

Differenzierte Diagnostik und Therapie bei Schilddrüsenerkrankungen



Praxis für hormonelle Gesundheit und Stoffwechsel
Halle/Wittenberg/Dresden
Frank Ackermann/Dirk Haaser ÜBAG

Disclosures

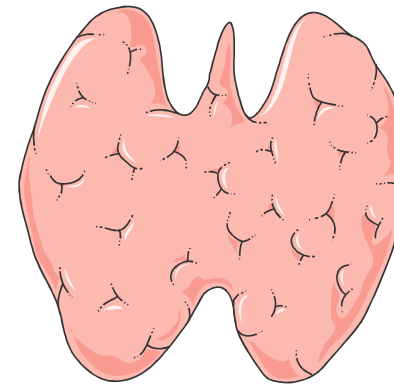
Vortragshonorare von
Amgen, Lilly, Merck, MSD
Studienunterstützung von
Novartis, Ipsen

Schilddrüse

Größtes endokrines Organ

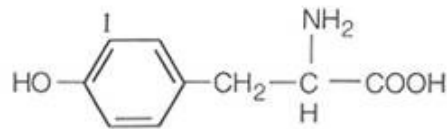
Funktion wird beeinflusst durch:

- Hypothalamus (TRH)
- Hypophyse (TSH)
- Ko-Erkrankungen (Zirrhose, Autoimmunerkrankungen, Medikamente etc.)
- Jodaufnahme

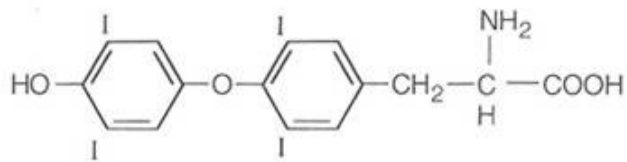
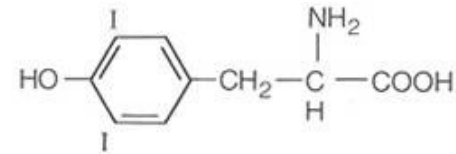


Schilddrüsenhormone

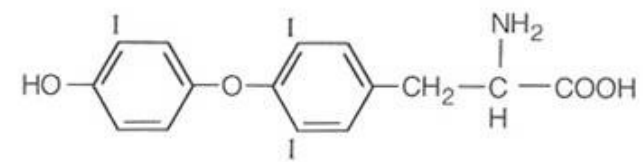
Moniodotyrosine (MIT)



Diiodotyrosine (DIT)



3,5,3',5' - Tetraiodothyronine (L-thyroxine) (T₄)

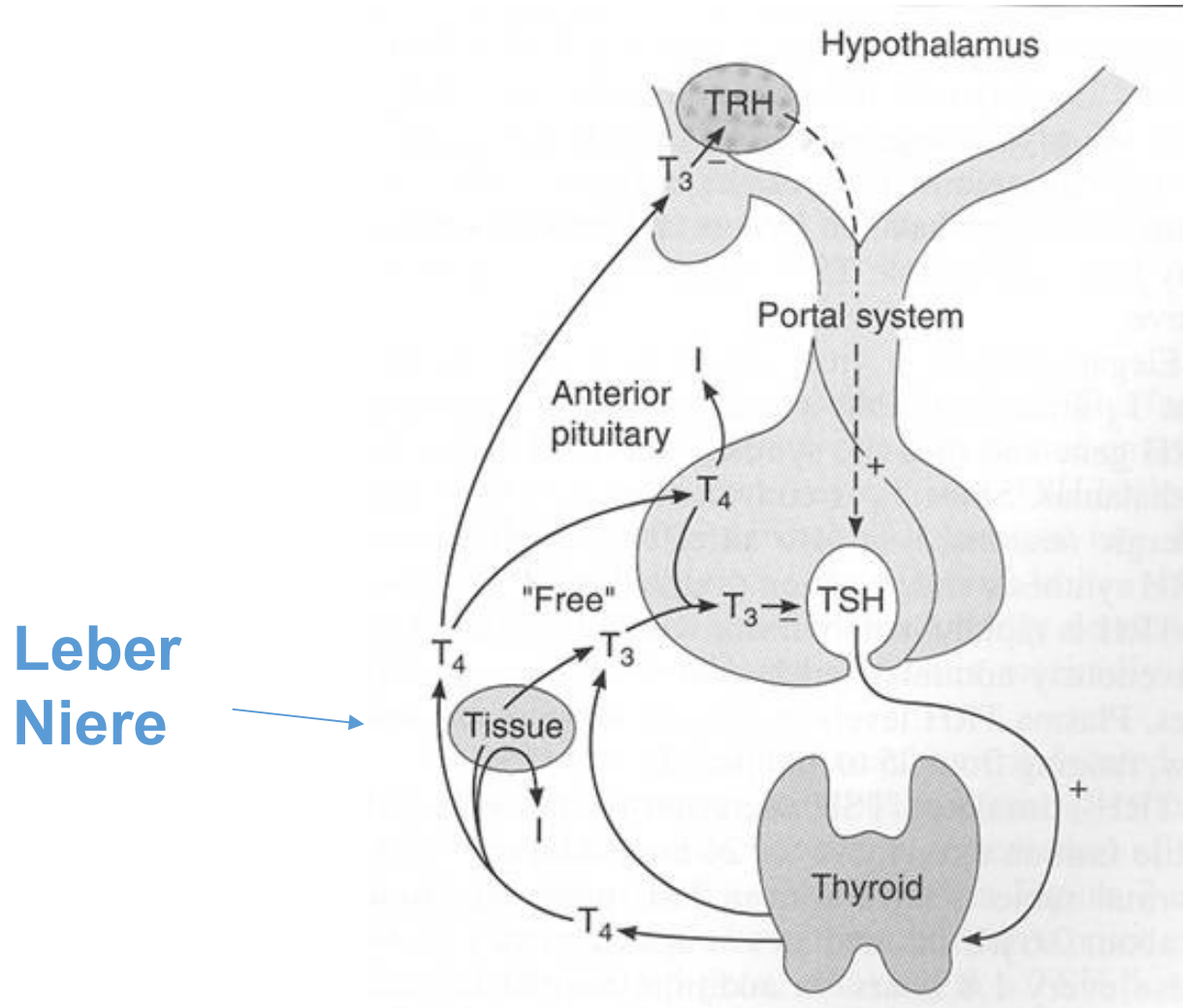


3,5,3' - Triiodothyronine (T₃)

98,5%

1,5%

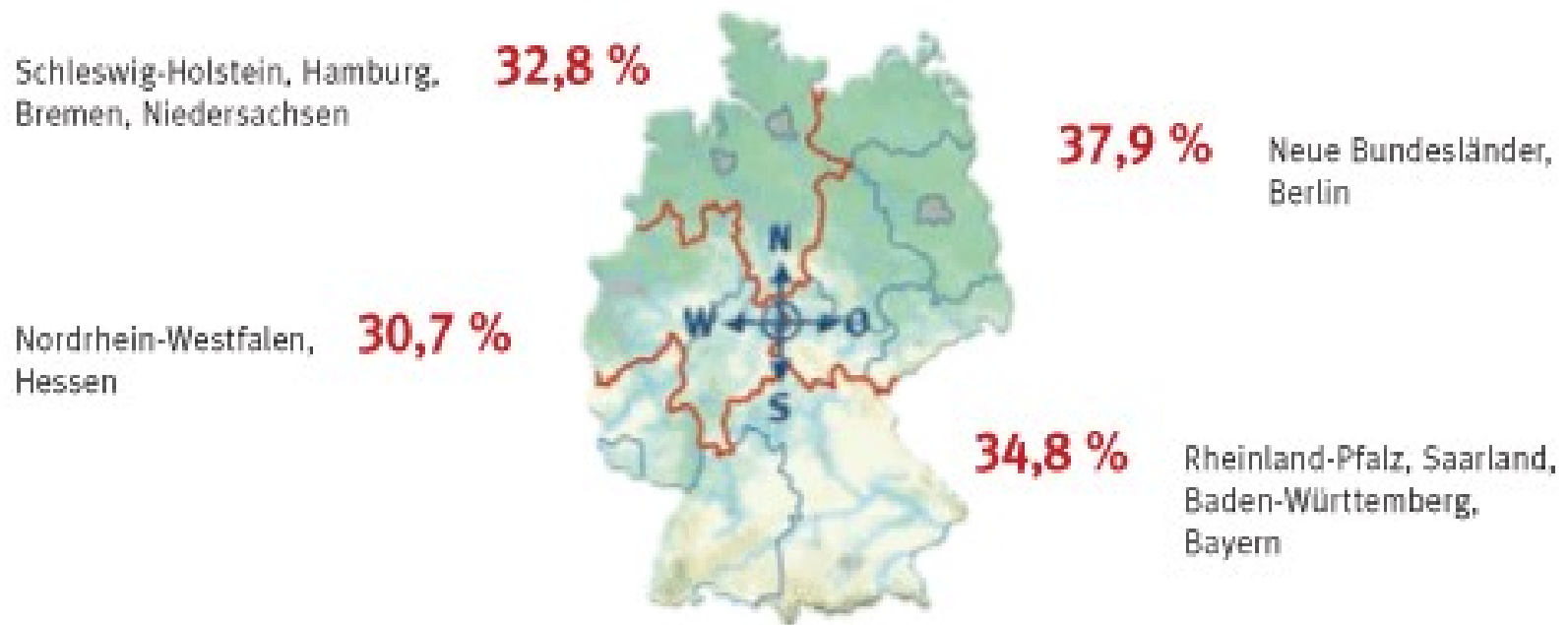
Regulation der Schilddrüsenfunktion



Epidemiologie

Krankhafte Schilddrüsen-Veränderungen insgesamt (vergrößerte Schilddrüse und/oder Knoten)

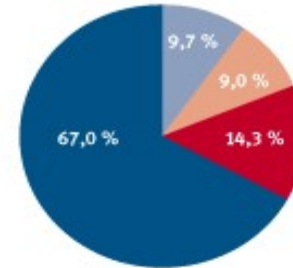
Bundesdurchschnitt: **33,2 %**



Befunde nach Geschlecht

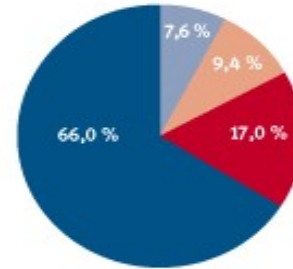
Befunde gesamt

● Schilddrüsenvergrößerung ohne Knoten:	9,7 %
● Schilddrüsenvergrößerung mit Knoten:	9,0 %
● Nur Knoten (Schilddrüse Normalgröße):	14,3 %
● Ohne Befund	67,0 %
n = 77.608	



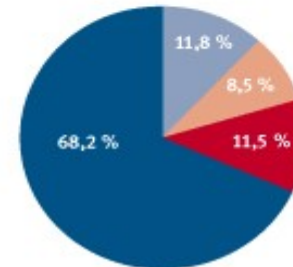
Befunde Frauen (50,4%)

● Schilddrüsenvergrößerung ohne Knoten:	7,6 %
● Schilddrüsenvergrößerung mit Knoten:	9,4 %
● Nur Knoten (Schilddrüse Normalgröße):	17,0 %
● Ohne Befund	66,0 %
n = 39.103	



Befunde Männer (49,6%)

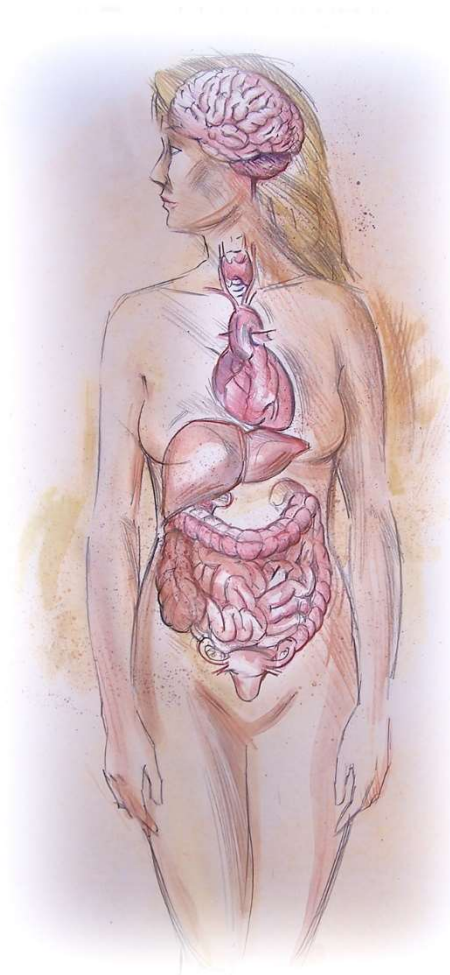
● Schilddrüsenvergrößerung ohne Knoten:	11,8 %
● Schilddrüsenvergrößerung mit Knoten:	8,5 %
● Nur Knoten (Schilddrüse Normalgröße):	11,5 %
● Ohne Befund	68,2 %
n = 38.505	



Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen.
Jeder 3. weist einen auffälligen sonografischen Schilddrüsenbefund auf

Signale und Symptome bei Funktionsstörung

Nervosität
Reizbarkeit
Depression
Schlafstörungen
Zyklusstörung
Infertilität
Diarrhoe
Hyperemesis



Haut
Haar
Anämie
Schluckbeschwerden
HRST
Orbitopathie
Gewichtsverlust
- zunahme
Schweißneigung

Anzeichen und Symptome häufiger Schilddrüsenerkrankungen

Hyperthyreose

Anzeichen und Symptome können Folgendes umfassen¹

Übermäßiges Schwitzen

Unerklärte Gewichtsabnahme

Leichter Tremor

Nervosität

Herzrasen

Hypothyreose

Anzeichen und Symptome können Folgendes umfassen²

Trockene Haut

Ungeklärte Gewichtszunahme

Kältegefühl

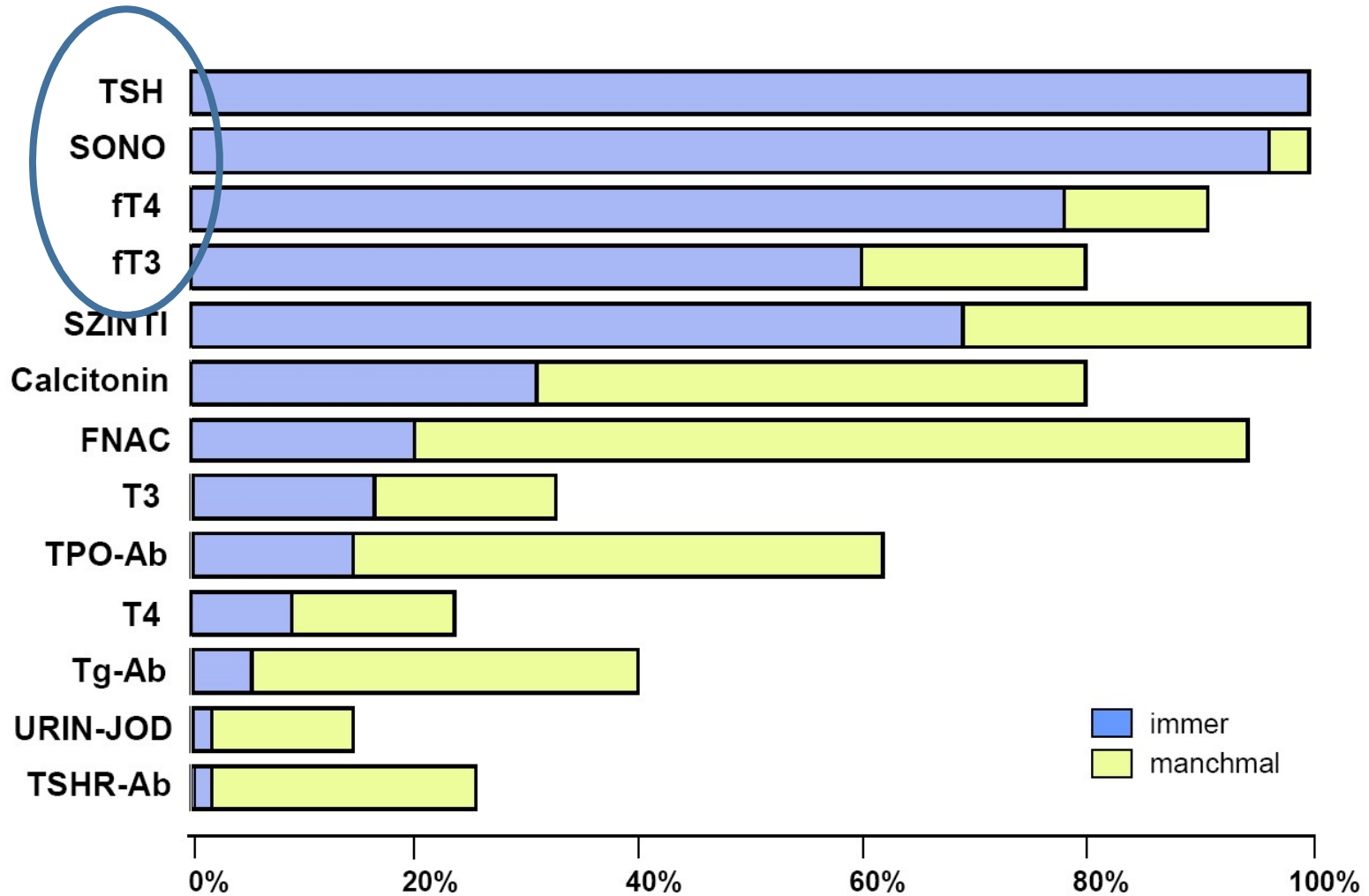
Zunehmende Müdigkeit

Neu auftretende Erschöpfung

1. Agrawal NK et al. Chapter 6. In: Agrawal NK, ed. *Thyroid Hormone*. InTech, Inc; 2012.

2. Garber JR et al. *Endocr Pract*. 2012;18:998–1028.

Erstdiagnostik, Umfrage bei der DGE



Behandlungsoptionen bei Hyper- und Hypothyreose

Hyperthyreose¹

Thyreostatika
(z. B. Thiamazol, Propylthiouracil)

Radioaktives Jod

Subtotale Thyreoidektomie

Jod und Betablocker können als begleitende, symptombezogene Therapie eingesetzt werden

Hypothyreose²

Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie
(z.B. Levothyroxin)

1. Bahn RS et al. *Endocr Pract.* 2011;17:456–520.

2. Garber JR et al. *Endocr Pract.* 2012;18:998–1028.

Welche Patienten bedürfen einer regelmäßigen Kontrolle?

- Z. n. Radiojodtherapie
- Z. n. Schilddrüsenoperation
- Positive TPO-AK/Autoimmunthyreoiditis
- Gravidität in Planung/unerfüllter Kinderwunsch
- Schwangerschaft/Laktation
- Nach externer Bestrahlung der Halsregion

Kasuistik I

Anamnese

- 76 Jahre alter Patient stellt sich zur Schilddrüsendiagnostik vor
- es besteht seit vielen Jahren eine Struma nodosa
- außerdem ist eine Osteoporose und ein Prostata-Ca bekannt

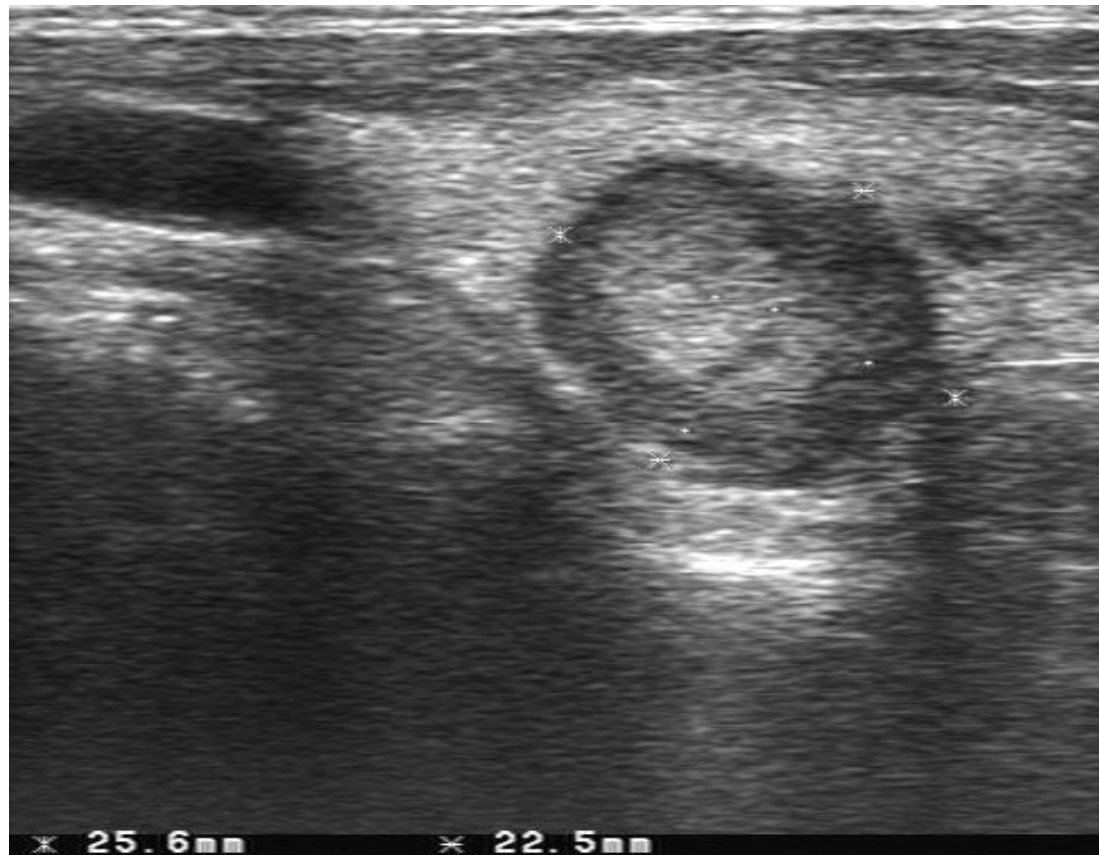
Kasuistik I

Labor

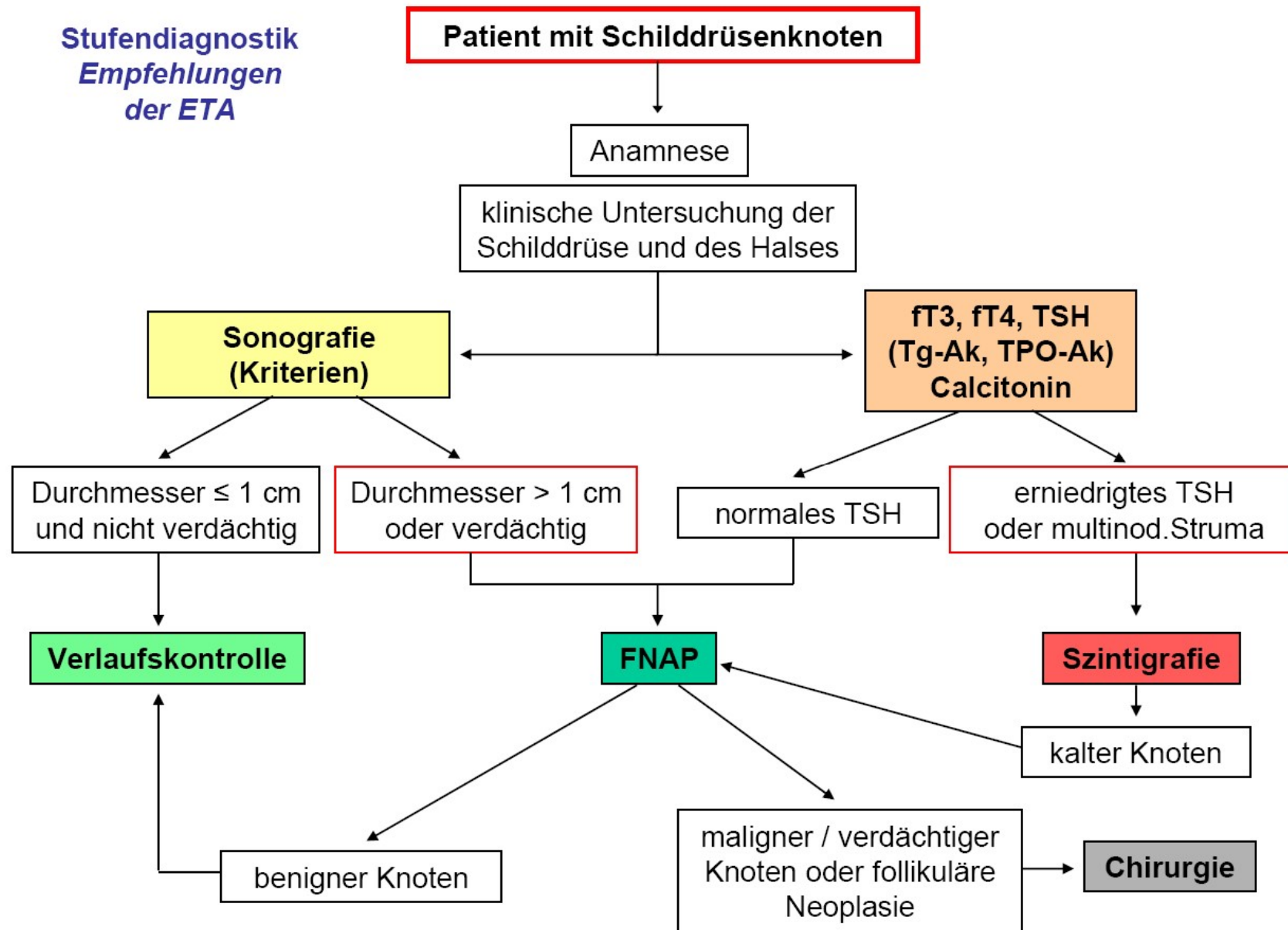
TSH	basal	0.4 uU/ml
fT4		16.6 pmol/l
fT3		5.21 pmol/l
TSH-Rezeptor-AK		negativ
TPO-AK		negativ
Calcitonin		negativ

Kasuistik I

Sonografie

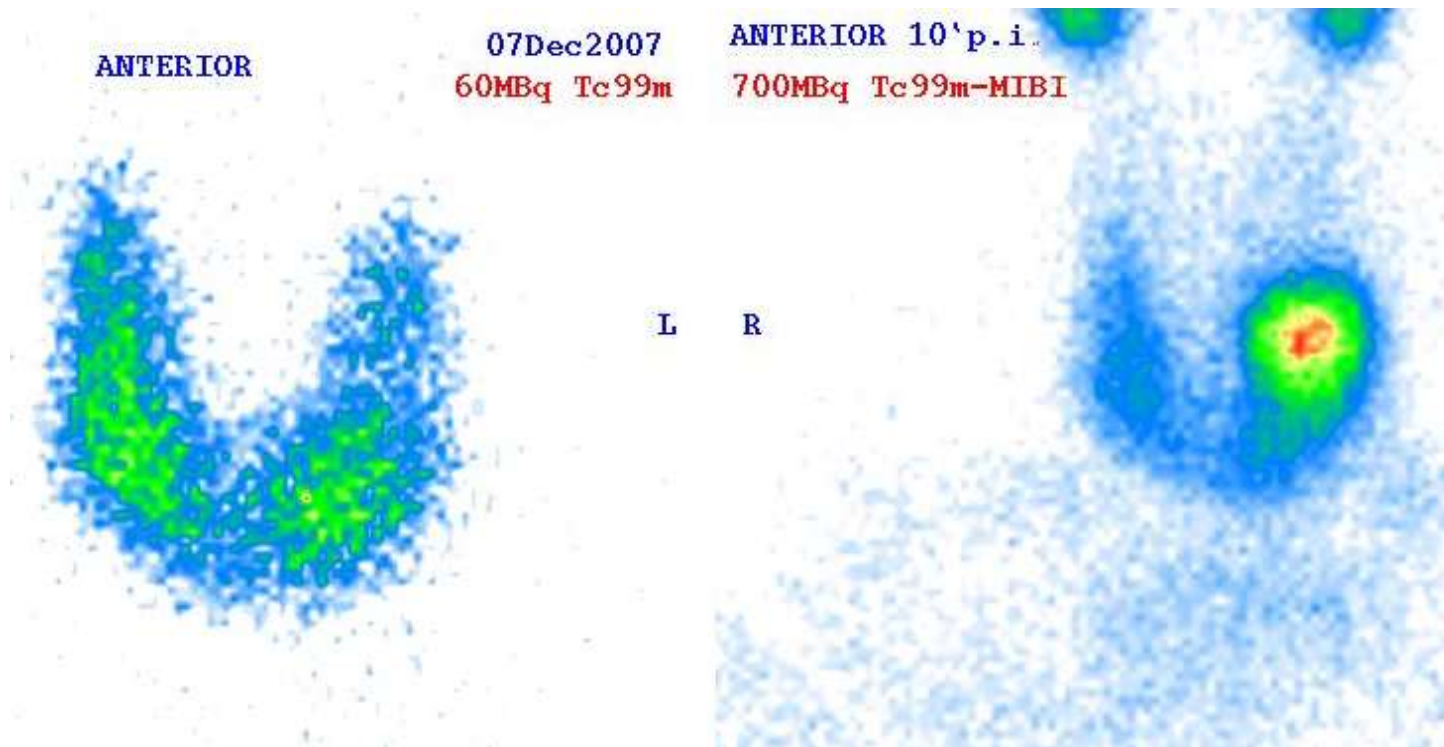


Stufendiagnostik
Empfehlungen
der ETA



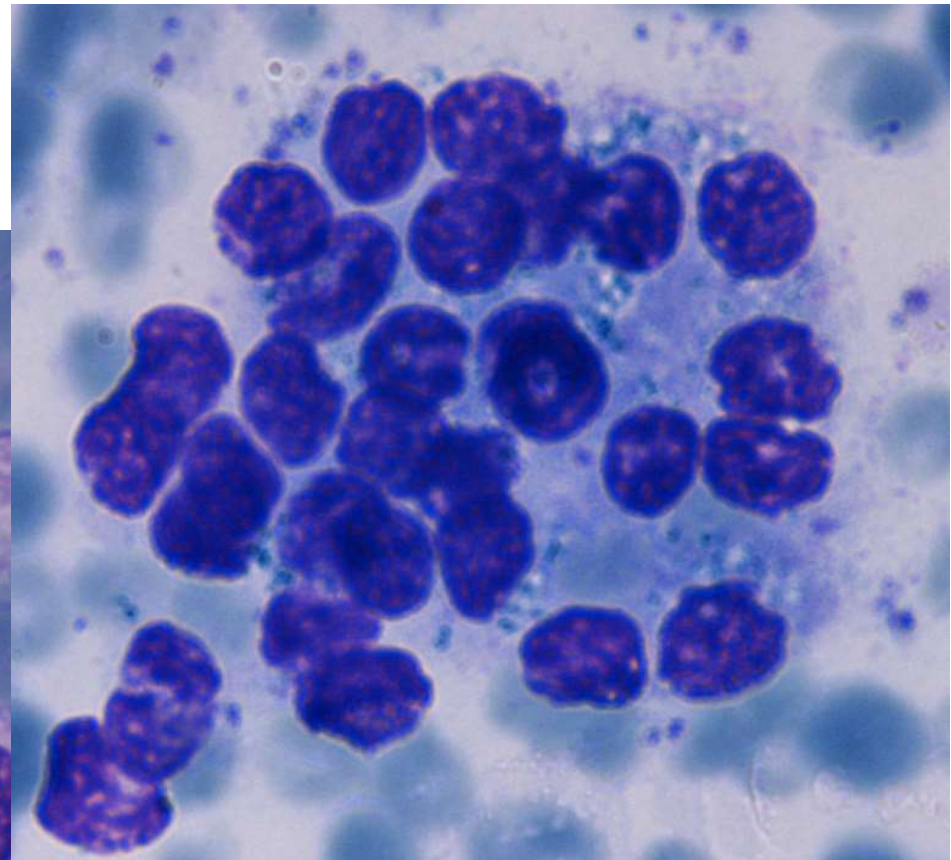
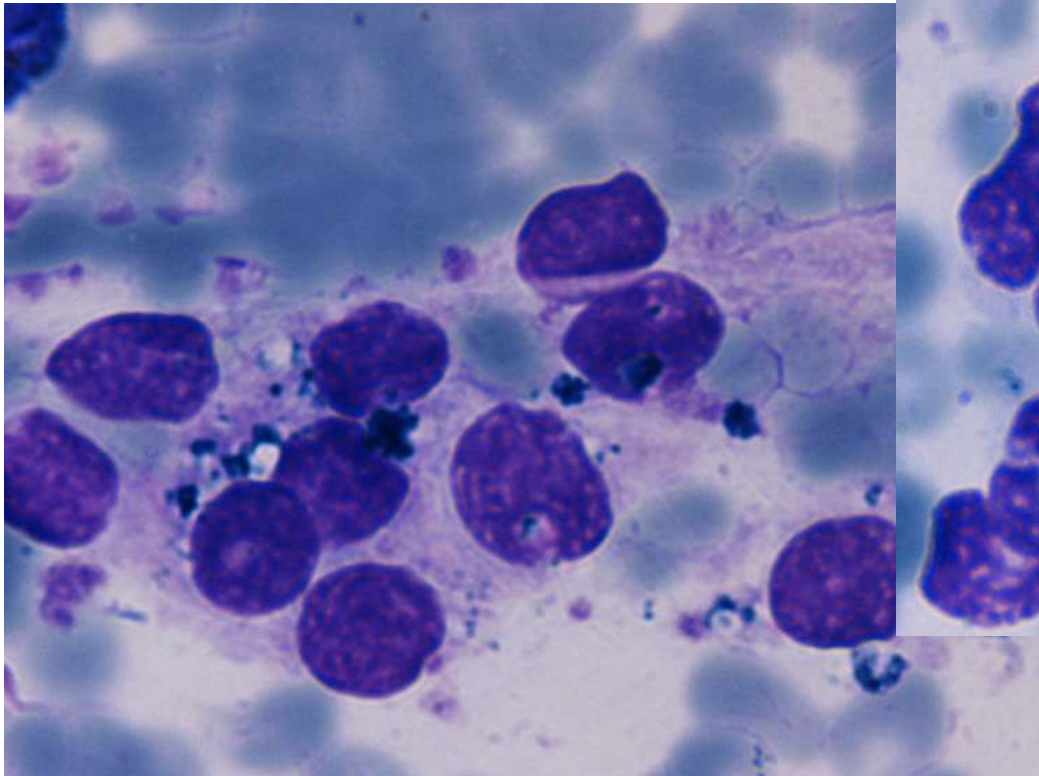
Kasuistik I

Szintigraphie



Kasuistik I

Zytologie



Kasuistik I

Zytologie

Zytodiagnostischer Befund:

Kolloid und normale und gering anisokaryotische Thyreozyten in kleinen Gruppen und in dichten Komplexen.

Stromafragmente und Blut.

Beurteilung:

Gruppe II – regressiv verändertes Schilddrüsengewebe

Kasuistik I

Diagnose

Strumektomie bei Struma uninodosa

Diagnose und Therapie nach einer Strumektomie, Radiojodtherapie oder externer Bestrahlung im Hals-/Kopfbereich



- Zeitnahe postoperative Kontrolle der Schilddrüsenwerte, insbesondere bei älteren Menschen
- Kontrolle von Kalzium um einen postoperativen Hypoparathyreoidismus auszuschließen

TABELLE 2

Physiologischer Bedarf an L-Thyroxin: Faustregeln (gilt für die primäre Hypothyreose)

Alter	Bedarf
Neugeborene	10–15 µg/kg KG
Kinder 8–12 Monate	8–10 µg/kg KG
Kinder 2–10 Jahre	4–6 µg/kg KG
Jugendliche	2–3 µg/kg KG
Erwachsene	1,5 µg/kg KG
ältere Menschen	1–1,2 µg/kg KG
Schwangere	1,8–2 µg/kg KG

L-Thyroxin-Substitution

- Die Aufdosierung sollte individuell erfolgen
- Bei älteren Menschen, kardialen Begleiterkrankungen und länger bestehender Hypothyreose - langsame Aufdosierung
- Bei gesunden Patienten kann postoperativ schnell (spätestens nach fünf Tagen) auf die geschätzte End-Dosierung gegangen werden
- Die Notwendigkeit einer postoperativen Substitutionstherapie richtet sich nach dem Volumen des Restgewebes
- Bei einem Restgewebe von < 6 mL ist immer eine Hormonsubstitution erforderlich
- Bei Dysphagie beziehungsweise bei enteraler Sonderernährung kann auf flüssige L-Thyroxin-Präparationen ausgewichen werden (zum Beispiel L-Thyroxin-Tropfen Henning; 1 Tropfen = 5 μ g)

Vitamin D bei Therapie des Hypoparathyreoidismus

TABELLE 4

Charakteristika geeigneter Vitamin-D-Derivate bei der Therapie des Hypoparathyreoidismus

Vitamin-D-Derivat	Beispiel	Dosierung	on/off-Kinetik	Bemerkung
1 α -Hydroxy-Cholecalciferol	EinsAlpha [®]	0,5 – 3 μ g	1 – 2d/ 5 – 7d	schnelle Konversion in 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol
1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol	Rocaltrol [®]	0,25 – 1 μ g	1 – 2d/ 2 – 3d	aktivster Metabolit, Mittel der Wahl, beste Kinetik
Dihydrotachysterol	A.T.10 [®] Perlen	0,5 – 1,5 mg	4 – 7d/ 7 – 21d	synthet. Vitamin-D-Analogon, Aktivierung in der Leber, keine renale Aktivierung nötig

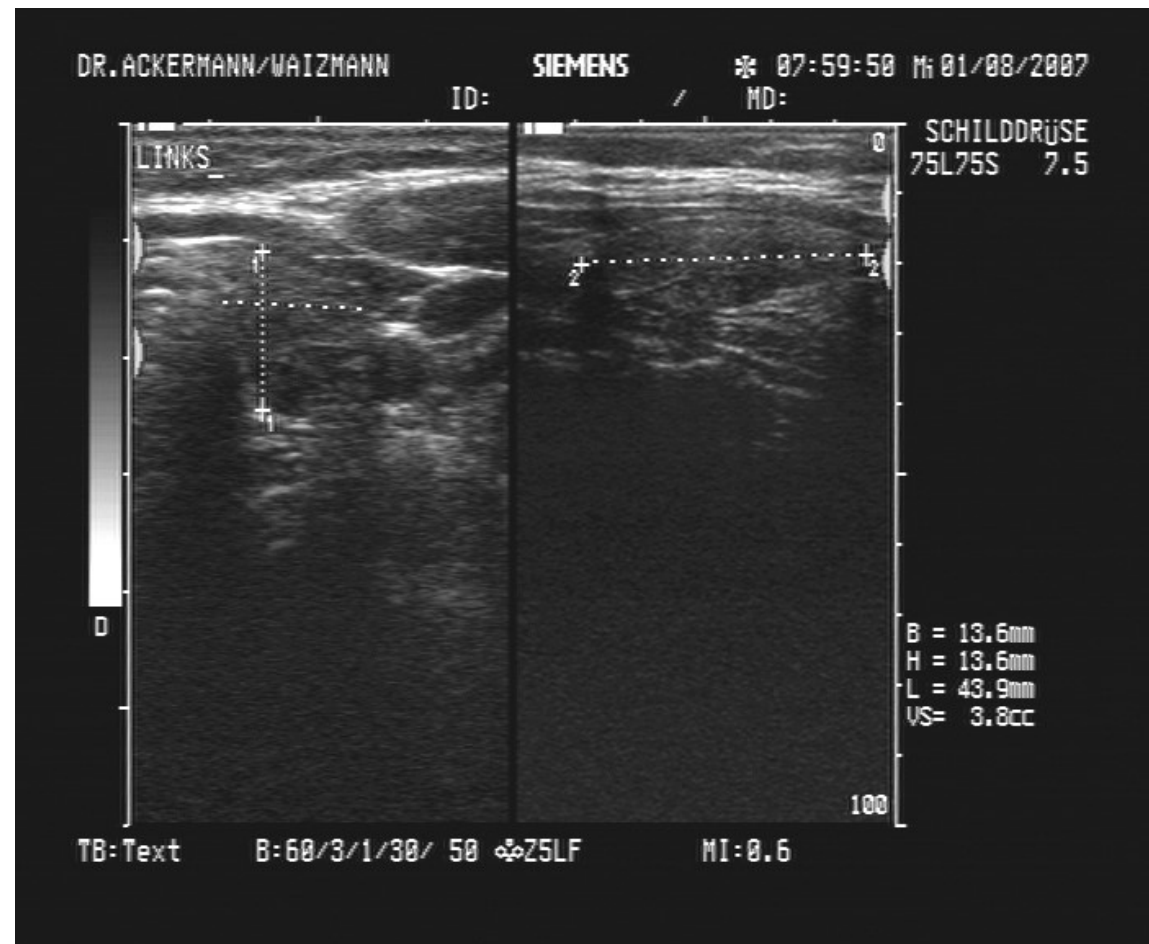
Kasuistik II

Anamnese

- 20 J. alte Patientin (Ruderin) stellt sich mit Abgeschlagenheit und Leistungsdefizit vor
- Vor-/Mitbehandlung durch Haus- und Hautarzt wegen o.g. Beschwerden und Haarausfall
- Anamnestisch mehrfach diskret erhöhte TSH-Werte

Kasuistik II

Sonographie



Kasuistik II

Schilddrüsen-Parameter

TSH basal	2.42 uU/ml
fT4	14.6 pmol/l
fT3	4.61 pmol/l
TSH-Rezeptor-AK TRAK	0.74 IU/l
Thyroid-Peroxidase TPO	>1300 U/ml

Kasuistik II

Labor

Wegen des Leidensdruckes und der nachweisbaren Beschwerden Veranlassung eines TRH-Testes

TSH stimuliert

21.38 uU/ml

Kasuistik II

Diagnose/Therapie

Immunthyreoiditis Typ Hashimoto

Start mit L-Thyroxin 25-50 1-0-0

Selen (z. B. Cefasel 200) 1-0-0

Versteckte Schilddrüsenunterfunktion

→ Hashimoto > 10 % pos. TPO-AK (alle)

→ weiblich : männlich 10 : 1

Pubertät, Entbindung, Wechseljahre

**25% der Betroffenen haben andere
Autoimmunerkrankungen**

Konsensus-Empfehlungen zur Therapieindikation bei Erwachsenen mit latenter Hypothyreose

- TSH >10mU/l - Indikation zur Therapie unabhängig von Symptomen
- TSH 4 -10mU/l - Behandlungsversuch auch ohne Symptome
- TSH 2.5 - 4mU/l - Behandlung bei Symptomen und Risikofaktoren

Formen der Autoimmunthyreoiditis

Charakteristik	Hashimoto Thyreoiditis	Atrophische Thyreoiditis	Juvenile Thyreoiditis	Postpartum Thyreoiditis
Alter	Gipfel 30-50 Jahre alle	Gipfel 40-60 Jahre	Jugend	Gipfel 20-40 Jahre
F:M	9:1	9:1	9:1	-
SD-Volumen	n/Atrophie	Atrophie	n/Atrophie	n/Atrophie
TPO/Tg-AK	↑↑	↑	↑	↑↑
Histologie	lymphozytäre Infiltration, Hyperplasie, Fibrose	Atrophie Fibrose	lymphozytäre Infiltration	geringe Infiltration
Verlauf	chronisch	chronisch	chronisch	transient

Diagnose und Therapie bei einer Autoimmunthyreoiditis

Autoimmunthyreoiditis

- **Typ Hashimoto**

Definition

- auch chronische lymphozytäre Thyreoiditis genannt, kommt es zu einer anhaltenden Entzündung der Schilddrüse
- Die Krankheit hat ihre Ursache im körpereigenen Abwehrsystem. Es greift "irrtümlich" das Gewebe der Schilddrüse an und schädigt es

(2) Autoimmunthyreoiditis

- Die Krankheit führt letztlich zur Schilddrüsenunterfunktion, also einem Mangel an Schilddrüsen-Hormonen
- Erstdiagnose häufig in oder nach hormonellen Umstellungsphasen
- Frauen sind wesentlich häufiger betroffen als Männer

Symptome

- selten keine Beschwerden
- nur erhöhte Antikörperwerte

Initial häufig Schilddrüsenüberfunktion

- Unruhe und Nervosität
- Gewichtsverlust trotz gutem Appetit
- Haarausfall
- Herzklopfen
- Schwitzen
- Zittern
- Den Betroffenen ist schnell zu warm
- Bei Frauen: Zyklusstörungen

Symptome

Später Symptome der Schilddrüsenunterfunktion

- Gewichtszunahme
- Trockenes, strohiges Haar, Haarausfall
- Heiserkeit
- Verstopfung
- Niedriger Puls
- Trockene Haut
- Schwellungen im Gesicht (Augenlider), an Armen und Beinen
- Die Betroffenen frieren schnell
- Antriebsarmut, Müdigkeit, Niedergeschlagenheit

Diagnostik

- TSH-Wert ist erster Anhaltspunkt für die aktuelle Hormonsituation
- Die Schilddrüsenhormonwerte liegen unter dem Normwert
- Gemessen wird das sogenannte freie **Thyroxin** (fT4) und – eventuell auch – das freie Trijodthyronin (fT3)
- Letzteres bewegt sich aber trotz Unterfunktion häufig im normalen Bereich
- TSH-Wert kann bereits erhöht sein, während Hormonwerte noch im Normalbereich liegen
- Er ist damit ein guter Marker für eine beginnende Unterfunktion
- Sonografie wird durchgeführt (häufig kleine echoarme Schilddrüse)

Therapie

- In der Regel Schilddrüsenhormon (L-Thyroxin)
- Meistens müssen Patienten ein Leben lang eine Hormonsubstitution pro Tag einnehmen
- Bei korrekter Dosierung treten keine Nebenwirkungen auf
- bei älteren Menschen oder Herzpatienten zunächst niedrige Hormonmenge und langsam individuell Dosis steigern
- Regelmäßige **Blutwertkontrollen**
- Entscheidender Kontrollparameter ist meist der TSH-Wert

L-Thyroxin-Substitution

- TSH-Kontrollen bei Neueinstellung oder sich ändernden Gegebenheiten werden Intervalle von vier bis sechs Wochen nach einer erfolgten Dosismodifikation empfohlen
- Bei benignen Schilddrüsenerkrankungen liegt der TSH-Zielbereich bei 1 bis 2 mU/L
- Die Blutentnahme für fT4 sollte am frühen Vormittag vor der Einnahme von L-Thyroxin erfolgen
- Die Bestimmung von fT3 zur Kontrolle der Substitution ist nicht immer erforderlich

L-Thyroxin-Substitution

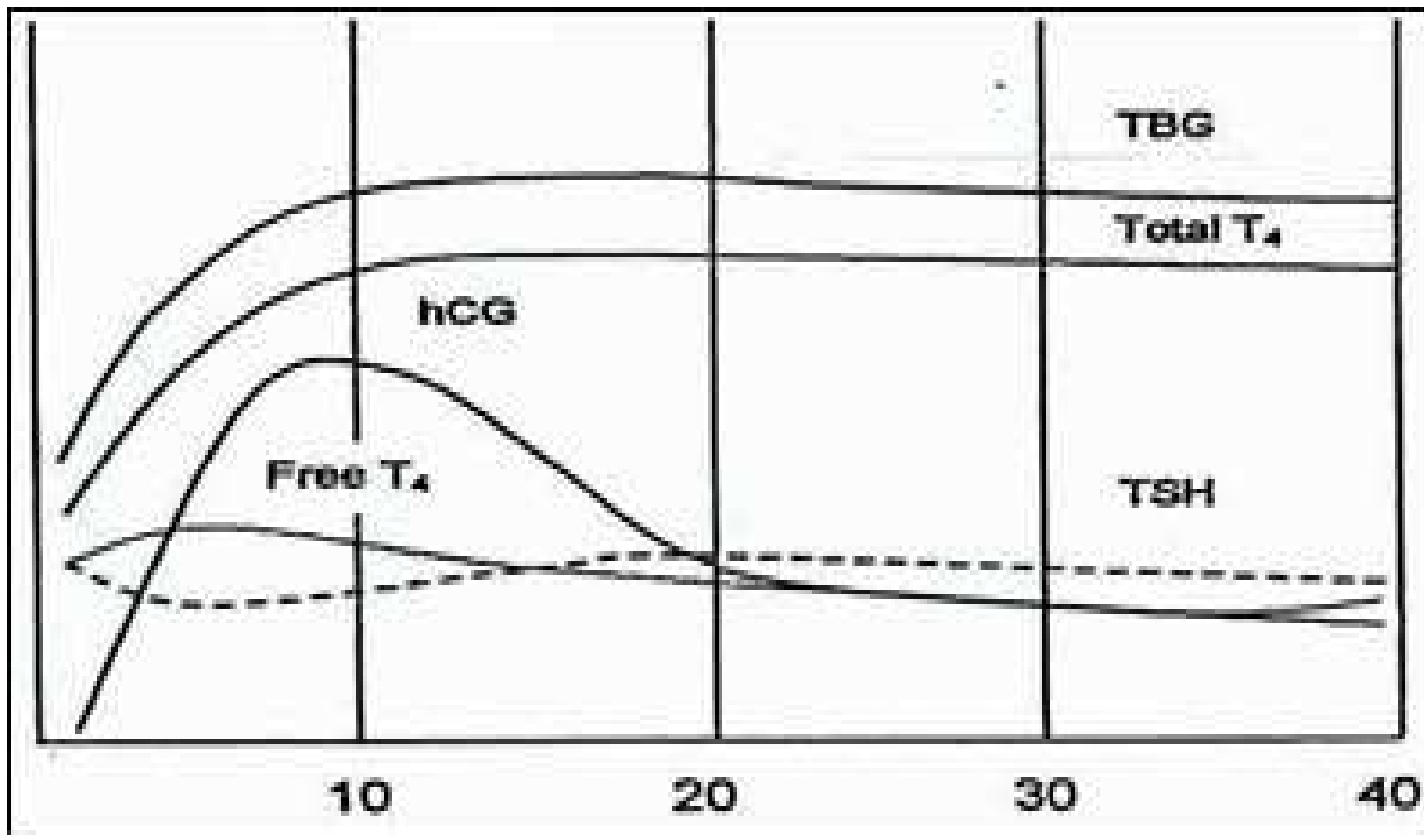
- Die Standard-Dosierung beträgt 1,5 µg/kgKG L-Thyroxin
- Die Gabe von T3 in der Substitutionstherapie ist nicht routinemäßig empfohlen werden
- In klinische Studien (sechs Crossover-Studien, vier Parallel-Gruppen-Studien) konnte zwar in Einzelfällen, nicht aber nach mehreren Metaanalysen einen überzeugenden Nutzen einer Kombinationstherapie von T3 mit T4 hinsichtlich Wohlbefinden, kognitiver Funktion oder Lebensqualität erbringen
- Im Einzelfall unter Kombinationstherapie besseres psychisches und kognitives Befinden
- Es existieren hierzu Präparate mit fixen T3/T4-Verhältnissen mit 10 µg oder 20 µg/100 µg T4

L-Thyroxin-Substitution

- Ursächlich für persistierende Hypothyreose-Beschwerden unter L-Thyroxin-Substitution trotz normalisierter TSH-Werte sind eventuell genetische Variationen in den peripheren 5'-Dejodinasen
- Eine verminderte Aktivität dieser Selenoprotein-Enzyme erklärt die verminderte Metabolisierung von T4 zu T3
- Die Bioverfügbarkeit verschiedener Handelspräparate ist entgegen der landläufigen Meinung nicht identisch, so dass bei guter Verträglichkeit kein Wechsel erfolgen sollte
- Die AUC („area under the curve“) eines Resorptionsprofiles kann zwischen verschiedenen Präparaten so stark schwanken (zwischen 0,8 und 1,25)

Diagnose und Therapie bei einer Schilddrüsenerkrankung in der Schwangerschaft

Die Schilddrüsenfunktion während der Schwangerschaft



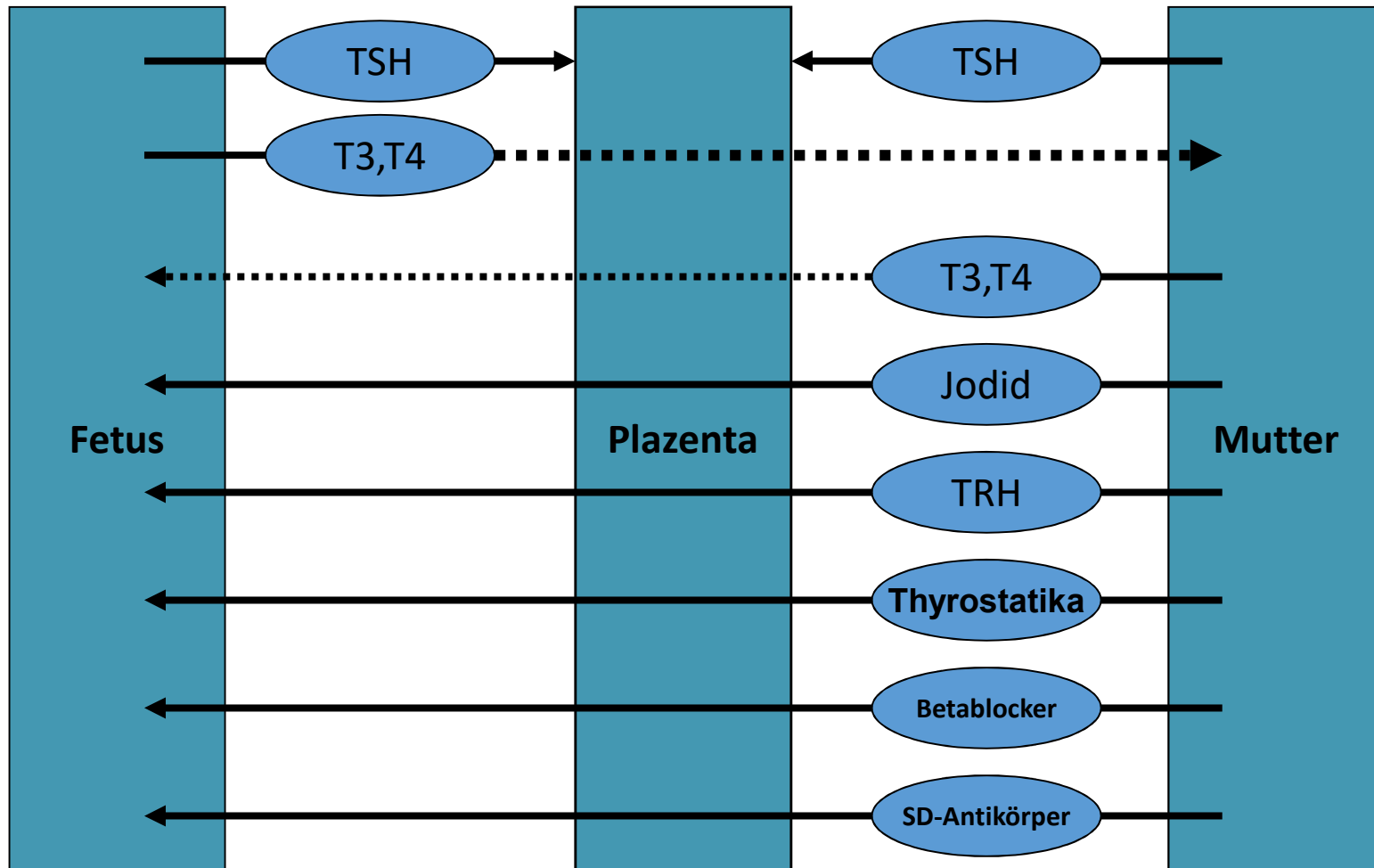
Diaplazentarer Transport

- Die Plazenta ist in geringem Maße für mütterliche Schilddrüsenhormone durchgängig
- Jod, schilddrüsenspezifische Antikörper sowie Medikamente wie Thyreostatika und Betablocker sind frei plazentagängig
- Ab der 10. bis 12. Schwangerschaftswoche ist die kindliche Schilddrüse in der Lage Jod aufzunehmen und Schilddrüsenhormone zu produzieren

Diaplazentarer Transport

- Allerdings sind bereits ab der 8. Schwangerschaftswoche im fetalen Gehirn Rezeptoren für Schilddrüsenhormone ausgebildet
- Eine ausreichende Jodzufuhr sowie eine gute Einstellung der Schilddrüsenstoffwechsellage sind für eine normale körperliche und geistige Entwicklung des Fetus unbedingt erforderlich

Schilddrüse und Schwangerschaft



Jodstoffwechsel in der Schwangerschaft

- Der **Jodbedarf steigt während der Schwangerschaft** durch eine erhöhte renale Clearance, durch den Jodverbrauch des Fetus und durch die Zunahme des intravasalen Verteilungsraumes
- Während Schwangerschaft und Stillperiode steigt der **Jodbedarf von normal 150 µg pro Tag auf täglich 250 µg**
- Ein besonderes Problem stellen dabei schwangere Patientinnen mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse dar

Die Schilddrüsenfunktion während der Schwangerschaft

- Eventuelle Dosisanpassungen: T4 Dosis muss meist um 30-50% erhöht werden

Fazit

1. Bereits in der gesunden Schwangerschaft kommt es im **Schilddrüsenstoffwechsel zu Veränderungen**
2. Für eine optimale Entwicklung des Kindes ist eine **ausreichende Jodversorgung der Mutter wichtig**
3. Um Schilddrüsenstörungen der Mutter rechtzeitig diagnostizieren zu können, sollte zumindest **bei gefährdeten Frauen** (Schilddrüsenerkrankung bereits bekannt, familiäre Belastung) am **Anfang der Schwangerschaft eine Schilddrüsenfunktions- und Schilddrüsenantikörperbestimmung durchgeführt werden**

Fazit für die Praxis I

1. Ein normales TSH bedeutet nicht Schilddrüsengesundheit
2. Latente Schilddrüsenfunktionsstörungen sollten immer Anlass zu einer weiteren Diagnostik sein
3. Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse sind sehr viel häufiger bei Frauen als bei Männern.
Erklärt wird dieser Geschlechtsunterschied durch
 - Immunmodulation durch Östrogene
 - Kandidaten-Gene auf dem X-Chromosom

Fazit für die Praxis II

- 4. Eine vor der Schwangerschaft bestehende Schilddrüsenfunktionsstörung sollte vor einem Kinderwunsch saniert werden**
- 5. Schwangere mit Schilddrüsenfunktionsstörung müssen engmaschig und interdisziplinär betreut werden**
- 6. Patienten mit Risikofaktoren sollten frühzeitig erkannt und behandelt werden**

Quellen

- Kursus der Nuklearmedizin, Uni Würzburg
(www.uni-wuerzburg.de/nuklearmedizin/kursus/Kursus.htm)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
(www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien.php)
- www.uni-muenster.de/Nuklearmedizin/info/sd/I131.html
- Pschyrembel (www.pschyrembel.de)
- Roche Lexikon Medizin (www.gesundheit.de/roche/)
- www.m-ww.de/krankheiten/innere_krankheiten/hyperthyreose.html
- „Anatomie: Text und Atlas“, H. Lippert u.a.
- <http://www-immuno.path.cam.ac.uk/~immuno/>
- http://www.lkhf.at/-neu_abteilungen/nuklearmedizin
- uvm.