |
| disseminierte Autonomie | 150 | Gy |
| AIT | 300 | Gy |
| M. Basedow | 300 | Gy |
| Andere: | | |
| | 0 | Gy |

| | | |
|---|---|---|
| empirische $T_{½eff}$ | 0,00 | d |
| Standard $T_{½eff}$ | 0,0 | d |

| | | |
|---|---|---|
| RI-Uptake (1 - 3 Tage) | 0,00 | % |
| gemessen (Tage nach Appl.) | 0,00 | d |

| | | |
|---|---|---|
| RI-Uptake (5 - 8 Tage) | 0,00 | % |
| gemessen (Tage nach Appl.) | 0,00 | d |

Bestimmung Zielvolumen

| | | |
|---|---|---|
| Knoten 1 | 0 | |
| Knoten 2 | 0 | |
| Knoten 3 | 0 | |
| Knoten 4 | 0 | |
| Knoten 5 | 0 | |
| Summe | | |
| Linker Lappen | 0 | |
| Rechter Lappen | 0 | |
| Summe | | |
| Zielvol. (sono) | 0 | ml |

Berechnung der Aktivität (EANM - 2 Punkte)

Marinelli (DGN) | EANM (2 Punkte)

$$A = 25{,}4 \frac{\text{MBq} \cdot \text{d} \cdot \%}{\text{ml} \cdot \text{Gy}} \cdot \frac{0{,}0 \text{ V [ml]}}{0{,}00 \text{ a}(t_2) [\%]} \cdot \frac{0 \text{ HD [Gy]}}{0{,}00 \text{ HWZ [d]} \cdot a_0/a(t_2)\ ^*} = 0{,}0 \text{ MBq}$$

Aktivität: ○ aufrunden ○ abrunden

Maximalwert (1500 MBq)

* $a_0 = a(t_2) \cdot \exp(\ln 2 \cdot t_2/\text{HWZ})$

Zu bestellende Aktivität: 0 MBq für Datum:

Bemerkung:

Unterschrift Arzt | Unterschrift 2. Arzt | Unterschrift MPE

Unterschrift mindestens eines Facharztes erforderlich!

## 9.2 Lebenslauf

BILDUNGSWEG

| | |
|---|---|
| April 2020 | Zweites medizinisches Staatsexamen |
| 30. August 2018 – 02. September 2018 | Seminar für Notfallchirurgie und Notfallmedizin in Vechta |
| Februar 2018 – laufend | Doktorand der Klinik für Nuklearmedizin an der Philips-Universität Marburg |
| September 2016 | Physikum |
| Seit Oktober 2014 | Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg |
| Juli 2014 | Abitur |
| Leistungskurse | Mathematik und Chemie |
| Seit August 2006 | Städtisches Gymnasium Steinheim |
| 2002 – 2006 | Städtische Gemeinschaftsgrundschule Steinheim |

PRAKTIKA

| | |
|---|---|
| 28. Dezember 2020 – 18. April 2021 | Anästhesie Tertial am Heilig Geist-Krankenhaus Köln im Praktischen Jahr |
| 07. September 2020 – 27. Dezember 2020 | Innere Medizin Tertial am St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn im Praktischen Jahr |
| 18. Mai 2020 – 06. September 2020 | Chirurgie Tertial am Universitätsklinikum Münster im Praktischen Jahr |

Lebenslauf

| | |
|---|---|
| 01. März 2019 – 31. März 2019 | Famulatur in der Nuklearmedizin im Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg |
| 01. März 2018 – 31. März 2018 | Gynäkologie und Geburtshilfe in Attat Hospital, Äthiopien |
| 31. Juli 2017 – 30 . August 2017 | Famulatur in der Gemeinschaftspraxis Rainer Thiele, Dr. Claus Winter und Ludmilla Schill Fachärzte für Allgemeinmedizin |
| 01. März 2017 – 31. März 2017 | Famulatur in der Hämato-Onkologie im St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn |
| 17. August 2015 – 04. Oktober 2015 | Praktikum im Krankenpflegedienst des Klinikums Lippe |
| 02. März 2015 – 10. April 2015 | Praktikum im Krankenpflegedienst des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg |

WEITERE INTERESSEN

| | |
|---|---|
| Mitgliedschaft | Äthiopienhilfe Steinheim H.S. e.V. |
| Hobbies | Triathlon, Mountainbiking, Segeln, Standardtanz |

WEITERE TÄTIGKEITEN

| | |
|---|---|
| 16. Oktober 2017 – Februar 2020 | Studentische Hilfskraft der klinischen Chemie Philipps-Universität Marburg |
| 1. September 2017 – Juni 2019 | Studienbetreuer in der OnkoNet Marburg |
| 2011 – 2014 | Büroarbeit in der Gemeinschaftspraxis Thiele, Winter, Schill |

## 9.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Ackermann, Waltraud
Adarkwah-Yiadom, Charles C., Dr. Dr. med.
Aktuna, Fatma
AlashkarAlhamwe, Bilal
Al Khayer, Reem
Alter, Peter, apl. Prof. Dr.
Anding, Jana, Dr.
Awe, Stephan, Dr.
Bacher, Michael, Prof. Dr.
Bänfer, Sebastian
Bartsch, Detlef, Prof. Dr. med.
Bauer, Stefan, Prof. Dr.
Bauer, Thomas
Bauer, Uta-Maria, Prof. Dr.
Becker, Annette, Prof. Dr. med.
Becker, Katja, Prof. Dr.
Becker, Stephan, Prof. Dr.
Berger, Roswitha, Prof. Dr.
Bertrams, Wilhelm, Dr.
Berwanger, Johanna
Bien, Siegfried, Prof. Dr.
Bornholdt, Dorothea
Brandt, Dominique, Dr.
Braun, Eva
Braymer, Joseph James, Dr.
Brehm, Alexander, Prof. Dr.
Bretz, Anne Catherine, Dr.
Busch, Sylvia, Dr.
Christiansen, Holger, apl. Prof. Dr.
Cordes, Andrea
Czubayko, Frank, Prof. Dr. med.
Daut, Jürgen, Prof. Dr.
de Cruppé, Werner, Dr.
Hoyer, Joachim, Prof. Dr.
Dienst, Martina
Donner-Banzhoff, Norbert, Prof. Dr. med.
Duda, Volker, Dr.
Eberhart, Leopold, apl. Prof. Dr.
Elsässer, Hans-Peter, Prof. Dr.
Engenhart-Cabillic, Rita, Prof. Dr.
Frankenberger, Roland, Prof. Dr.
Fritz, Barbara, PD Dr.
Fuchs-Winkelmann, Susanne, Prof. Dr.
Garn, Holger, Prof. Dr.
Gemsa, Diethard, Prof. Dr.
Geraedts, Max, Prof. Dr.
Geßner, Reinhard, PD Dr.
Giel, Ann-Sophie, M. Sc.
Glass, Alin
Görg, Christian, apl. Prof. Dr.
Gröne, Hermann-Josef, Prof. Dr.
Grzeschik, Karl-Heinz, Prof. Dr.
Haasenritter, Jörg, Dr. rer. medic.
Hanschke, Sahra
Hantschel, Oliver, Prof. Dr.
Haug, Karsten, Dr.
Heinis, Sylvia, Dr. med.
Heisig, Julia, Dr. rer. nat.
Hertl, Michael, Prof. Dr.
Herz-Schuchhardt, Marion
Heß, Timo
Hierasimowicz, Konrad, Dr. rer. soc.
Hilfiker-Kleiner, Denise M., Prof. Dr.
Hirsch, Martin, Prof. Dr.
Hochscheid, Renate, Dr.
Hofmann, Rainer, Prof. Dr.
Horst, Leonie, M. A.
Oertel, Wolfgang, Prof. Dr. Dr. h.c.

Ilhan, Muazzez, Dipl.-Humanbiologin
Jacob, Ralf, Prof. Dr.
Jaques, Gabriele, PD Dr.
Jung, Daphne
Kamm, Natalia
Keber, Corinna, Dr.
Kinscherf, Ralf, Prof. Dr.
Klaus, Günter, apl. Prof. Dr.
Korbmacher-Steiner, Heike, Prof. Dr.
Kowalski, Maria-Bettina
Kutschenreuter, Ursula, Dr.
Lampp, Katrin
Lang, Ilona
Lankat-Buttgereit, Brigitte, PD Dr.
Lauth, Matthias, Prof. Dr.
Liefke, Robert, Dr.
Lill, Roland, Prof. Dr.
Lohoff, Michael, Prof. Dr.
Lotzmann, Ulrich, Prof. Dr.
Maier, Rolf Felix, Prof. Dr.
Maisch, Bernhard, Prof. Dr.
Mandic, Robert, apl. Prof. Dr.
Martens, Sarah
Mermoud, Jacqueline, Dr.
Möbus, Peter
Moll, Roland, Prof. Dr.
Moosdorf, Rainer, Prof. Dr.
Mühlenhoff, Ulrich, apl. Prof. Dr.
Müller, Hans-Helge, PD Dr.
Müller, Rolf, Prof. Dr.
Neff, Andreas, Prof. Dr. Dr.
Netter, Karl-Joachim, Prof. Dr.
Nockher, Andreas, PD Dr.
Oberwinkler, Johannes, Prof. Dr.
Sustová, Hana, Ph. D.
Szabo, Elisabeth, Dr. rer. nat.
Pagenstecher, Axel, Prof. Dr.
Paletta, Jürgen, Dr.
Peine, Sabine, Dr. med.
Peter, Jörg Hermann, Prof. Dr. Dr.
Pfefferle, Petra, Prof. Dr. Dr.
Pflüger, Karl-Heinz, apl. Prof. Dr.
Pieper, Klaus, Prof. Dr.
Pinkenburg, Olaf, Dr. Dr.
Plant, Timothy David, Prof. Dr.
Pogge-von Strandmann, Elke, Prof. Dr.
Pommerening, Tanja, Prof. Dr.
Quint, Karl, Dr. med.
Quint, Sabine, Dr. rer. nat.
Rakwalska-Bange, Magdalena, Dr.
Renz, Harald, Prof. Dr.
Richter, Gerd, Prof. Dr.
Rinke, Anja, PD Dr. med.
Rosenow, Felix, Prof. Dr.
Rost, Birgit, Dr.
Roth, Katrin, Dr.
Ruppersberg, Thomas
Rust, Marco, Prof. Dr.
Schäfer, Christine, Dr.
Schäfer, Martin, Dr.
Schmeck, Bernd T., Prof. Dr. med.
Schmidt, Stephan, Prof. Dr.
Schneider, Michael, Dr. med.
Schöndorf, Ines, Dr. med.
Schrott, Bastian, Dr. rer. med.
Schumacher, Johannes, Prof. Dr.
Schwarz, Ralph Thomas, Prof. Dr.
Steinhoff, Ulrich, Prof. Dr.
Stelzel, Michael, PD Dr.
Stiewe, Thorsten, Prof. Dr.
Weihe, Eberhard, Prof. Dr.
Werner, Jochen Alfred, Prof. Dr.

Thieme, Kati, Prof. Dr.
Vedder, Helmut, PD Dr.
Viniol, Annika, Dr. med.
Vogelmeier, Claus, Prof. Dr.
Völkel, Sara, Dr.
Wagner, Uwe, Prof. Dr.
Wilhelm, Christian, Dr. med.
Wolf, Jacqueline, Dr.
Worzfeld, Thomas, Prof. Dr.
Wrocklage, Christian, Dr.
Wulf, Hinnerk, Prof. Dr.

## 9.4 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Prof. Dr. F.A. Verburg und Prof. Dr. M Luster danken, die mir meine Promotionsarbeit in der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Marburg und den Zugang zu allen zugehörigen Materialen und Geräten ermöglicht haben. Vor allem Prof. Dr. Verburg möchte ich für die konstruktiven Kritiken, die regelmäßigen Diskussionen und die Intensivkurse im wissenschaftlichen Schreiben danken. Vielen Dank für die Unterstützung bei komplexen Fragestellungen und dem jederzeit offenen Ohr. Ein großes Dankeschön möchte ich auch an alle weiteren Mitarbeiter der Klinik für Nuklearmedizin richten. Vor allem an Frau Schleicher, Frau Weber und Frau Reuter die mir allzeit mit der Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und dem Auffinden alter Akten behilflich waren. Mein Dank gilt auch dem gesamten Stationsteam, welches mir den Therapieablauf zeigte und mir die Stationsbücher zur Verfügung stellte. Zuletzt danke ich meinen Freunden und besonders meiner Familie. Ohne Eure Unterstützung, den Rückhalt und die Motivation wäre mein Weg bis hierher um einiges beschwerlicher geworden. Hervorheben möchte ich dabei meine Schwester, die neben ihrer zeitintensiven Arbeit als naturwissenschaftliche Doktorandin immer noch Zeit und Muße hatte sich mit meinen Fragen zur Arbeit auseinander zusetzen und dabei so viel Geduld bewies. Danke, dass ihr immer für mich da seid!

## 9.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Determinanten des Therapieerfolgs bei Radiojodtherapie der multifokalen und disseminierten Autonomie der Schilddrüse“ in der Klinik für Nuklearmedizin unter Leitung und mit Unterstützung von Prof. Dr. med. F. A. Verburg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

„Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.“

**Ort, Datum, Unterschrift Doktorandin/Doktorand**

**Ort, Datum, Unterschrift Referentin/Referent**