

K.-M. Derwahl & L.-A. Hotze

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse
Aktuelles – Bewährtes – Kontroverses

Überreicht mit freundlicher Empfehlung



Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Aktuelles – Bewährtes – Kontroverses

Referate des
21. Wiesbadener Schilddrüsengespräches 2003

Herausgeber:
K.-M. Derwahl, Berlin
L.-A. Hotze, Wiesbaden

UMD Medizin Verlag
Berlin

Anschrift der Herausgeber:

Prof. Dr. med. Karl-Michael Derwahl
Medizinische Klinik
St. Hedwig-Kliniken
Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt-Universität
Große Hamburger Str. 5 – 11
10115 Berlin
Tel.: 030 / 23 11-25 03
Fax: 030 / 23 11-23 24
m.derwahl@alexius.de

Prof. Dr. med. Lothar-Andreas Hotze
Schilddrüsenprechstunde
Peter-Sander-Str. 15
55252 Mainz-Kastel
Tel.: 06134 / 7 20 20
Fax: 06134 / 72 91 55
hotze@schilddruesenpraxis.de

© Januar 2003

UMD Medizin Verlag Berlin
Askaloner Weg 14
13465 Berlin

Alle Rechte der Verbreitung, auch durch Film, Funk, Fernsehen, fotomechanische Wiedergabe, Tonträger jeder Art sind vorbehalten.
Nachdruck, auch auszugsweise, Einspeicherung und Rückgewinnung in Datenverarbeitungsanlagen aller Art nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

Printed in Germany – Druck: Conrad, Berlin
Layout und Satz: Erwin Landl, Berlin

ISBN 3-9808004-2-3

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

21. Wiesbadener Schilddrüsengespräch 2003.
Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse: Aktuelles – Bewährtes – Kontroverses
Herausgeb.: K.-M. Derwahl und L.-A. Hotze. Berlin: UMD Medizin Verlag.
ISBN 3-9808004-2-3

Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Karl-Michael Derwahl, Berlin; Lothar-Andreas Hotze, Mainz-Kastel 7

Autoren 10

Morbus Basedow und endokrine Orbitopathie:

Konsequenzen aus neuen pathophysiologischen Einsichten

Armin Heufelder, München 11

Kasuistik: Autoimmunthyreopathie im zeitlichen Verlauf

Nadine Nazari, Mainz-Kastel 23

Behandlung der endokrinen Orbitopathie – Neue Konzepte?

George Kahaly, Mainz 31

Kasuistik:

Passagere Hyperthyreose bei Hashimoto-Thyreoiditis (Hashitoxikose)

Heiko Tuchelt, Berlin 41

Autoimmunthyreoiditis – Behandlung schon bei Euthyreose?

Petra Schumm-Draeger, München 47

Kasuistik:

Sekundäre Amenorrhoe durch Hypothyreose bei Jugendlichen

Nadine Nazari, Mainz-Kastel 59

News aus der Thyreologie –

Konsequenzen ziehen aus neuen klinischen Studien?

Karl-Michael Derwahl, Berlin 63

Vorwort

Mancher Schilddrüsenexperte mag behaupten, dass die Therapie von Schilddrüsenerkrankungen vor 10 Jahren sich kaum von dem unterscheidet, was heute als Standardtherapie gilt. Gibt es überhaupt neue Einsichten oder gar neue Therapiekonzepte? Welche klinische Bedeutung haben sie?

Das 21. Wiesbadener Schilddrüsengespräch stand unter dem Motto

„Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse Aktuelles – Bewährtes – Kontroverses“.

Begleitet von den traditionell bewährten Kasuistiken, die auf die Praxis hinführen, wurden wiederum von namhaften Experten die aktuellen Konzepte zur Behandlung des Morbus Basedow, der endokrinen Orbitopathie und der Autoimmunthyreoiditis dargestellt. Daran anknüpfend wurden die Validität und klinische Bedeutung neuer pathophysiologischer Einsichten diskutiert und die Frage beantwortet, ob und inwieweit diese neuen Konzepte allgemein oder im Einzelfall zu einer Modifizierung der Therapie beitragen können.

Es ist unbestritten, dass noch immer, insbesondere die Therapie der endokrinen Orbitopathie im Einzelfall sehr unbefriedigend ist. Aber gibt es Immunmodulatoren, die die Therapie optimieren können oder gibt es im Sinne der Evidenzbasierten Medizin Hinweise, dass Antioxidanzien die Therapie des Morbus Basedow und der endokrinen Orbitopathie verbessern?

Viele Fragen sind noch in der Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis unbeantwortet. Dass schon im Stadium der latenten Hypothyreose eine Behandlung sinnvoll und notwendig sein kann, wird von Schilddrüsenexperten in zunehmendem Maße akzeptiert und empfohlen. Aber ist es aufgrund tierexperimenteller Befunde sinnvoll, die Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis bereits bei euthyreoter Stoffwechsellage zu empfehlen?

Viele neue Studien der letzten Jahre haben in der Schilddrüsenpraxis bisher wenig Beachtung gefunden. Soll Propylthiouracil zur Behandlung der Hyperthyreose in der Schwangerschaft Thiamazol vorgezogen werden? Hat die Ein-

nahme von Kontrazeptiva einen Einfluss auf das Schilddrüsenvolumen? Schützt die Gabe von Selen vor der Entwicklung einer Autoimmunthyreoiditis?

Diese und viele andere Fragen wurden anlässlich des 21. Wiesbadener Schilddrüsengesprächs am 22. März 2003 erörtert und finden sich in den Referaten dieser Tagung wieder. Den namhaften Autoren möchten wir für ihre Mühe danken, innerhalb kurzer Zeit kompetente und praxisnahe Beiträge verfasst zu haben. Wir würden uns freuen, wenn dieser Symposiumsband eine große Verbreitung fände und dazu beitrüge, die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen in der Praxis zu verbessern.

Die Durchführung des 21. Wiesbadener Schilddrüsengesprächs 2003 und die Publikation der Referate und der vorgestellten Kasuistiken dieser Tagungen wäre ohne die großzügige Unterstützung durch die Firma Merck nicht möglich gewesen. Für ihren Einsatz und die hervorragende Kooperation möchten sich die Herausgeber besonders bei Frau Dr. Schulte-Knoerzer herzlich bedanken.

Berlin und Wiesbaden, im Dezember 2002

Prof. Dr. K.-M. Derwahl

Prof. Dr. L.-A. Hotze

Autoren

Prof. Dr. med. Karl-Michael Derwahl
Medizinische Klinik
St. Hedwig-Kliniken
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Humboldt-Universität
Große Hamburger Str. 5 – 11
10115 Berlin
Tel. 030 / 23 11-25 03
m.derwahl@alexius.de

Prof. Dr. med. Armin E. Heufelder
Arzt für Innere Medizin,
Endokrinologie und Rheumatologie
Elisenstr. 3 a
80335 München
endoc@web.de

Prof. Dr. med. Lothar-Andreas Hotze
Peter-Sander-Str. 15
55252 Mainz-Kastel
Tel. 06134 / 7 20 20
hotze@schilddruesenpraxis.de

Prof. Dr. med. George J. Kahaly
I. Medizinische Univ.-Klinik und
Poliklinik,
Klinikum der
Johannes-Gutenberg-Universität,
55101 Mainz
kahaly@endokrinologie.klinik.uni-mainz.de

Dr. med. Nadine Nazari
Praxis Prof. Hotze
Peter-Sander-Str. 15
55252 Mainz-Kastel
Tel. 06134 / 7 20 20
nazari@schilddruesenpraxis.de

Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Draeger
3. Medizinische Abteilung
für Endokrinologie, Stoffwechsel und
Angiologie
Krankenhaus München-Bogenhausen
Engschalkinger Str. 77
81925 München
Tel. 089 / 92 70 21 11
schumm-draeger@extern.lrz-muenchen.de

Dr. med. Heiko Tuchelt
Arzt für Innere Medizin,
Endokrinologie
Praxis Kaisereiche
Wilhelm-Hauff-Str. 21
12159 Berlin
Tel. 030 / 859 53 60
tuchelt@zedat.fu-berlin.de

Morbus Basedow und endokrine Orbitopathie: Konsequenzen aus neuen pathophysiologischen Einsichten

Armin E. Heufelder

Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie und Rheumatologie, München

Pathophysiologie des Morbus Basedow und der endokrinen Orbitopathie

Dem Morbus Basedow liegt ein systemischer Autoimmunprozess zugrunde, der neben der Schilddrüse als primärem Zielgewebe auch das in den Orbitahöhlen gelegene Binde-, Fett- und Augenmuskulgewebe betrifft. Bei einem kleinen Teil der Patienten mit Morbus Basedow und endokriner Orbitopathie (EO) kommt es darüber hinaus zu einer charakteristischen gallertartigen Schwellung der Unterschenkel oder Vorfüße (prätibiales Myxödem) sowie zu Hautveränderungen im Bereich der Finger und Zehen (Akropachie).

Für den Morbus Basedow besteht eine polygenetische Prädisposition (HLA-Gene u. a.). Zwillingsstudien aus Dänemark, Kanada und Kalifornien weisen auf die im Vergleich zu Umweltfaktoren größere Bedeutung der Genetik beim Morbus Basedow hin und unterstreichen die auffällige Häufung von Autoimmunerkrankungen bei erstgradigen Verwandten von Patienten mit Morbus Basedow. Auf dem Boden dieser permissiv wirksamen genetischen Prädisposition können Triggerfaktoren die Manifestation des Morbus Basedow begünstigen. Hierzu zählen beispielweise Infektionen mit gastrointestinalen Erregern wie *Yersinia enterocolitica*, die das Immunsystem aufgrund von Epitop-Homologien zwischen den bakteriellen Hüllproteinen und dem humanen TSH-Rezeptor fehlleiten können. Weitere manifestationsfördernde Faktoren sind der Nikotinkonsum (4–7-fache Risikoerhöhung), eine oft unbemerkte Iod-Kontamination und körperlicher oder psychischer Stress. Das Vorhandensein eines CTLA-4-Gen-Polymorphismus scheint ebenfalls permissiv und verstärkend auf den Immunprozess einzuwirken.

An der Initiierung und Perpetuierung des intrathyreoidalen Immunprozesses beim Morbus Basedow sind vorrangig dendritische Zellen und B-Zellen in der Schilddrüse und in den regionalen Lymphknoten beteiligt, die Antigene (z. B. bakterielle Antigene oder den löslichen TSH-Rezeptor) aufnehmen,

prozessieren und gegenüber T-Zellen präsentieren. Als Folge hiervon kommt es unter Sekretion zahlreicher proinflammatorischer Zytokine und Chemokine, akzelerierter Neovaskularisation und Hochregulation endothelialer Adhäsionsmoleküle zu einer zunehmenden Nachrekrutierung von T-Zellen in die Schilddrüse. Die Bildung von hochaffinen TSH-Rezeptor-Antikörpern (mit unterschiedlichen Epitop-Spezifitäten) durch B-Lymphozyten und Plasmazellen in der Schilddrüse, den regionalen Lymphknoten und in Leber, Milz und Knochenmark erfolgt unter dem Einfluss eines dafür günstigen Zytokinmilieus, an dessen Orchestrierung der intrazelluläre Transkriptionsfaktor NF κ B wesentlichen Anteil hat. Als Folge des systemischen und intrathyreoidalen Hypermetabolismus besteht beim Morbus Basedow ein erhöhter oxidativer Stress, der seinerseits (und verstärkt durch Nikotineinfluss) die Freisetzung hochreaktiver freier Radikale, immunregulatorischer Zytokine und Chemokine sowie vasoaktiver Peptide stimuliert und eine T-Zell-Dysbalance in Richtung TH-2-Typ in Gang hält. Möglicherweise spielen auch Mechanismen einer defizienten oder blockierten Apoptose in Thyreozyten und infiltrierten immunregulatorischen Zellen eine Rolle. Der Nachweis von TSH-Rezeptoren außerhalb der Schilddrüse (v.a. Orbita- und Prätibialgewebe, Knochen, Gehirn, Herz) erklärt zumindest teilweise die extrathyreoidalen Manifestationen beim Morbus Basedow.

Der EO liegt eine immunologische Entzündungsreaktion zugrunde, die prinzipiell der in der Schilddrüse ähnelt, jedoch aufgrund der besonderen anatomischen Lokalisation eine mechanische Komponente einschließt und zur ausgeprägten Schwellung des peri- und retroorbitalen Gewebes mit rasch einsetzender räumlicher Enge in den knöchern begrenzten Orbitae führen kann. Durch den intraorbitalen Druckanstieg resultiert ein Vortreten der Augen (Protrusio bulbi) und eine Schwellung bis hin zum Prolaps der inflammatorisch veränderten Binde- und Fettgewebsanteile im Bereich der Ober- und Unterlider (periorbitale Ödeme). Zusätzlich können Motilitätsstörungen der äußeren Augenmuskeln auftreten, die je nach Ausmaß der asymmetrischen Beeinträchtigung mit Doppelbildern einhergehen. Im Extremfall kann eine massive Volumenzunahme der Orbitastrukturen zu einem eingeschränkten venösen und arteriellen Blutfluss führen. Eine permanente Visusreduktion durch Kompression oder Traktion des Nervus opticus im Rahmen einer EO ist selten.

In den meisten Fällen ist klinisch nur eine geringe „Mitbeteiligung“ der Augenhöhlgewebe zu erkennen, wenngleich bei subtiler Diagnostik (Ultraschall, Kernspintomographie, Sakkadenerfassung) bei nahezu allen Patienten mit Morbus Basedow eine subklinische EO festgestellt werden kann. Als Konsequenz hieraus sollten alle Patienten mit Morbus Basedow als Risikokandidaten für

eine progrediente EO angesehen und im klinischen Verlauf bezüglich dieses Risikos beraten und kontrolliert werden.

Internistische und laborchemische Diagnostik

Bei typischer Manifestation lässt sich die Diagnose eines Morbus Basedow mit begleitender EO klinisch auf Anhieb stellen. Meist liegen charakteristische klinische Symptome und Beschwerden vor, die bereits inspektorisch und anamnestisch auffällig sind. Im Bereich der Schilddrüse tastet man häufig eine Struma, die manchmal schwirrt. Eine charakteristische Prominenz in der lateralen Lidregion (Tränendrüsenbeteiligung und Fettgewebssprolaps) weisen bei genauer Inspektion nahezu alle Patienten mit Morbus Basedow auf. Am häufigsten ist ein bilateraler EO-Befund zu erheben, der einseitig stärker ausgeprägt sein kann. Ein streng unilateraler Befund sollte grundsätzlich Anlass zum differentialdiagnostischen Ausschluss anderer Ursachen geben. Die EO manifestiert sich in der Regel in engem zeitlichem Zusammenhang ($\pm 6-12$ Monate) zum Auftreten der Hyperthyreose, meist mit einer Latenz von wenigen Monaten, seltener in größerem zeitlichem Abstand nach- und nur in Einzelfällen vor dem Auftreten der Hyperthyreose. Retrospektiv beschreiben die Patienten als frühestes Zeichen häufig eine Schwellung in der lateralen Oberlidregion. Als typische Beschwerden und Befunde der aktiven EO werden Tränenträufeln (Epiphora), Lichtscheu (Photophobie), Druck- und Fremdkörper- bzw. Sandkorngefühl, Augenbrennen, retrobulbäre Missempfindungen, Ober- und Unterlidödeme, ein Vortreten der Augen (Protrusio bulbi) sowie Doppelbilder beobachtet. Die Beschwerden werden meist morgens nach dem Aufwachen stärker als abends empfunden. Ermüdungsdoppelbilder treten dagegen meist abends auf. Bei höhergradiger entzündlicher Aktivität der EO kann es zu starkem Tränenfluss mit Verschwommensehen, zur ausgeprägten periorbitalen Schwellung sowie zur Augenmuskulbeteiligung mit Einschränkung der Augenbeweglichkeit und – bei seitendifferenzierter Motilitätsstörung – zum Auftreten intermittierender oder persistierender Doppelbilder kommen. Die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Morbus Basedow und endokriner Orbitopathie gehört in die Hand eines erfahrenen Spezialistenteams (Hausarzt in Zusammenarbeit mit einem Thyreologen und Augenarzt). Mit der bloßen Gabe von Thyreostatika und Abwarten ist es nicht getan. Neben der initialen Diagnostik (klinischer Befund, Bestimmung von fT₄, fT₃, TSH, TSH-Rezeptor-Antikörper, Ultraschall der Schilddrüse) ist eine frühzeitige Risikostratifizierung und -modifikation erforderlich (Schweregrad der Hyperthyre-

ose, Volumen und Vaskularisierungsgrad der Schilddrüse, Vorliegen einer EO, Aktivitäts- und Schweregrad der EO, Vorliegen sonstiger extrathyreoidaler Manifestationen und assoziierter Immunopathien, konsequentes Abstellen des Hochrisikofaktors Rauchen, Hinweis auf Jodkarenz u. a.). Zur Forcierung des Nichtrauchens genügt nicht ein wohlmeinender Ratschlag, sondern ein Nikotinentwöhnungskonzept oder zumindest die eingehende und wiederholte Besprechung der Problematik mit Hinweis auf die geringe Remissionswahrscheinlichkeit, das schlechtere Ansprechen auf die Therapie und das höhere Risiko für eine kompliziert verlaufende EO. Der klinische und laborchemische Verlauf ist engmaschig zu überwachen. Die Hyperthyreose sollte rasch unter Kontrolle kommen, eine Hypothyreose sollte konsequent vermieden werden. Eine Szintigraphie der Schilddrüse trägt in den meisten Fällen nichts zum Management bei und sollte nur noch bei gezielter, begründbarer Indikation erfolgen. Bei Manifestation oder Progredienz einer EO sind frühzeitig immunmodulatorische Maßnahmen gefordert. Bei Vorliegen einer EO in Verbindung mit Nikotinkonsum sollte von einer Radiojodtherapie der Schilddrüse besser Abstand genommen werden, zumal eine präventive Steroidgabe in dieser Situation nicht sicher wirkt.

Rasche Kontrolle der Hyperthyreose
Vermeiden einer Hypothyreose
Frühzeitige Risikostratifizierung
Präventives Risikofaktoren-Management
Forcierte Nikotinentwöhnung
Vermeidung repetitiver Radiojodtherapien
Thyreoidektomie nur an spezialisierten Zentren
Ausgleich eines Mangels an gonadalen Steroidhormonen
Verbesserung der antioxidativen Kapazität
Optimierung der Selenversorgung
Interdisziplinäres Behandlungskonzept durch Spezialisten
Engmaschige Verlaufskontrollen von SD und Orbitae

Tab. 1: Konsequenzen aus neuen pathophysiologischen Erkenntnissen beim Management des Morbus Basedow

Ophthalmologische und bildgebende Diagnostik

Patienten mit klinischem Verdacht auf eine EO sollten sich unmittelbar nach Diagnosestellung beim spezialisierten Augenarzt zur Bestimmung von Seh-

schärfe, Spaltlampenmikroskopie, Funduskopie, Blickrichtungs-Tonometrie, orthoptischen Untersuchung und zur Orbita-Sonographie vorstellen. Durch diese Maßnahmen – ergänzt durch eine Perimetrie und Farbsinnprüfung – kann eine Beteiligung von Cornea, Nervus opticus und Orbitastrukturen sicher nachgewiesen, quantifiziert und als Ausgangsbefund für künftige Kontrolluntersuchungen dokumentiert werden. Gerade bei unilateralem oder deutlich asymmetrischem Augenbefund sowie rasch einsetzender oder rapide progredienter okulärer Symptomatik ohne zeitliche Assoziation mit einer Immunthyreopathie sollten differentialdiagnostisch entzündliche, vaskuläre und tumoröse Orbitaprozesse ausgeschlossen werden. Zusätzlich zur Orbitasonographie liefern die Computertomographie (CT ohne Kontrastmittel!) und die Kernspintomographie (MRT) bei Patienten mit höhergradiger EO und Visusminderung oder massiver Protrusio bulbi wertvolle Zusatzinformationen. Nach eigenen Erfahrungen genügt bei der Mehrzahl der Patienten mit EO die Orbita-Sonographie als alleiniges bildgebendes Verfahren, das ohne Nebenwirkungen und kostengünstig rasch verfügbare Informationen liefert und auch im Langzeitverlauf für engmaschige Therapiekontrollen eingesetzt werden kann. Typische sonographische Orbitabefunde bei EO umfassen eine Verdickung der externen Augenmuskeln mit veränderter Reflektivität, ein aufgelockertes Reflektionsmuster des Orbitafettgewebes, eine vergrößerte Tränendrüse sowie eine verdickte Optikusscheide bei Optikuskompression im Muskelkonus. In ihrer klassischen Form präsentiert sich eine EO im orbitalen CT mit einer Verdickung der externen Augenmuskeln, Prädilektionsstellen sind vor allem die sehnenfernen Partien der unteren und medialen geraden Augenmuskeln. Zusätzlich kann die MRT der Orbitae (T₂-Wichtung, „STIR“-Sequenz) Hinweise für eine entzündliche Aktivität der Augenmuskeln liefern, wenngleich die Treffsicherheit der MRT bei der Aktivitätsbeurteilung der EO nach wie vor strittig ist. Die ¹¹¹Indium-Octreotid-Szintigraphie der Orbitae bietet keine differentialdiagnostisch verwertbaren Zusatzinformationen und wird aufgrund der beträchtlichen Kosten und Strahlenexposition allenfalls in schwierigen Einzelfällen zur Aktivitätsbeurteilung herangezogen.

Konservative und chirurgische Therapie

Die adäquate, am individuellen Verlauf orientierte Therapie des Morbus Basedow und der EO gestaltet sich häufig schwierig und sollte von einem erfahrenen, interdisziplinären Ärzteteam (Hausarzt, Endokrinologe, Augenarzt) gesteuert werden. Angesichts des Fehlens spezifischer und zuverlässig wirk-

samer, nebenwirkungsarmer Therapieverfahren der EO müssen präventive Maßnahmen und eine frühzeitige Identifikation von Risikosituationen ganz im Vordergrund stehen. Die leider unverändert begrenzten Therapieoptionen lassen sich nur dann gezielt und wirkungsvoll nutzen, wenn ein kompetentes interdisziplinäres Team eng kooperiert. Von größter Bedeutung ist dabei eine in kurzen Intervallen überwachte und ganz am individuellen Befund orientierte Differentialtherapie.

Die Krankheitsdynamik der Immunhyperthyreose ist in der Regel gut vorhersehbar (Ausnahme: Iod-induzierte Hyperthyreose). Mittels antithyreoidaler medikamentöser Therapie, near-total-Resektion der Schilddrüse oder ablativer Radiojodtherapie lässt sich das Problem der Hyperthyreose in aller Regel unschwer lösen. Ziel ist immer das Erreichen einer möglichst raschen und dauerhaften Remission mit optimal eingestellter Euthyreose. Im Gegensatz dazu ist der Verlauf der EO von Patient zu Patient äußerst variabel und kaum prognostizierbar. Im Extremfall können eine Vollremission ohne spezifische Therapie oder auch schwere, therapierefraktäre Verläufe mit Amaurose trotz konservativer und chirurgischer Maximaltherapie auftreten. Am häufigsten sind jedoch milde bis mittelschwere Verlaufsformen, die nach einer bis zu zwei Jahre lang dauernden aktiven Phase in ein inaktives Stadium mit variablen Residualzuständen münden. Vorrangiges Therapieziel bei der EO ist weniger eine Restitutio ad integrum, sondern vielmehr eine rasche Inaktivierung des floriden, orbitalen Entzündungsprozesses sowie eine Reduzierung unkontrolliert ablaufender fibrogener Effekte. Trotz konventioneller kombinierter Glukokortikoidtherapie und Retrobulbärbestrahlung muss in bis zu 50 % der Behandlungsfälle mit einer ungenügenden Wirkeffektivität sowie mit unerwünschten Nebenwirkungen gerechnet werden. Die Langzeitergebnisse bei der EO sind nach wie vor unbefriedigend, zumal relevante klinische Endpunkte und die Lebensqualität häufig nur unwesentlich verbessert werden.

Basisziele: Interdisziplinäres Therapiekonzept, Euthyreose, Nikotinverzicht

Als vordringliche therapeutische Maßnahmen gilt es, bei allen Patienten mit Morbus Basedow und EO eine rasche und dauerhafte Einstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage zu gewährleisten, da sich sowohl hyperthyreote als auch hypothyreote Stoffwechsellagen ungünstig auf den Orbitabefund auswirken. Schon durch die Einstellung einer kontinuierlichen euthyreoten Stoff-

wechsellage (z. B. durch antithyreoidale Behandlung mit einem Thionamid) und aktive wie passive Nikotinkarenz kommt es bei vielen Patienten zu einer Rückbildung oder Konsolidierung des entzündlichen Orbitabefundes. Wesentliche Voraussetzung für die Einstellung einer euthyreoten Stoffwechselfunktion sind regelmäßige Kontrollen der peripheren Schilddrüsenhormonwerte und des basalen TSH-Spiegels (zum Ausschluss einer sich abzeichnenden Hypothyreose, erkennbar am ansteigenden oder „messbar werdenden“ TSH). Eine Kombinationstherapie mit einem Thionamid (Carbimazol, Thiamazol) und Levothyroxin (z. B. Euthyrox®) (50–75 µg/Tag) ist geeignet, die Einstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage zu erleichtern und das Risiko hyper- oder hypothyreoter Phasen zu vermeiden. Sehr hohe initiale TRAK-Titer, die im Therapieverlauf nicht wesentlich oder nur passager abfallen, scheinen mit einer ungünstigeren Prognose der EO assoziiert zu sein. Entgegen früheren Auffassungen korrelieren die initialen Konzentrationen der TRAK nicht eng genug mit der Prognose der EO, um alleine vom Ausfall dieses Parameters differentialtherapeutische Entscheidungen bezüglich der Schilddrüse oder der EO abhängig machen zu können.

Flankierende Therapiemaßnahmen bei gering aktiver endokriner Orbitopathie

Da die EO bei der Mehrzahl der Patienten mit Typ MB klinisch weitgehend blande verläuft, sind symptomatische Basismaßnahmen wie Lichtschutzgläser, Tränenersatzmittel (tagsüber als Augentropfen, nachts als Augensalbe oder -gel) und Schlafen mit erhöhtem Kopfteil neben einer aufmerksamen Beobachtung des Spontanverlaufs meist ausreichend. Bei jedem Patienten mit aktiver EO sollte gezielt nach dem Nikotinabusus, einem der wichtigsten aggravierenden Faktoren für den Schweregrad und den Verlauf einer EO, gefragt werden. Höhergradige, progrediente und therapierefraktäre Verlaufsformen der EO finden sich häufiger bei Patienten mit starkem Nikotinabusus, die während des Krankheitsverlaufs ihren Zigarettenkonsum nicht oder nicht entscheidend zu reduzieren vermögen. In allen Stadien der EO sollte daher versucht werden, den Betroffenen diesen ungünstigen Zusammenhang zu verdeutlichen und sie zu einer möglichst weitgehenden Nikotinabstinenz anzuhalten. Angesichts neuerer Erkenntnisse über die Bedeutung von oxidativem Stress und die günstige Wirkung einer Selen-Substitution bei der Immthyreoiditis Hashimoto kann prophylaktisch und therapeutisch die Gabe von Selen (z. B. Natriumselenit 200 µg/Tag) und antioxidativer Wirkstoffe (z. B. Vitamin C, E, N-Acetyl-

cystein, Alpha-Liponsäure) erwogen werden. Darüber hinaus empfiehlt sich bei Frauen (mit unregelmäßigem Zyklus und in der Menopause) sowie bei älteren Männern (Andropause) eine Funktionskontrolle der gonadalen Steroidhormone, weil ein Mangel an Progesteron, Testosteron und DHEA Immunprozesse verstärken kann.

Retrobulbärbestrahlung oder Glukokortikoide bei hoher Entzündungsaktivität?

Bei ausgeprägter entzündlicher Symptomatik mit Chemosis, konjunktivaler Injektion, Periorbitalödem, beginnender Motilitätsstörung und Beeinträchtigung von Gesamtbefinden und Arbeitsfähigkeit ist die orale (Prednisolon 40–60 mg/Tag, langsame Dosisreduktion über 4–6 Wochen) oder intravenöse (Methylprednisolon 250–1000 mg/Tag über 5 Tage, dann 1–2 × pro Woche) Applikation von Glukokortikoiden indiziert. Die Wirksamkeit einer Retrobulbärbestrahlung wird heute von Experten überwiegend angezweifelt. Mehrere randomisierte, prospektive, Plazebo-kontrollierte Studien aus neuerer Zeit widersprechen den positiven Ergebnissen früherer, unkontrollierter retrospektiver Studien. Erfahrungen der Mayo Clinic dokumentieren neben einer mangelnden Wirksamkeit auch ein beträchtliches Risiko für retinale Spätschäden. Eine Indikation zur Retrobulbärbestrahlung besteht nach den Erfahrungen der EO-Forschergruppen aus Amsterdam und Utrecht auch nicht bei Patienten mit gering-mäßig aktiver EO, so dass allenfalls noch EO-Patienten mit frisch aufgetretenen Motilitätsstörungen von einer Retrobulbärbestrahlung zu profitieren scheinen. In allen anderen Situationen wird mit dem Abwarten eines Therapieeffektes eher Zeit verloren als ein therapeutischer Gewinn erzielt. Hinzu kommt, dass keine Einigkeit über das beste Dosierungsschema einer Retrobulbärbestrahlung besteht, weil eine niedrigdosierte protrahierte Bestrahlung offenbar ebenso (wenig) wirksam ist wie die konventionelle Applikation von 10×2 Gy binnen 2 Wochen.

Manifestiert sich eine EO mit hochgradiger entzündlicher Aktivität und Komplikationen, favorisieren wir initial die intravenöse Applikation von Glukokortikoiden (z.B. je 1000 mg Methylprednisolon pro Tag über 5 Tage oder eine intravenöse Intervalltherapie, danach orale Weiterbehandlung), häufig gefolgt von einer oralen Immunmodulation mit Methotrexat (z.B. 15 mg/Woche). Letztere wirkt unspezifisch immunsuppressiv und mit einer Latenzzeit von bis zu 8 Wochen auf die akut-entzündliche Komponente

des orbitalen Autoimmunprozesses, wobei sich der Therapieerfolg erst nach etwa 4 Monaten abschließend beurteilen lässt. Im chronischen Stadium der EO, wenn bereits fibrös veränderte externe Augenmuskeln mit eingeschränkter Motilität oder eine chronische Optikusneuropathie vorliegen, zeigen immunmodulatorische Therapieverfahren keinen Erfolg mehr. Daher ist es vordringlich, diese Therapieformen möglichst frühzeitig im Stadium der hohen entzündlichen Aktivität einzusetzen.

Konservative oder operative Therapie bei therapierefraktärer Situation?

Neben absoluter Nikotinkarenz, engmaschigen Kontrollen und präziser Einstellung einer euthyreotischen Stoffwechsellage sind bei schweren Verlaufsformen einer EO mit hochgradiger entzündlicher Aktivität, massivem Binde- und Fettgewebprolaps, prominenten Motilitätsstörungen sowie visusbedrohenden Komplikationen (Expositionskeratitis, Optikusneuropathie) aggressivere Behandlungsverfahren indiziert, die zumindest unter teilstationären Bedingungen erfolgen sollten. Diese zum Teil mit beträchtlichen Nebenwirkungen behafteten Maßnahmen umfassen die hochdosierte intravenöse bzw. orale Stoßtherapie mit Glukokortikoiden (je 1000 mg Prednisolon/Tag intravenös über 5 Tage, dann orale Fortsetzung mit 40–60 mg/Tag mit schrittweiser Dosisreduktion um 5–10 mg/Woche bis zu einer Erhaltungsdosis von 10–20 mg/Tag), die Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat und die operative Orbitadekompression. Letztere kommt überwiegend bei Patienten mit schwerer, therapierefraktärer EO und Optikusneuropathie oder progredienter Expositionskeratitis – im Einzelfall auch als Notfalleingriff – zum Zuge und sollte von einem in der Orbitachirurgie versierten Spezialisten durchgeführt werden. Bleiben postoperativ ein inkompletter Lidschluss oder eine Expositionskeratopathie bestehen, können zusätzlich supportive Maßnahmen (Uhr-glasverband, Tarsorrhaphie) indiziert sein.

Rehabilitation im stabilen Residualstadium

Durch flankierende, rehabilitative Maßnahmen, z.B. Prismenverordnungen (Folien, Gläser) bei Doppelbildern lassen sich subjektiv störende Symptome der chronischen EO häufig verbessern, gelegentlich ist eine vorübergehende monokulare Okklusion indiziert. Operative, rehabilitative Eingriffe sind im floriden Stadium der Erkrankung kontraindiziert und erst ratsam, wenn über

mindestens vier Monate ein stabil inaktives Erkrankungsstadium besteht. Motilitätsstörungen der externen Augenmuskeln mit zumeist resultierenden Doppelbildern können im inaktiven Stadium durch operative Augenmuskelkorrekturen verbessert oder beseitigt werden. Bei persistierender Oberlidretraktion können lidverlängernde Operationen (Müllerektomie, Levator-Aponeurosenverlängerung mittels Duraimplantat) durchgeführt werden. Im Falle eines störenden periorbitalen Fettgewebssprolaps bzw. bei persistierender Protrusio bulbi werden mit Hilfe der Orbitafettgewebsexzision kosmetisch zufriedenstellende Ergebnisse erreicht. Sämtliche rehabilitative Operationen im Rahmen einer EO sollten nur von erfahrenen Orbitachirurgen an Zentren mit ausreichend hoher Operationsfrequenz durchgeführt werden.

Neue Therapieformen: Erfolgreich in Einzelfällen

Erfahrungen mit neueren experimentellen Therapieansätzen wie der Behandlung mit langwirksamen Somatostatinanaloga bestehen bislang nur in Form kleinerer, unkontrollierter Serien und sind daher mit der gebotenen Vorsicht zu bewerten. Ob solche neuen Therapieansätze einen Vorteil gegenüber den etablierten Therapieverfahren bieten, ist derzeit völlig offen. Mit der Publikation von Ergebnissen der ersten prospektiv durchgeführten randomisierten, Placebokontrollierten Doppelblindstudie (Newcastle/UK, Marburg/München, Deutschland) zu Sandostatin LAR bei Patienten mit aktiver EO ist erst Ende 2003 zu rechnen.

Pathophysiologisch sinnvoll und begründbar, jedoch ebenfalls noch ohne gesicherten Wirksamkeitsnachweis ist die antioxidative und entzündungshemmende Therapie durch kombinierte Applikation von Substanzen wie Selen, Nicotinamid, Vitamin C, Vitamin E, N-Acetyl-Cystein, Alpha-Liponsäure, Bioflavonoiden, Omega-3-Fettsäuren, Pentoxiphyllin u.a. Insbesondere Raucher profitieren nach bisherigen Erfahrungen von diesem Behandlungsansatz. Eine prophylaktische Gabe dieser Wirkstoffe ist bei Patienten mit Morbus Basedow und hohem Risiko für eine schwere EO (Tab. 2) denkbar, da sie exzellent verträglich sind und keine wesentlichen Nebenwirkungen aufweisen. Mehrere Studien untersuchen derzeit die Wirksamkeit der antioxidativen Therapie bei Patienten mit Morbus Basedow und mäßig-aktiver EO. Die bislang publizierten positiven Resultate einiger kleinerer Studien zur EO mit Substanzen wie Nicotinamid oder Pentoxiphyllin wurden jedoch unkontrolliert bzw. mit einem nicht ausreichend kontrollierten Studiendesign gewonnen.

Nikotinabusus
Körperlicher und/oder psychischer Stress (?)
Hoher TSH-Rezeptor-Antikörpertiter
Schwere oder rezidivierende Hyperthyreose
Iod-induzierte Hyperthyreose
Großes Schilddrüsenvolumen (> 50 ml)
Persistierend starke Hypervaskularisation
Vorliegen des CTLA-4-Polymorphismus (?)
Selen-Mangelversorgung (?)
Progesteron-/DHEA-Defizit postpartal oder perimenopausal
Testosterondefizit bei Männern

Tab. 2: Indizien für einen komplizierten Verlauf beim Morbus Basedow

Einfluss der Therapie des Morbus Basedow auf die endokrine Orbitopathie

Nach wie vor ungeklärt ist die Frage, ob die jeweils gewählte Therapieform der Basedow-Immhyperthyreose (Thionamide, Radiojodtherapie oder nahezu vollständige Thyreoidektomie) Inzidenz, Aktivitäts- und Schweregrad sowie Prognose einer EO beeinflusst. Basierend auf den zum Teil gemeinsamen pathogenetischen Faktoren bei der Entstehung der thyreoidalen und orbitalen Manifestationen des MB könnte die längerfristige Freisetzung von Schilddrüsenantigenen durch die destruktiv wirkende Radiojodtherapie zu einer Verschlechterung des orbitalen Immunprozesses führen. Um wiederholte Radiojodtherapien und die damit verbundene repetitive Antigenfreisetzung zu vermeiden, sollte eine Radiojodtherapie zur Behandlung der Basedow-Hyperthyreose bereits initial in ablativer Dosierung erfolgen, was nur bei kleineren Schilddrüsenvolumina sicher möglich ist. Besteht bereits eine deutliche EO oder liegen Risikofaktoren für die Entstehung einer schweren EO vor, sollte möglichst keine Radiojodtherapie erfolgen. Da bereits eine vorübergehende Hypothyreose einen wesentlichen aggravierenden Faktor der EO darstellt, sollte der absehbaren Entwicklung einer Hypothyreose nach ablativer Radiojodtherapie (50 – 75 µg Levothyroxin) oder nahezu totaler Thyreoidektomie (100 – 125 µg Levothyroxin) durch frühzeitige Substitution mit Schilddrüsenhormon vorgebeugt werden. Bei Patienten mit Basedow-Immhyperthyreose, die keine derartigen Risikokonstellationen aufweisen, bleibt die Radiojodtherapie (ohne begleitenden Glukokortikoidschutz) unverändert eine effektive, sichere und risikoarme Therapiemaßnahme.

Kasuistik:

Autoimmunthyreopathie im zeitlichen Verlauf

Nadine Nazari
Schilddrüsenpraxis, Mainz-Kastel

Vorgeschichte:

5/98 wurde bei der 1965 geborenen Patientin im Rahmen einer augenärztlichen Untersuchung der Verdacht auf eine endokrine Orbitopathie geäußert. Es entwickelte sich kurz darauf ein entzündlicher Prozess am linken Auge mit Lichtempfindlichkeit und starkem Tränen, morgendlicher Schwellung und Druckgefühl. In der Augenklinik Mainz bestätigte man den Verdacht auf eine e.O. und verordnete lokale Therapeutika (Liposic, Corneregel).

Nach ihrer 1. Entbindung 6/97 beobachtete die Patientin ab April 1998 nächtliches Schwitzen und erhöhten Ruhepuls mit Dyspnoe bei körperlicher Betätigung. Es kam zu einer schnellen Gewichtsabnahme von 11 kg nach der Schwangerschaft. Auswärts wurde 7/98 eine manifeste Überfunktion festgestellt, so dass eine Therapie mit 20 mg Thiamazol eingeleitet wurde.

Erstvorstellung 7/98:

Die körperliche Untersuchung ergab ein Gewicht von 65,6 kg und einen Puls von 100 Schlägen/Minute bei einem Blutdruck von 140/75 mmHg.

Es lagen eine Rötung der Bindehaut, Lidschwellung links und ein Lagophthalmus links vor. Exophthalmometerwerte nach Hertel: Basis 110, rechts 18, links 19; Lidspalte rechts 1,1 cm, links 1,2 cm.

In der Bildgebung zeigte sich eine 12,4 ml große, inhomogene und leicht mehrdurchblutete Schilddrüse bei einem Gesamt-Uptake von 7,12 % (Abbildung 1).

Labor:	TT3:	1,85 ng/ml	(0,8–2,0)
	FT4:	1,99 ng/dl	(1,0–1,8)
	TSH1:	< 0,005 µU/ml	(0,27–4,2)
	TSH2:	< 0,005 µU/ml	(3,0–25)
	TPO-Ak:	128 IU/ml	(< 18)
	Tg-Ak:	400 IU/ml	(< 70)
	TRAK:	15	(< 18)

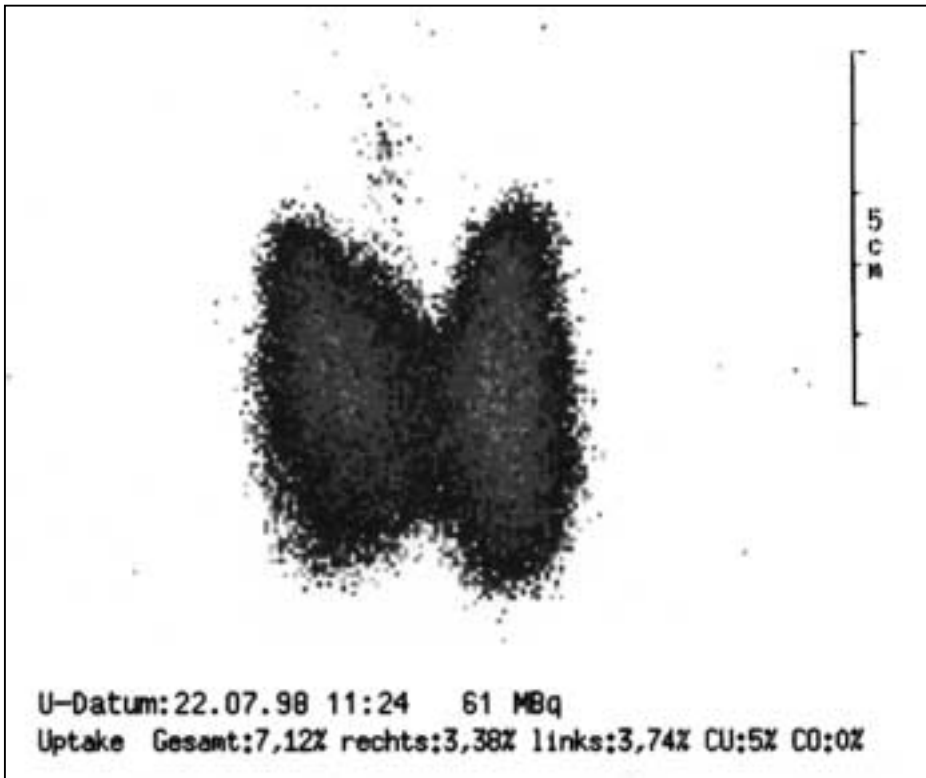


Abb. 1 Szintigraphie bei M. Basedow

Diagnose: Normalgroße Schilddrüse bei M. Basedow mit manifester Überfunktion.
 Endokrine Orbitopathie I, II, III.

Unter 20 mg Thiamazol kam es zum Absinken von T3 und fT3 bei weiterhin supprimierter thyreotroper Aktivität, so dass eine Reduktion auf 15 mg Thiamazol empfohlen wurde. Bei Normalisierung der Werte konnte die Dosis bis auf 5 mg (10/98) reduziert werden. 12,5 µg Levothyroxin sollten zusätzlich eingenommen werden. Die Leistungsfähigkeit besserte sich, der Ruhepuls sank auf ca. 80 Schläge/Minute ab, und die Patientin fühlte sich weniger abgehetzt. Das retrobulbäre Druckgefühl war mittlerweile verschwunden.

In der Augenklinik wurde Ende 7/98 eine Behandlung mit Urbason (20 bzw. 40 mg) empfohlen. Es kam zusätzlich zu einer Keratoconjunctivitis epidermica. Eine Cortison-Akne empfand die Patientin als leicht störend. Außerdem kam

es zu einer Gewichtszunahme von 65 kg auf 71 kg. 11/98 wurde die Urbasontherapie ausgeschlossen – wobei es nicht zu einer erneuten Zunahme der Augenbeschwerden kam.

12/98 gab die Patientin ein gutes Allgemeinbefinden an. Es kam teilweise nachts zu Schmerzen und Tränen der Augen, was sich unter Vislube besserte. Oberlidretraktion, Lidschwellungen, Chemosis, Tränenträufeln und diskreter Lagophthalmus links lagen vor. Exophthalmometerwerte nach Hertel: Basis 110, rechts 16, links 18; Lidspalte rechts 1,0 cm, links 1,2 cm.

Das Schilddrüsenvolumen lag bei 11,9 ml bei echoarmem, nicht mehr so stark inhomogenem Muster.

Wir rieten bei latenter Hypothyreose bereits ab 10/98 zu einer kontinuierlichen Steigerung auf 100 µg (1/99) Levothyroxin bei 5 mg Thiamazol.

Unverändert lag ein guter Allgemeinzustand bei konstanten Augenbeschwerden vor (nächtliche Schmerzen, abendliche Schwellungen, gelegentliches Augen tränen).

Die Augenklinik Mainz sah im Verlauf eine Radiatio als induziert. Die Benetzungsprobleme könnten auch mit der abgelaufenen Keratitis zusammenhängen. Die Radiatio beider Orbitae unter Cortisonschutz erfolgte mit 16 Gy vom 19.01.–29.01.1999 nach vorangegangenem MRT (Befund: gerade äußere Augenmuskel bds. nicht signifikant verdickt; T2-Relaxationszeit jedoch deutlich verlängert). Nach langsamem Ausschleichen der Cortisontherapie kam es zur Verschlechterung der Augensymptomatik mit starken morgendlichen Schmerzen beider Augen und retrobulbären Schmerzen, so dass eine erneute Erhöhung der Cortisondosis nötig war (5 mg Urbason).

2/99 Exophthalmometerwerte nach Hertel: Basis 110, rechts 16, links 17 (Abbildung 2).

8/99 zeigte sich eine 10,3 ml große leicht inhomogene Schilddrüse, die keine Mehrdurchblutung aufwies.

Labor:	TT3:	1,5 ng/ml	(0,8–2,0)
	FT4:	0,73 ng/dl	(0,7–1,9)
	TSH1:	0,5 µU/ml	(0,27–4,2)
	TSH2:	12,6 µU/ml	(3,0–25)
	TPO-Ak:	50 IU/ml	(< 32)
	Tg-Ak:	150 IU/ml	(< 115)
	TRAK:	5	(< 14)

Datum	19.01.99/10:00		26.2.99		8.4.99		17.05.99/10:00		14.06.99/10:00		19.07.99/10:00	
	rb.	ll.	rb.	ll.	rb.	ll.	rb.	ll.	rb.	ll.	rb.	ll.
Gesamtbefund												
besser 1 schlechter 1	↔		↔		↑ ↑		↑ ↑				↔	
Fremdkörpergefühl												
besser 1 schlechter 1	⊖ ⊖		⊖ ⊖		⊖ ⊖		⊖ ⊖		- -		- -	
Tränen												
besser 1 schlechter 1	⊕		⊕		⊕		⊖ ⊖		- -		- -	
Lichtscheu							Euv.					
besser 1 schlechter 1	↑		⊖ ⊖		⊖ ⊖				- -		- -	
Retrobulbärer Druck												
besser 1 schlechter 1	⊖		⊕		⊖		⊖ ⊖		- -		⊕	
Doppelbilder												
besser 1 schlechter 1	⊖		⊖		⊖		⊖		-		-	
Visusverlust												
besser 1 schlechter 1	⊖		⊖ ⊖		⊖		⊖		- -		- -	
Lidretraktion	+ +		⊕ ⊕		+ ⊕		⊖ ⊕		- ⊕		⊕	
Konjunktivitis	+		⊕ ⊕		- +		⊕ ⊕		- -		+	
Chemosis	+		⊕				⊖ ⊖		- -		- -	
Periorb. Schwellung	+		⊕		⊕		⊖ ⊕		+ ⊕		+ ⊕	
Protrusio												
Hertel Basis MD	17 17		16 17		15 16		16 17		15 16		15 15,5	
Muskelfunktion												
(0: normal - 1: leicht - - 2: mittel - - 3: schwer - - beschränkt)	rb.	ll.										
	+		+		*		p.s. *		s.z. *		s.z. *	
	+		+		*		o.B. *		*		*	
	+		+		*		*		*		*	
Doppelbilder	-		-		○		-		○		○	
Bemerkungen			li. Defok.		li. Defok. deutl. Def. mit Lang.		Befund. bess. u. Lay. mit Weit. mit.					
Stadium			I-II		I-II							

Abb. 2 Exemplarische Verlaufskontrolle bei e.O.

Es wurde ein Auslassversuch vereinbart: Thiamazol 5 mg und Levothyroxin 100 µg sollten abgesetzt werden.

9/99 deutete sich eine leicht überschießende TRH-stimulierte TSH-Antwort an (28,6 µU/ml). Die Patientin äußerte jedoch keine Beschwerden im Sinne einer Fehlversorgung mit Schilddrüsenhormon.

Als sich 10/99 eine Zunahme der Augenbeschwerden zeigte – mit Tränen morgens und abends sowie Hervortreten des linken Auges –, wurde bei weiterem Anstieg der TRH-stimulierten TSH-Antwort (33,7 µU/ml) und weiterhin negativem TRAK eine Substitutionstherapie mit 50 µg Levothyroxin begonnen, worunter es zu einer baldigen Besserung der Beschwerden kam. Aufgrund von Müdigkeit wurde die Dosis um 12,5 µg Levothyroxin erhöht. TPO- und Tg-Antikörper stiegen weiter an.

Diagnose: Übergang von M. Basedow in eine Hashimoto-Thyreoiditis.

In der 2. Schwangerschaft 1/00–9/00 war durchgehend eine Substitution von ca. 75–45 µg Levothyroxin nötig; dabei lag der TSH im unteren Normbereich bei negativem humanen TRAK und konstant leicht erhöhten TPO- und Tg-Antikörpern. Zu vermehrtem Tränen und morgendlicher Lidschwellung kam es lediglich während eines Spanienurlaubs.

Bei ausreichender Jodversorgung (5/99: Urinjod 188) konnten wir hier bei Zustand nach früherer postpartaler Überfunktion auf die zusätzliche Jodgabe verzichten.

Nach der Entbindung 9/00 zeigte sich unter 50 µg Levothyroxin eine leichte Suppression des basalen TSH (0,15 µU/ml), so dass eine geringe Dosisreduktion empfohlen wurde.

Während des Stillens (1/01) kam es zu vermehrtem Schwitzen mit leichten Augenbeschwerden; insgesamt fühlte sich die Patientin wohl.

Die Ultraschalluntersuchung ergab eine 13,5 ml große, inhomogene Schilddrüse mit normaler bis leicht gesteigerter Durchblutung.

Bei manifester Hyperthyreose setzten wir die Therapie mit ca. 45 µg Levothyroxin ab. Darunter normalisierte sich die Stoffwechsellage wieder (3/01: TSH 0,79 µU/ml).

4/01 und 5/01 zeigte sich dann ein kontinuierlicher Anstieg des TRAK (2,5 bzw. 4,9) bei latenter Hyperthyreose. Da die Patientin keine Beschwerden hatte, die auf eine Überversorgung mit Schilddrüsenhormon hinwiesen, war eine thyreostatische Therapie nicht nötig. Die e.O. nahm nicht zu, die Patientin benutzte bei Bedarf Hylo comod, Vislube und Corneregel.

6/01

Labor:	FT3:	5,4 pg/ml	(1,8–4,6)
	FT4:	1,6 ng/dl	(0,8–1,8)
	TSH1:	0,014 µU/ml	(0,27–4,2)
	TPO-Ak:	359 IU/ml	(< 32)
	Tg-Ak:	1789 IU/ml	(< 115)
	TRAK:	2,7	(< 2)

Aufgrund der Beschwerdefreiheit und den rückläufigen Antikörpern verzichteten wir weiterhin auf eine erneute Thiamazolgabe bei engmaschigen Laborkontrollen. In den folgenden Wochen kam es zur Normalisierung der Stoffwechsellage und zum weiteren Sinken der Antikörpertiter bei negativem TRAK.

10/01 begannen wir bei überschießender TRH-stimulierten TSH-Antwort mit 25 µg Thyroxin.

3/02 ermittelten wir eine 10,8 ml große, leicht inhomogene Schilddrüse mit unauffälliger Durchblutung.

Aufgrund von leichten Augenbeschwerden und zunehmender Trockenheit der Haut erfolgte schrittweise eine Dosiserhöhung auf 50 µg Levothyroxin. Der TRAK stieg nicht mehr an. Zwischenzeitlich (5/02 und 7/02) lag eine erneute stärkere Erhöhung vom TPO- und Tg-Antikörpern vor, wobei das TSH unter gleichbleibender Medikation kurzzeitig leicht absank, so dass wir von einem Hashimotoschub mit vermehrter Hormonfreisetzung ausgingen. Bei gutem Allgemeinbefinden wurde die Dosis bei 50 µg belassen (TSH1: 0,7 µU/ml).

Diagnose: Gleichzeitiges Vorliegen eines M. Basedow und einer Hashimoto-Thyreoiditis in weitgehend volumenkonstanter Schilddrüse.

3/02 empfahlen wir 100–200 µg Selen. Darunter kam es zu vermehrten Augentränen. Die Patientin wechselte deshalb auf 30 µg Selenhefe, was sie gut vertrug. Zusätzlich konnte Cefasel 50 eingenommen werden.

Ein polyglanduläres Autoimmunsyndrom lag nicht vor. Es zeigte sich 10/00 lediglich eine leichte Erhöhung der Parietalzell-Antikörper bei Normwerten für Vitamin B12, rotes Blutbild und Homocystein.

Fazit:

Die Prognose des M. Basedow ist individuell unterschiedlich. Sie ist günstiger einzuschätzen bei Patienten mit kleiner oder fehlender Struma sowie bei Erreichen einer Euthyreose mit niedrigen Thyreostatikadosen. Patienten über 40 Jahren mit kleiner Schilddrüse und niedrigen TRAK-Titern haben eine ca. 45%ige Chance für eine Remission. 10–15 % der Patienten mit Remission entwickeln im Verlauf eine Hashimoto-Thyreoiditis.

Bei kleiner Schilddrüse und sich zurückbildenden TRAK muss trotz Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie an ein gleichzeitiges Vorliegen von M. Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis gedacht werden. Regelmäßige Laborkontrollen zum Anpassen der Therapie sind nötig. Dies spielt vor allem während einer Schwangerschaft eine große Rolle. Bei diesen Fällen muss die Indikation zur Jodgabe kritisch überprüft werden, um eine erneute Hyperthyreose nicht zu fördern.

Literatur

1. *Braverman, L.E.; Werner + Ingebar's: The Thyroid, 6. Auflage, 1991*
2. *Reinwein, D.; Benker, G.: Klinische Endokrinologie und Diabetologie, 1992*
3. *Vitti, P.; Rago, T. et al: Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment, Thyroid, 1997*

Behandlung der endokrinen Orbitopathie

George J. Kahaly

Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Indikationen und Ziele der Therapie

Die endokrine Orbitopathie (EO) ist nach heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen eine Autoimmunerkrankung, die eng assoziiert mit der Immunthyreopathie auftritt. Auch wenn das eigentliche orbitale Zielgewebe der Immunantwort und die antigenen Strukturen, die die humoralen und zellulären Autoimmunreaktionen hervorrufen, noch nicht bekannt sind, konnten in den letzten Jahren einige neue pathogenetische Mechanismen weiter aufgedeckt werden. Aus diesen Erkenntnissen und aus der zunehmenden Erfahrung mit bereits bestehenden Therapieformen (Steroide, retrobulbäre Bestrahlung) sind neue Möglichkeiten auf therapeutischer Seite (chirurgische Entlastung der Orbitahöhle, nichtsteroidale Immunsuppressiva, Somatostatinanaloga) entstanden. Die Erforschung und die konsequente klinische Erprobung solcher Ansätze könnte zum Verstehen und zur Beherrschung dieser Erkrankung führen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung und Führung von Patienten mit EO ist die intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit der mit dem Krankheitsbild vertrauten Fachärzte und ein guter Kontakt zum mitbetreuenden Hausarzt (Kahaly 1997, Förster und Kahaly 1998).

Ziel der Therapie der EO ist es, die lokalen Beschwerden zu lindern, die Autoimmunphänomene im Orbitarum zu hemmen und mögliche Komplikationen zu verhindern. Angesichts der unklaren Ätiopathogenese der EO stehen noch keine kausalen Therapieverfahren zur Verfügung (Kahaly 1990, Bartley 1996). Andererseits gibt es verschiedene therapeutische Möglichkeiten, den orbitalen Autoimmunprozess zu beeinflussen, die gezielt eingesetzt werden können. Grundsätzlich muss zunächst eine Schilddrüsendysfunktion beseitigt werden, weil dadurch häufig schon eine Besserung der Augensymptomatik zu erzielen ist. Führt eine medikamentöse konservative Therapie nicht zum Erfolg, kann eine definitive Behandlung (Schilddrüsenresektion, Radiojodtherapie) durchgeführt werden. In jedem Fall sollte eine euthyreote Schilddrüsenstoffwechsellage angestrebt werden. Inwieweit die Radiojodtherapie die Entwicklung einer EO begünstigt oder eine vorhandene EO verschlimmert, wird derzeit kontro-

vers diskutiert (Tallstedt 1997). Die meisten Patienten stehen durch die für ihre Umgebung deutlich wahrnehmbare Symptomatik unter einem extremen psychischen Leidensdruck, vor allem wenn sie einen öffentlichen Beruf ausüben. Daher ist eine psychologisch orientierte Betreuung der Patienten wichtig.

Allgemeine Maßnahmen

Bei milden Verlaufsformen sind symptomatische Maßnahmen in der Regel als alleinige Behandlung ausreichend. Hier ist vor allem die Anwendung benetzender Augentropfen („künstliche Tränen“) tagsüber und Augensalben oder -gele nachts beim Sicca-Syndrom zu nennen. Bei Diplopie können vorübergehend Prismenfolien eingesetzt werden. Patienten sollten angehalten werden, ihre Augen nicht übermäßig zu belasten (Lesen, Bildschirmarbeit, etc.). Lokale Maßnahmen sollten bei der EO immer ausgeschöpft werden (Förster und Kahaly 1998).

Rauchen und EO: Obwohl das aktuelle Rauchverhalten wahrscheinlich einen erheblichen Einfluss auf den Eintritt einer schweren EO hat, lässt sich die Frage, in welchem Ausmaß sich eine einmal eingetretene schwere EO durch Rauch-Abstinenz wieder bessert, weniger gut beantworten. Offensichtlich beeinflusst das Rauchen den orbitalen Autoimmunprozess negativ (Förster und Kahaly 1997). Inwieweit der Nikotinkonsum die Initiation der EO triggert ist nicht belegt. Sicherlich sollte man den Patienten in jedem Fall dringlich nahelegen, das Rauchen aufzugeben oder möglichst einzuschränken. Unsere eigenen Erfahrungen zeigen allerdings, dass eine Änderung des Nikotinkonsums trotz des oft erheblichen Leidensdrucks der Patienten (oder vielleicht gerade deshalb) nur sehr begrenzt gelingt. Wichtig erscheint auch der prophylaktische Ansatz. Raucher sollten wissen, dass sie sich einem erheblichen Risiko aussetzen, eine schwere EO zu entwickeln, wenn sie an einem Morbus Basedow erkranken. Für den Therapie-Erfolg ist jedoch die frühzeitige interdisziplinäre Beurteilung des Autoimmunprozesses und die schnelle, der Aktivität und Schwere der EO entsprechende Einleitung einer adäquaten Therapie von entscheidender Bedeutung zu sein.

Konservative Therapie

Als konservative Therapie der EO werden sowohl systemische Glukokortikoide als auch die Bestrahlung des Retrobulbärraumes eingesetzt. Die Wirksamkeit

Therapeutisches Vorgehen bei der endokrinen Orbitopathie (EO)

Klinik	Therapie
Aktive EO	
<ul style="list-style-type: none"> ● Milde EO Geringe subjektive Beschwerden Geringe entzündliche Zeichen ● Schwere EO Hohe entzündliche Aktivität ● Optikusneuropathie progrediente EO (Erblindungsgefahr) ● Kontraindikationen zur Operation Ablehnung der Op 	<ul style="list-style-type: none"> Symptomatisch Tränenersatzmittel, getönte Brillengläser Abwarten des Spontanverlaufs Immunsuppressiv Glukokortikoide + Bestrahlung Prednisolon i.v. (0,5–1 g) Bei Erfolglosigkeit: Dekompression Alternative Verfahren: Ciclosporin, Octreotid, Immunglobuline In Kombination mit Glukokortikoiden und nur in erfahrenen Zentren
Inaktive EO (Korrektur bleibender Defekte)	
<ul style="list-style-type: none"> ● Exophthalmus ● Fettansammlung (Lider) ● Dauerhafte Diplopie ● Lidretraktion 	<ul style="list-style-type: none"> ossäre Dekompression Fettgewebsresektion operative Augenmuskelkorrektur Lidchirurgie
Voraussetzung: EUTHYREOSE + NIKOTINABSTINENZ	

Tab. 1

beider Monotherapien ist vergleichbar, wie eine kontrollierte Studie zeigen konnte (Prummel 1993). Die Kombinationstherapie aus systemischen Glukokortikoiden und der lokalen Bestrahlung der Orbita ist einer Monotherapie jedoch deutlich überlegen und daher aus heutiger Sicht der erfolgversprechendste konservative Therapieansatz (Tab. 1) durch die gleichzeitige Immun-

suppression und Entzündungshemmung und sollte möglichst frühzeitig eingesetzt werden (Nakahara 1995). Bei beiden Verfahren kommt es durch Hemmung bzw. Zerstörung der aktivierten retrobulbären Lymphozyten zur Abnahme der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren und somit zur Verringerung der Glykosaminoglykan-Produktion aus Fibroblasten (Hansen 1999). Die verminderte Hydrophilie und die Änderung des Gewebsumlieues bewirkt einen Rückgang der Gewebsschwellung im Orbita- und periorbitalen Gewebe und somit eine Volumenabnahme und Druckentlastung in der Orbita. Der Erfolg beider Therapieansätze hängt nicht von der Krankheitsdauer ab, sondern von der Ausprägung der inflammatorischen Komponente und der Aktivität des Entzündungsprozesses. Patienten mit einer floriden und aktiven EO profitieren am meisten von der Kombinationstherapie. Je nach Ausgangsbefund ist meist eine rasche Besserung zu erzielen. Ein deutliches Ansprechen wird sowohl bei der Lidsymptomatik und der periorbitalen Weichteilbeteiligung als auch hinsichtlich der entzündlichen orbitalen Veränderungen und der Protrusio bulbi mit Besserung der Muskelfunktion erreicht. Im Langzeitverlauf zeigen die Patienten mit gutem Ansprechen auf die Therapie nur eine geringe Rezidivquote. Die Bestrahlung der Orbita bewirkt länger andauernde Veränderungen, so dass es noch einige Monate nach der Bestrahlung zum Rückgang des Exophthalmus kommen kann. Bei langjährig bestehender, inaktiver EO mit fortgeschrittener Fibrosierung des orbitalen Gewebes ist die Wirkung der Strahlentherapie ebenso wie die der Steroidtherapie unbefriedigend.

Glukokortikoidtherapie: Die systemische Gabe von Glukokortikoiden wird in der Regel mit einer täglichen Dosierung von initial 0,5 bis 0,7 mg eines Prednison-Äquivalents/kg KG begonnen. Die Dosis sollte schrittweise innerhalb von 6 bis 10 Wochen ausschleichend reduziert werden. Nebenwirkungen der systemischen Steroidtherapie (iatrogenes Cushing-Syndrom, gastrointestinale Beschwerden, Stoffwechselstörungen, etc.) dürfen nicht unterschätzt werden, daher sollte die Steroidgabe nicht länger andauern. Bei akuter Visusbedrohung durch die Kompression des Nervus opticus ist die hochdosierte intravenöse Gabe von Glukokortikoiden (1g/12 h) indiziert (Tagami 1996). Allerdings liegen noch keine kontrollierten randomisierten Studien vor, die die Überlegenheit dieser Therapie belegen, obwohl sich die intravenöse Glukokortikoid-Therapie wegen der raschen antiphlogistischen Wirksamkeit klinisch bewährt hat. Tritt nach 1 bis 2 Tagen keine Besserung ein, muss wegen der Gefahr des akuten Visusverlustes operativ vorgegangen werden und die Orbita entlastet werden.

Strahlentherapie: Die Bestrahlung des Retrobulbärtraumes ist weitgehend standardisiert (Kahaly 1999). Die Retrobulbärregion wird über kleine, laterale opponierende Stehfelder bestrahlt, so dass das Bestrahlungsvolumen den gesamten Orbitatrichter mit der äußeren Augenmuskulatur und den dorsalen Zweidritteln des Bulbus einschließt. Es werden viermal pro Woche 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 16 Gy appliziert, wobei andere Fraktionierungen und Gesamtdosen möglich sind. Die Bestrahlung mit kleinen Dosen (1 Gy/Woche) über einen langen Zeitraum (10–20 Wochen) erscheint neueren Untersuchungen zur Folge ebenfalls erfolgversprechend (Kahaly 2000). Höhere Gesamtdosen (über 20 Gy) sollten nicht eingesetzt werden, da sie keinen zusätzlichen Erfolg bringen. Mit systemischen Nebenwirkungen ist durch die Bestrahlung nicht zu rechnen. Die Linsen werden durch Ausblendung so gering belastet, dass die Gefahr einer strahleninduzierten Katarakt nicht besteht. Als lokale Nebenwirkungen wird häufig eine passagere Konjunktivitis beobachtet.

Operative Maßnahmen

Falls 4 bis 6 Monate nach Ende der konservativen Therapie keine Besserung eintritt und in Folge des Exophthalmus oder der Muskelverdickung Komplikationen drohen, ist das operative Vorgehen mit der Dekompression der Orbitahöhle erforderlich (Mann 1994, McMab 1997). Durch die Dekompressionsoperation wird der Druck in der Orbita verringert und somit der Sehnerv entlastet, was mit intraoperativen Druckmessungen belegt werden konnte (Otto 1996). Mit dem Rückgang des Exophthalmus ist ein besserer Lidschluss zum Schutz der Hornhaut möglich. Schwerwiegende Komplikationen, wie Visus- und Gesichtsfeldausfälle durch eine bestehende oder fortschreitende Kompressionsneuropathie im Orbitakonus sowie Hornhautschäden durch den inkompletten Lidschluss werden mit der Operation vermieden. Bei länger bestehender, inaktiver EO mit Fibrosierungen kommen nur operative Verfahren in Frage, da die Wirkung der konservativen Therapie unbefriedigend ist. Die operative Dekompression käme bei bestehendem starkem Exophthalmus zum Einsatz. Verschiedene Techniken der Orbitadekompression stehen zur Verfügung, wobei Verfahren, bei denen die Orbitaentlastung über eine vollständige Ausräumung des Siebbeins mit Entfernung der medialen Orbitawand und des Orbitabodens über den endonasalen Zugang erreicht wird, sehr erfolgreich und schonend sind. Andere mögliche operative Vorgehensweisen umfassen den temporalen, den transethmoidalen externen, den bifrontalen (Kalman 1997) sowie den transmaxillären Zugang. Zusätzlich kann bei periorbitaler Weichteilbeteiligung mit Fett-



Abb. 1 Patient mit EO (Exophthalmus) und vermehrter Lidspaltenweite

gewebeeinlagerung die Fettgewebsresektion am Bulbus vorbei durchgeführt werden (Stark und Olivari 1993), allerdings ist mit dieser Technik allein die Entlastung des Orbitakonus nicht gewährleistet. Nach der Orbitadekompression kann es zur Diplopie kommen, die unter Umständen operativ korrigiert werden muss (Schieloperation). Die operative Entlastung der Orbita wird gut vertragen. Es kommt zu einem meist sehr eindrucksvollen Rückgang des Exophthalmus mit Unterbindung der Entzündungsreaktion und guten Langzeitergebnissen. Bei persistierender Lidretraktion kann zusätzlich eine Lidoperationen nötig sein.

Alternative und neue Therapieverfahren:

Sind in seltenen Fällen Kontraindikationen für eine Operation vorhanden, oder lehnt der Patient ein operatives Vorgehen ab, stehen besondere Therapie-



Abb. 2 Schwere, aktive EO mit Bindehautödem und Motilitäts-Störungen der Augenmuskeln

verfahren als Reserve zur Verfügung. Die Behandlung mit Ciclosporin (3 mg/kg KG/die für 3 Monate) in Kombination mit Glukokortikoiden ist ebenfalls erfolgreich, auch wenn auf Nebenwirkungen geachtet werden muss (Kahaly 1986, Prummel 1989). Desweiteren gibt es die Möglichkeit der Therapie mit Immunglobulinen (1 g/kg KG an 2 aufeinanderfolgenden Tagen in 4 bis 6 Therapiezyklen alle 3 Wochen) in Kombination mit einer Glukokortikoid-Stoßtherapie, die gute Ergebnisse zeigt, wie in einer kontrollierten Studien belegt werden konnte (Kahaly 1996). Prognostische Kriterien für den Therapieerfolg sind jedoch noch nicht vorhanden. Nachteilig für die Immunglobulin-Therapie sind die hohen Kosten und ein nicht auszuschließendes Infektionsrisiko. Der therapeutische Einsatz von Somatostatinanaloge ist bei der Therapie der EO ebenfalls erfolgversprechend. Wie bei der Diagnostik macht man sich die vermehrte Expression von Somatostatinrezeptoren im retrobulbären Autoimmunprozess bei Patienten mit EO zunutze. Mit dem Somatostatinanalogon Octreotid lässt sich der retrobulbäre Entzündungsprozess hemmen und eindämmen, wobei vorher erhöhte ICAM-1-Serumspiegel signifikant gesenkt werden. Durch eine vorher durchgeführte Octreotid-Szintigraphie kann das Ansprechen einer Octreotid-Therapie abgeschätzt werden, wie prospektiv an Patienten mit EO gezeigt werden konnte (Krassas 1995, 1997, Kung 1996, Krassas und

Kahaly 1999). Vor allem bei der inflammatorischen Weichteilbeteiligung scheint dieser Therapieansatz gute Erfolge zu bringen. In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie wurde das neue, lang wirkende Somatostatinanalogon Lantreotide bei der EO eingesetzt und scheint eine noch bessere Wirksamkeit als Octreotid zu besitzen. Allerdings gibt es mit diesen teilweise neuen und noch nicht etablierten Therapieformen wenig klinische Erfahrung, deshalb sollte der Einsatz in kontrollierten klinischen Studien erfolgen, um Kriterien zu finden, welche Patienten von welcher Therapie am meisten profitieren. Insgesamt sollten diese Therapieverfahren, auch wegen der möglichen erheblichen Nebenwirkungen, erfahrenen Zentren vorbehalten bleiben.

In den letzten Jahren sind neue Therapieansätze entwickelt worden, die sich noch in der Erprobung bzw. im Experimentierstadium befinden. Der Blutplättchen-Aggregationsinhibitor Ticlopidine (Hosojima 1996) scheint im Vergleich zur Glukokortikoidtherapie ähnlich erfolgreich zu sein. Eine neue Möglichkeit der Therapie böte sich in der spezifischen medikamentösen Beeinflussung von Zytokinen (Bartalena 1996), die bei der EO gebildet werden und die entzündlichen Gewebsreaktionen bewirken und dann letztlich zum klinischen Bild führen. So wurde kürzlich berichtet, dass lösliche Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten und der lösliche Interleukin-1-Rezeptor die Interleukin-1-induzierte Glykosaminoglykanproduktion *in vitro* inhibieren können. Eine andere Studie konnte zeigen, dass Pentoxifylline Zytokine inhibieren kann, die die retrobulbäre HLA-DR-Expression und Glykosaminoglykan-Produktion bewirken, und erfolgreich bei Patienten mit EO eingesetzt werden kann (Balacs 1997). Insgesamt müssen solche therapeutischen Ansätze noch weiter entwickelt und deren Wirksamkeit in klinischen Studien erprobt werden.

Fazit für die Praxis:

Die häufigste extrathyreoidale Manifestation der autoimmunen Thyreopathie ist die endokrine Orbitopathie. Das Charakteristikum dieser Autoimmunerkrankung ist die entzündliche Volumenzunahme des peri- und retrobulbären Gewebes, die zur klinischen Symptomatik nichtinfiltrativer Lidaffektionen, Exophthalmos, Augenmuskelparesen und bis hin zum Visusverlust führen kann. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist für eine effiziente Diagnostik, adäquate Therapie und eine kontinuierliche Nachsorge bei der EO von entscheidender Bedeutung.

Literatur

1. *Balazs, C.; Kiss, E.; Vamos, A.; Molnar, I.; Farid, N.R.*: Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid associated ophthalmopathy: a pilot study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82 (1997), 1999–2002
2. *Bartalena, L.; Marcocci, C.; Pinchera A.*: Cytokine antagonists: new ideas for the management of Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81 (1996), 446–448
3. *Bartley, G.B.; Fatourech, V.; Kadrmas, E.F.; Jacobsen, S.J.; Ilstrup, D.M.; Garrity, J.A.; Gorman C.A.*: The treatment of Graves' ophthalmopathy in a incidence cohort. *Am. J. Ophthalmol.* 34 (1996), 200–206
4. *Hosojima, H.; Uchida, K.*: Availability of an anti platelet aggregation inhibitor, ticlopidine, in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *J. Drug Dev. Clin. Pract.* 8 (1996), 129–133
5. *Förster G.; Kahaly, G.J.*: Rauchen und endokrine Orbitopathie. *Dtsch. Med. Wschr.* 122 (1997), 1060–1
6. *Förster G.; Kahaly, G.J.*: Endokrine Orbitopathie 1998. *Med Klin* 93 (1998) 365–73
7. *Hansen, C.; Rouhi, R.; Förster, G.; Kahaly, G.J.*: Increased Sulfatation of orbital glycosaminoglycans in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999), 1409–1413
8. *Kahaly G.J.; Schrezenmeier, J.; Krause, U.; Schweikert, B.; Meuer, S.; Muller, W.; Dennebaum, R.; Beyer, J.*: Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 16 (1986) 415–422
9. *Kahaly, G.J.; Böckmann, H.; Beyer, J.; Bischoff, S.*: Longterm observation of endocrine ophthalmopathy and retrospective appraisal of therapeutic measures. *J. Endocrinol. Invest.* 13 (1990), 287–292
10. *Kahaly, G.J.; Pitz, S.; Müller-Forell, W.; Hommel, G.*: Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin. Exp. Immunol.* 106 (1996), 197–202
11. *Kahaly, G.J.; Förster, G.; Pitz, S.; Rösler, H.-P.; Mann, W.*: Aktuelle interdisziplinäre Diagnostik und Therapie der endokrinen Orbitopathie. *Dtsch. Med. Wschr.* 122 (1997), 27–32
12. *Kahaly, G.J.; Roesler, H.P.; Kutzner, J.; Pitz, S.; Müller-Forell, W.; Beyer, J.; Mann, W.*: Radiotherapy for thyroid associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107 (1999) Suppl 5, S201–207
13. *Kahaly, G.J.; Roesler, H.P.; Pitz, S.; Hommel, G.*: Low vs. high dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. A randomised, single-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000), 102–108

14. *Kalman, R.; Mourits, M.P.; van der Pol, J.P.; Koorneef, L.*: Coronal approach for rehabilitative orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 81 (1997), 41–45
15. *Krassas, G.E.; Dumas, A.; Pontikides, N.; Kaltsas, T.*: Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. *Clin. Endocrinol. Oxf.* 42 (1995), 571–580
16. *Krassas, G.E.; Kaltsas, T.; Dumas, A.; Pontikides, N.; Tolis, G.*: Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease. *Eur. J. Endocrinol.* 136 (1997), 416–422
17. *Krassas, G.E.; Kahaly, G.J.*: The role of octreoscan in thyroid eye disease. *Eur J Endocrinol* 140 (1999) 373–375
18. *Kung, A.W.; Michon, J.; Tai, K.S.; Chan, F.L.*: The effect of somatostatin versus corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 6 (1996), 381–384
19. *Mann, W.; Kahaly, G.; Lieb, W.; Amedee, R.*: Orbital decompression for endocrine ophthalmopathy: the endonasal approach. *Am. J. Rhinology* 8 (1994), 123–127
20. *McMab, A.A.*: Orbital decompression for thyroid orbitopathy. *Austr. N. Zeal. J. Ophthalmol.* 25 (1997), 55–61
21. *Nakahara, H.; Noguchi, S.; Murakami, N.; Morita, M.; Tamaru, M.; Ohnishi, T.; Hoshi, H.; Jinnouchi, S.; Nagamachi, S.; Futami, S.*: Graves' ophthalmopathy: MR evaluation of 10-Gy versus 24-Gy irradiation combined with systemic corticosteroids. *Radiology* 196 (1995), 857–862
22. *Otto, A.J.; Koorneef, L.; Mourits, M.P.; Deen van Leewen L.*: Retrobulbar pressures measured during surgical decompression of the orbit. *Br. J. Ophthalmol.* 80 (1996), 1042–1045
23. *Prummel, M.F.; Mourits, M.P.; Berghout, A.; Krenning, E.P.; van der Gaag, R.; Koorneef, L.; Wiersinga W.M.*: Prednisone and Cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 321 (1989), 215–222
24. *Prummel, M.F.; Mourits, M.P.; Blank, L.; Berghout, A.; Koorneef, L.; Wiersinga, W.M.*: Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet.* 342 (1993), 949–954
25. *Stark, B.; Olivari, N.*: Treatment of exophthalmos by orbital fat removal. *Clin. Plast. Surg.* 20 (1993), 285–289
26. *Tagami, T.; Tanaka, K.; Sugawa, H.; Nakamura, H.; Miyoshi, Y.; Mori, T.; Nakao, K.*: High dose intravenous steroid pulse therapy in thyroid associated ophthalmopathy. *Endocrine J.* 43 (1996), 689–699
27. *Tallstedt, L.; Lundell, G.*: Radioiodine treatment, ablation, and ophthalmopathy: a balanced perspective. *Thyroid* 7 (1997), 241–245

Kasuistik: Passagere Hyperthyreose bei Hashimoto-Thyreoiditis (Hashitoxikose)

Heiko Tuchelt

Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie, Berlin

Einleitung:

Beim Auftreten einer Hyperthyreose mit sonographisch diffus echoarmer Schilddrüse liegt in den meisten Fällen ein M. Basedow vor. Die Differentialdiagnose umfasst neben dem M. Basedow jedoch alle Formen der Schilddrüsenentzündung mit transienter Hyperthyreose, also die Thyreoiditis de Quervain, die Postpartum-Thyreoiditis, die in Europa eher seltene „silent thyroiditis“ und manchmal auch das Initialstadium einer sehr aktiven Hashimoto-Thyreoiditis.

Fallvorstellung:

Es stellt sich eine 32-jährigen Patientin mit akut aufgetretener klinisch und laborchemisch typischer Hyperthyreose vor:

Beklagt wurden vermehrte Nervosität, Schlaflosigkeit und eine Gewichtsabnahme von 3 kg in etwa 2 Wochen, dazu zeitweise heftiges Schwitzen. Durchfälle oder Haarausfall wurden nicht berichtet. 172 cm, 61 kg, RR 145/75 mmHg, Puls 104/min., feuchte Haut, moderater feinschlägiger Tremor, kein Exophthalmus oder sonstige Symptome einer Endokrinen Orbitopathie. Palpatorisch unauffällige Schilddrüse, kein Berührungsschmerz.

Sonographie:



Abb. 1: Sonographisch rechts 14 × 43 × 15 mm (4,5 ml), diffus echoarmes Schilddrüsenparenchym ohne Knoten wie bei Autoimmunthyreopathie

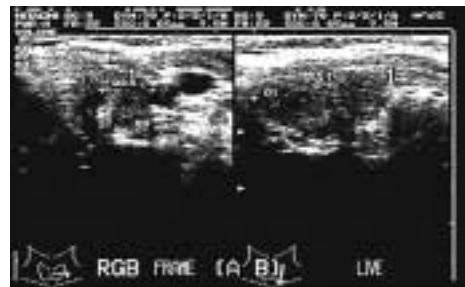


Abb. 2: Sonographisch links 13 × 48 × 15 mm (4,7 ml), Textur wie rechts.

Labor:

	1.4.02	17.4.02	29.4.02	8.5.02	13.6.02	normal
TSH	< 0.01	0.02	7.00	16.30	1.6	0.3 – 3.0 µU/ml
ft3	5.86	2.32	1,95	1.42	1.98	1.8 – 5.0 pg/ml
ft4	2.59	1.07	0,82	0.78	0.89	0.8 – 2.0 ng/ml
TPO	132	–	–	911	854	< 50 U/ml
TRAK	6.8	–	–	5.5	5.4	< 12 U/ml

Tab. 1

Verlauf:

Nach Nachweis einer normal großen, sehr echoarmen Schilddrüse und hoher Titer für TPO-Antikörper wurde auch bei Fehlen der TRAK die Verdachtsdiagnose eines M. Basedow im frühen Stadium gestellt, da der Nachweis von TRAK manchmal nicht gelingt.

Nach Gabe von Thiamazol (20 mg/die) und Propranolol (3 × 20 mg/die) waren die belastenden Symptome rasch rückläufig. Bereits nach 4 Wochen bestand eine latente Hypothyreose, die sich auch nach Absetzen des Thiamazols in den folgenden Wochen zu einer manifesten Hypothyreose fortentwickelte. Die TPO-Antikörper stiegen dabei noch deutlich an, die TRAK blieben negativ, Tg-Ak waren leicht erhöht. Auch im weiteren Verlauf blieb die hypothyreote Stoffwechsellage erhalten, so dass die Gabe von Levothyroxin, zuletzt 125 µg (s. Labor 13.6.02) bis zum heutigen Tage nötig wurde.

Beurteilung und Diskussion:

Mit großer Wahrscheinlichkeit lag somit eine lediglich transitorische Thyreotoxikose durch Zellzerfall vor, wie man sie bei anderen Formen der Autoimmunthyreoiditis (Postpartum-Thyreoiditis, „silent thyroiditis“) und der Thyreoiditis de Quervain kennt.

Mit Ausbildung der permanenten, bis heute substitutionspflichtigen Hypothyreose und der deutlich erhöhten TPO-Antikörper besteht an einer chronischen Autoimmunthyreoiditis andererseits kein Zweifel, so dass es sich um das gemeinsame Auftreten einer Thyreotoxikose mit einer Hashimoto-Thyreoiditis handelt, wofür der Begriff „Hashitoxikose“ geprägt wurde. Der in solchen

Fällen rasch ablaufende Entzündungsprozess kann sogar dazu führen, dass neben einer Hyperthyreose eine eher für die subakute Thyreoiditis typische berührungsempfindliche bis schmerzhafte Schilddrüse beobachtet wird. Eine für die subakute Thyreoiditis typisch deutliche Erhöhung der BSG wird allerdings nicht beobachtet.

Laut Volpé (1) versteht man im angloamerikanischen Sprachraum unter einer Hashitoxikose jedoch eher das seltene gemeinsame Auftreten eines TRAK-positiven M. Basedow mit einer Hashimoto-Thyreoiditis, wobei es sich hier wohl eher um eine im Verlauf der Erkrankung entstehende Vermehrung von blockierenden Antikörpern (TBII) und damit um eine spezielle Unterform des M. Basedow handelt.

Grundsätzlich ist die sichere Diagnose allein durch die Antikörper nicht immer verlässlich, wie man an der Häufigkeitsverteilung von SD-AK sieht:

	Gesamt- population	M. Basedow	Autoimmun- thyreoiditis
Thyroglobulin-Ak	3	12 – 30	35 – 60
TPO-Ak	10 – 15	45 – 80	80 – 99
TRAK	1 – 2	70 – 100	6 – 20

Tab. 2: Häufigkeit von SD-AK in % (nach Saravan u. Dayan 2001)

Es gibt also Patienten mit M. Basedow ohne Nachweis von TRAK oder Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis mit Nachweis von TRAK.

Bei den letzteren liegt wohl meistens nicht der für die Entstehung einer Hashimoto-Thyreoiditis charakteristische Mechanismus einer Zerstörung durch zytotoxische Prozesse, sondern eine Funktionshemmung durch blockierende Antikörper vor. Die verbreiteten Assays können nicht zwischen stimulierenden und blockierenden Antikörpern differenzieren. Bioassays mit Bestimmung der stimulierten oder gehemmten cAMP-Bildung existieren zwar, sind aber nur in Einzelfällen und nicht kommerziell verfügbar. Da die Produktion von stimulierenden und hemmenden TSH-Rezeptor-Antikörpern auch intra-individuell stark im Verlauf variieren kann, ist auch die Ausprägung einer Hyper- und Hypothyreose möglicherweise rasch wechselnd. Denkbar ist, dass mit Sistieren der Antikörperproduktion nicht nur die Hyperthyreose (beim typischen M. Basedow mit stimulierenden TSH-R-Ak), sondern auch die Hypo-

thyreose (bei der „TRAK-positiven Autoimmunthyreoiditis“) schließlich wieder in eine Euthyreose mündet. Ein solcher Verlauf ist für die „klassische“ Hashimoto-Thyreoiditis aber untypisch.

Der typische M. Basedow zeigt folgende Charakteristika im Verlauf:

- echoarme Schilddrüse
- Hyperthyreose
- langsamer Rückgang der Schilddrüsenhormon-Mehrproduktion unter Thyreostatika
- mit Ausbildung einer Euthyreose nach Monaten.

Sind nun bei diesem Krankheitsverlauf zu keinem Zeitpunkt TRAK nachweisbar und weist man den stimulierenden Antikörpern beim M. Basedow eine zentrale Bedeutung in der Pathogenese der Erkrankung zu, so ist ein TRAK-negativer M. Basedow einzig durch die nicht 100%ige Sensitivität der Bestimmungsmethode zu erklären. Eine rasch entstehende Hypothyreose, möglicherweise mit Substitutionsbedarf sollte an der Diagnose eines TRAK-negativen (oder sogar positiven) M. Basedow zweifeln lassen.

Eine Schilddrüsenszintigraphie, die bei Hyperthyreose und Autoimmunthyreopathie oft nicht durchgeführt wird, differenziert im Einzelfall zwischen M. Basedow (hoher Technetium-Uptake) und Thyreoiditis (normaler oder erniedrigter Tc-Uptake). Fast immer unterscheidet jedoch der Verlauf beide Erkrankungen.

Zur Häufigkeit der Hashitoxikose findet man wenig Daten. Modnignani et al. (2) fanden in einer Untersuchung von 67 Patienten mit Chronischer Autoimmunthyreopathie bei 4,5 % eine kurzzeitige hyperthyreote Stoffwechsellaage. Reinwein (3) et al. untersuchten 924 unbehandelte, europäische Patienten mit Hyperthyreose. In etwa 9 % fand sich eine fokale Schilddrüsenautonomie, in etwa 60 % ein M. Basedow als Ursache. Die verbleibenden 31% wurden als „primär nicht klassifizierbar“ bezeichnet und bestanden nach Vermutungen der Autoren zu einem größeren Teil aus Patienten mit TRAK-negativem M. Basedow, und damit sicherlich zu einem größeren Teil auch aus Patienten mit Hashitoxikose mit lediglich passagerer Hyperthyreose durch Zerstörung. Die ICD 10 unterscheidet feinsinnig noch in „Chronische Thyreoiditis mit transitorischer Hyperthyreose“ (E06.2) und „Autoimmunthyreoiditis/Hashitoxikose (transitorisch)“ (E06.3).

Fazit für die Praxis:

Eine Hyperthyreose bei Autoimmunthyreopathie ist nicht immer ein M. Basedow. Die Antikörper sind hilfreich, aber nicht entscheidend für die Diagnostik. Bei atypischem Verlauf (rasche und dauerhafte Ausbildung einer Hypothyreose mit Substitutionsbedarf) sollte an eine vorausgegangene Hashitoxikose gedacht werden.

Literatur:

1. *Volpe, R.:* Autoimmune Thyroiditis. In S H Ingbar, H E Braverman: Werner's The Thyroid, p1280. 5th Edition, Philadelphia 1986
2. *Modignani, L. et al:* Chronic autoimmune thyroid disease, Ann Ital Med Int 1991 Oct-Dec;6(4):420-6
3. *Reinwein, D. et al:* The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of prospective survey of 924 patients, J Endocrinol Invest Mar;11(3):193-200

Autoimmunthyreoiditis – Behandlung schon bei Euthyreose?

Petra-Maria Schumm-Draeger

3. Medizinische Abteilung Krankenhaus München-Bogenhausen, München

Einleitung

Wenngleich ein breites klinisches Spektrum der Hypothyreosen bekannt ist, werden Patienten mit schweren Veränderungen der manifesten Hypothyreose eher selten gesehen. Hingegen steht in der klinischen täglichen Praxis der Patient mit einer milden Schilddrüsendysfunktion ganz im Vordergrund, bei dem oft zufällig ein mäßig erhöhter Serum-TSH-Wert gefunden wurde und allenfalls milde, eher unspezifische klinische Symptome und/oder eine Hypercholesterinämie gefunden wurde.

Seit vielen Jahren werden die klinische Relevanz und vor allem die Behandlungsbedürftigkeit einer solchen subklinischen, latenten Hypothyreose kontrovers diskutiert. Zur optimalen Lösung dieser Fragestellung müssen neuere Befunde berücksichtigt werden, die zum einen zeigen, dass klinische Symptome trotz im Normalbereich liegender peripherer Hormonwerte auftreten können. Von Bedeutung ist hier, dass die Normalbereiche der Schilddrüsenfunktionswerte relativ weit und mit größter Wahrscheinlichkeit individuell unterschiedlich sind, so dass Werte, die im absoluten Normalbereich liegen, für den individuellen Patienten bereits erniedrigt sein können und schließlich Veränderungen an peripheren Organsystemen resultieren. Zum anderen belegen die Daten aktueller Studien ein deutlich höheres Risiko für den Übergang einer subklinischen in eine manifeste Hypothyreose und verändern damit die Bedeutung einer therapeutischen Intervention dieses Krankheitsbildes. Darüber hinaus zeigen experimentelle und erste klinische Studien, dass eine frühzeitig einsetzende Therapie mit Schilddrüsenhormonen, zum Zeitpunkt der noch euthyreoten Stoffwechsellage bei Autoimmunthyreoiditis mit großer Wahrscheinlichkeit einen hemmenden Effekt auf das Fortschreiten des Autoimmunprozesses und damit auf die Hypothyreoseentwicklung hat.

Definition und Prävalenz der manifesten und subklinischen (latenten) Hypothyreose sowie der Autoimmunthyreoiditis mit Euthyreose

Die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Schilddrüsenunterfunktion sind Autoimmunprozesse der Schilddrüse, im Vordergrund steht hier die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, die atrophische Thyreoiditis. Im Gegensatz zur manifesten Hypothyreose, die durch ein über die Norm erhöhtes Serum-TSH bei gleichzeitig erniedrigten peripheren Schilddrüsenfunktionswerten charakterisiert ist, ist die subklinische (latente) Hypothyreose durch ein isoliert erhöhtes basales Serum-TSH gekennzeichnet ($\text{TSH} > 4 \mu\text{E/l}$), während die peripheren Schilddrüsenfunktionswerte im Normalbereich liegen. Die Bezeichnung „milde Hypothyreose“ würde diese klinisch und laborchemisch gering ausgeprägte Form der subklinischen Schilddrüsenunterfunktion besser umschreiben. Die Autoimmunthyreoiditis mit Euthyreose, als Zufallsbefund oder durch gezieltes Screening entdeckt, ist durch positive TPO-Antikörper bei normalen Schilddrüsenhormon-Werten gekennzeichnet.

Für die manifeste Hypothyreose liegt die Prävalenz mit 0,1–1,5 % niedrig. Hingegen liegt die weltweite Prävalenz der subklinischen Hypothyreose zwischen 1 und 10 %. Die höchsten alters- und geschlechtsspezifischen Raten werden bei älteren Frauen (Alter > 60 Jahre) mit bis zu 20 % angegeben (21,2). Die zuletzt zitierte Studie aus Colorado hat ergeben, dass die Prävalenz der subklinischen Hypothyreose bei Männern über 74 Jahre bei 16 % lag und damit vergleichbar hoch zu der Population gleichaltriger Frauen mit 21 % angenommen werden muss. Der überwiegende Teil (75 %) der Patienten weist nur geringgradig erhöhte Serum-TSH-Werte auf ($5-10 \mu\text{E/l}$), 50–80 % der untersuchten Patienten haben gleichzeitig positiv nachweisbare Antikörper-Titer gegen die Schilddrüsenperoxydase (TPO-Antikörper). Angaben zur Prävalenz der euthyreoten Autoimmunthyreoiditis sind nicht verfügbar.

Kosten-Nutzen-Risiko-Analyse von Diagnostik und Therapie-Indikation der subklinischen Hypothyreose: Wann sind Screening-Untersuchungen, wann eine Therapie der subklinischen Hypothyreose indiziert?

Kosten-Nutzen-Analyse von Screening-Untersuchungen

Aufgrund des asymptomatischen oder gering, milde ausgeprägten klinischen Erscheinungsbildes der subklinischen Hypothyreose wurden wiederholt routinemäßige Screening-Untersuchungen der Bevölkerung für den Serum-TSH-Wert zur Detektion dieser Schilddrüsendysfunktion gefordert. Allerdings wurde

bisher in prospektiven klinischen Untersuchungen der Nutzen einer kontinuierlichen Schilddrüsenhormontherapie der subklinischen Hypothyreose nicht eindeutig belegt, so dass nach wie vor eine kontroverse Diskussion zu dieser Frage besteht.

In einer Kosten-Nutzen-Analyse stellt Cooper (5) ein TSH-Screening für Frauen über 35 Jahre vor, bei denen in Abständen von 5 Jahren TSH-Kontrollen durchgeführt wurden. Dabei entfiel die Hälfte des Nutzens auf die Prävention einer manifesten Hypothyreose und der damit verbundenen Morbidität, 30 % entfiel auf eine Verbesserung der klinischen Symptome und schließlich ein kleinerer Vorteil auf die Absenkung des Serumcholesterins und der damit verbundenen Reduktion des koronaren Risikos. Im Hinblick auf die inzwischen niedrigen Kosten der Serum-TSH-Bestimmung sind die erheblich höheren Kosten einer breit gestreuten Diagnostik unspezifischer Symptome sowie teure Aufwendungen der Therapie mit z.B. cholesterinsenkenden Medikamenten abzuwägen. Screening-Untersuchungen bei schwangeren Frauen sind mit Nachdruck zu empfehlen, da Störungen der neurophysiologischen Entwicklung des Feten und auch weitere Schwangerschaftskomplikationen einschließlich des Todes des Feten klar belegt sind (9,1). Darüber hinaus ergibt sich ein erhöhtes Risiko der subklinischen Hypothyreose bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch, ovulatorischer Dysfunktion bzw. Infertilität, so dass auch hier ein großzügiges TSH-Screening dringend empfohlen werden muss (15). Auf Grund der aktuellen Datenlage und der intensiv, zum Teil kontrovers geführten Diskussion zur Frage der Schilddrüsenhormontherapie bei subklinischer Hypothyreose scheint es sinnvoll, gerade auch im Hinblick auf die Überlegung einer frühzeitigen Schilddrüsenhormonbehandlung bei noch euthyreoter Stoffwechselle und Autoimmunthyreoiditis die kritischen Fragen im Sinne einer Nutzen-Risiko-Analyse der Schilddrüsenhormontherapie nachfolgend mehr detailliert zu vermitteln.

Nutzen-Risiko-Analyse der Schilddrüsenhormontherapie bei subklinischer Hypothyreose

Seit mehr als 20 Jahren werden Vor- und Nachteile bzw. Risiken einer Schilddrüsenhormon-Behandlung der subklinischen Hypothyreose kontrovers diskutiert. Grundsätzlich müssen 3 wesentliche Gesichtspunkte bei der Therapieentscheidung bedacht werden:

1. Übergang der subklinischen in eine manifeste Hypothyreose
2. Einfluss auf Serumlipide und das damit verbundene kardiovaskuläre Risiko

3. Einfluss auf milde klinische Symptome der subklinischen Hypothyreose, einschließlich neurologisch/psychiatrischer Abnormalitäten
4. Bedeutung der frühzeitigen Schilddrüsenhormontherapie bei euthyreoter Stoffwechsellaage und Autoimmunthyreoiditis.

Zu 1: Prävention einer manifesten Hypothyreose durch Schilddrüsenhormontherapie

Nahezu 2800 randomisiert ausgewählte Erwachsene wurden in der Whickham-Studie bezüglich ihrer Schilddrüsenfunktion in den Jahren von 1972 – 1974 charakterisiert (21). In einer „Follow up“-Untersuchung nach 20 Jahren zeigte sich, dass ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer manifesten Hypothyreose vor allem bei den Frauen vorlag, die sowohl erhöhte TSH-Serumwerte als auch positiv nachweisbare Schilddrüsen-Antikörper in der Ausgangsuntersuchung hatten (4,3 % manifeste Hypothyreosen pro Jahr, 38-mal häufiger als Frauen mit normalen Serum-TSH-Werten und fehlenden Schilddrüsen-Antikörpern). Darüber hinaus zeigte die Nachuntersuchung, dass auch eine isolierte Erhöhung des Serum-TSH-Wertes oder der Nachweis von positiven Schilddrüsen-Antikörpern die Häufigkeit für den Übergang in eine manifeste Hypothyreose erhöhte und 2,6 % bzw. 2,1 % der so charakterisierten Erwachsenen pro Jahr eine manifeste Schilddrüsenunterfunktion entwickelten (22). Die Anzahl der Patienten, die eine Schilddrüsenhormonbehandlung benötigten um einen Fall der manifesten Hypothyreose zu vermeiden, reicht von 4,3 – 14,3, abhängig vom Alter und der Höhe des Serum-TSH-Spiegel bei der Ausgangsuntersuchung (11). Diese Angaben sind vergleichbar mit jenen, die allgemein für präventive medizinische Strategien akzeptiert werden, z. B. für die Statin-Therapie der Hypercholesterinämie (14).

Zu 2: Einfluss einer Schilddrüsenhormontherapie auf Lipidstoffwechsel und kardiovaskuläres Risiko

Der Effekt der subklinischen Hypothyreose auf Lipidstoffwechsel und kardiovaskuläres Risiko ist ebenso wie der mögliche Benefit einer Schilddrüsenhormon-Therapie lang und kontrovers diskutiert. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse zum Effekt der Schilddrüsenhormonbehandlung auf den Lipidstoffwechsel bei subklinischer Hypothyreose zeigte eine signifikante Reduktion des Gesamtcholesterins sowie des LDL-Cholesterins, nicht jedoch des HDL-Cholesterins. Die Veränderungen waren insbesondere abhängig von der Höhe des Ausgangswertes des Gesamtcholesterins und der gewählten Schilddrüsenhormondosis (7). Offensichtlich ist die Höhe des Serum-TSH-Ausgangswertes von großer Bedeutung für die Prävalenz einer Hyperlipidämie:

Staub et al (20) zeigten, dass bei basalen Serum-TSH-Werten von $>12 \mu\text{E/l}$ die Prävalenz erhöhter LDL-Cholesterin-Werte signifikant gesteigert ist und mit 42,9 % eindeutig höher als in der Kontrollgruppe mit 11,4 % gefunden wurde. Der therapeutische Effekt von Schilddrüsenhormonen ist bei den Patienten mit Serum-TSH-Werten von max. $12 \mu\text{E/l}$ gering bzw. nicht vorhanden, wie kleinere Studien zeigten (8). Die Frage, inwieweit das kardiovaskuläre Risiko durch eine subklinische Hypothyreose gesteigert wird, wurde in zwei großen klinischen Studien evaluiert. Die Whickham-Kohorten-Studie (8) zeigte in einem 20 Jahre „Follow up“, dass ein signifikanter Unterschied zwischen Personen mit subklinischer Hypothyreose und solchen mit Euthyreose im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen als Todesursache bestanden (23). In einer aktuellen Untersuchung von Hak et al (10), die in einer Cross-sektionalen Kohorten-Studie in den Niederlanden 1149 postmenopausale Frauen (mittleres Alter: $69 \pm 7,5$ Jahre) bezüglich ihrer Schilddrüsenfunktion, des Aortenatherosklerose-Status sowie ihrer Anamnese bezüglich eines Myokardinfarktes untersuchte. Eine subklinische Hypothyreose wurde bei 10,8 % dieser Frauen nachgewiesen (Serum-TSH $>4 \mu\text{E/l}$). Frauen mit subklinischer Hypothyreose haben aufgrund der Rechnung in dieser Studie ein etwa doppelt so hohes Risiko zur Entwicklung einer Atherosklerose bzw. eines Myokardinfarktes im Vergleich zu euthyreoten Frauen. Die Risikoevaluation der Studie von Hak et al (2000) weist aus, dass die subklinische Hypothyreose einen den bekannten Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen vergleichbarer Risikofaktor darstellt.

Zu 3: Effekt einer Schilddrüsenhormon-Therapie auf klinische Symptome der subklinischen Hypothyreose

Wenngleich einige klinische Studien darauf hinweisen, dass milde Symptome der Hypothyreose bereits im Zustand der subklinischen Erkrankung bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachweisbar sind (20,25), bleibt die Diskussion der Bewertung klinischer Symptome der subklinischen Schilddrüsendysfunktion kontrovers. 2 randomisierte prospektive Placebo-kontrollierte klinische Studien (4,18) belegten eine Verbesserung klinischer Symptome unter Schilddrüsenhormon-Therapie der klinischen Hypothyreose, während eine dritte entsprechend Placebo-kontrollierte Untersuchung (12) keinen Therapievorteil feststellte. Allerdings waren in der zuletzt genannten Untersuchung die Serum-TSH-Spiegel nur grenzwertig erhöht ($4,6 \mu\text{E/l}$). Vorläufige Ergebnisse kleinerer Placebo-kontrollierter Studien zeigten, dass eine Schilddrüsenhormon-Behandlung bei Frauen mit einem Serum-TSH-Wert zwischen 5 und $10 \mu\text{E/l}$ keinen Behandlungseffekt ergaben (13), während die Schilddrüsen-

hormon-Therapie bei Frauen mit einem Serum-TSH von im Mittel 12,7 $\mu\text{E/l}$ deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik zur Folge hatte (16). In vier klinischen Studien, die kognitive Funktionen bzw. Gedächtnisleistungen unter-

TPO-Antikörper bei euthyreoten Patienten mit Autoimmunthyreoiditis Hashimoto vor/nach einjähriger Schilddrüsenhormontherapie

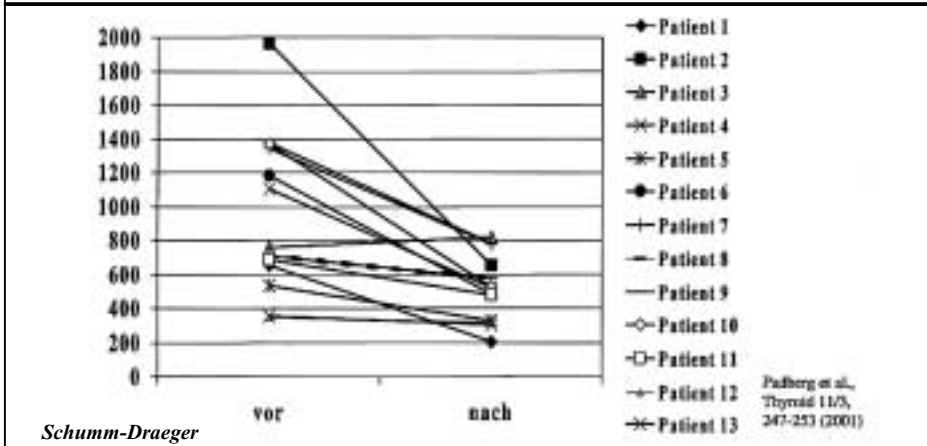


Abb. 1a: Autoimmunthyreoiditis bei Euthyreose: Verlauf der TPO-Antikörper vor sowie nach einjähriger Schilddrüsenhormontherapie

TPO-Antikörper bei euthyreoten Patienten mit Autoimmunthyreoiditis Hashimoto ohne Schilddrüsenhormontherapie

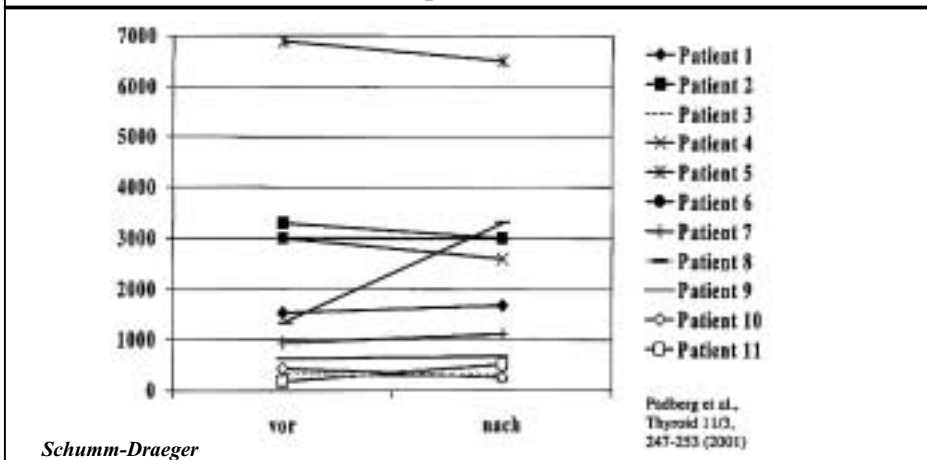


Abb. 1b: Autoimmunthyreoiditis bei Euthyreose: Verlauf der TPO-Antikörper bei unbehandelten Kontrollpersonen

suchten, zeigte sich eine deutliche Verbesserung unter der Therapie der subklinischen Hypothyreose mit Schilddrüsenhormon (18,12, 17,13). Bisher unzureichend ist die Datenlage zur der Frage, inwieweit eine Schilddrüsenhormon-Therapie zur Verbesserung der myokardialen Funktion beiträgt, die periphere Nervenfunktion verbessert sowie bei Patienten mit ovulatorischer Dysfunktion bzw. Infertilität zur Stabilisierung beiträgt. Im Hinblick auf eine Normalisierung des Körpergewichtes bei Adipositas erscheint aufgrund der bisherigen Datenlage eine Schilddrüsenhormon-Therapie nicht geeignet, die Gewichtsabnahme zu begünstigen.

Zu 4: Frühzeitige Schilddrüsenhormontherapie bei euthyreoter Stoffwechsellage und Autoimmunthyreoiditis

Auf Grund eindrucksvoller Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen bei der spontan sich entwickelnden Autoimmunthyreoiditis genetisch prädisponierter Tiere untersuchten wir Patienten mit noch euthyreoter Autoimmunthyreoiditis Hashimoto prospektiv und konnten dabei erstmals zeigen, dass es nach einer zwölfmonatigen Schilddrüsenhormonbehandlung sowohl zu einer signifikanten Reduktion serologischer Charakteristika (TPO-Antikörper-Titer) als auch der intrathyreoidalen B-lymphozytären Infiltration der Schilddrüse kommt (19) (Abb. 1a–c). In einer prospektiven randomisierten kontrollierten

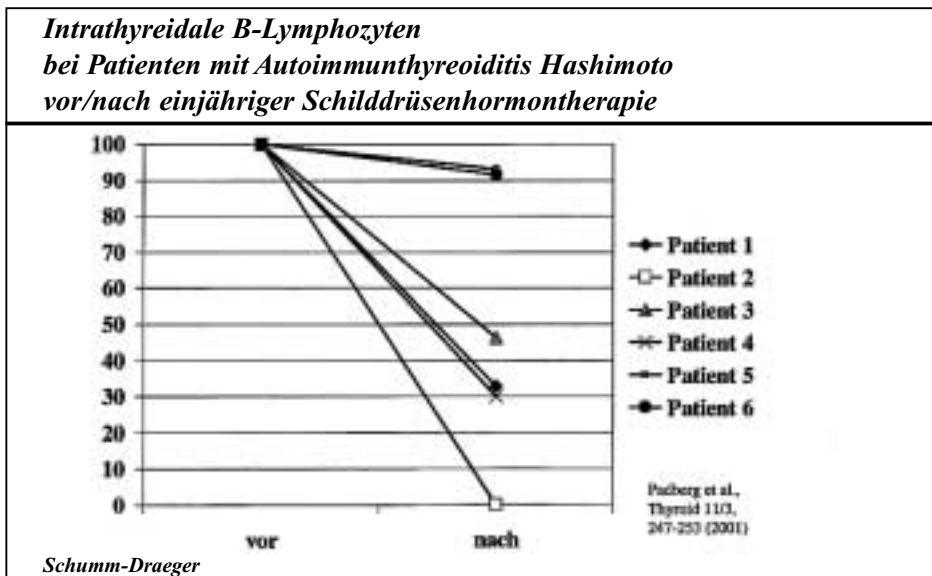


Abb. 1c: Befunde des B-lymphozytären Schilddrüseninfiltrates vor und nach einjähriger Hormontherapie

klinischen Studie werden diese Ergebnisse in einem größeren Patientenkollektiv gegenwärtig überprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden innerhalb der nächsten zwei Jahre zur Verfügung stehen und bezüglich der Indikation zur Schilddrüsenhormontherapie der euthyreoten Autoimmunthyreoiditis weiterreichende Daten liefern. Darüber hinaus ist zu sagen, dass über die Frage der Indikation einer Schilddrüsenhormonbehandlung bei euthyreoter Autoimmunthyreoiditis hinaus diese klinischen Untersuchungen pathogenetische und pathophysiologische Abläufe in der Entwicklung des spezifischen Autoimmunprozesses der Schilddrüsen erbringen sollen. Insbesondere soll hier geklärt werden, in wieweit spezifischen Zytokinmustern, vor allem im Hinblick auf apoptotische Mechanismen der Schilddrüsenzellen eine relevante, möglicherweise kausale Rolle in dem Fortschreiten des Autoimmunprozesses, der Organdestruktion und Hypothyreoseentwicklung zukommt.

Fazit für die Praxis:

Therapie der manifesten und subklinischen Hypothyreose, Autoimmunthyreoiditis mit Euthyreose

1. Manifeste Hypothyreose

Die medikamentöse Substitution mit Schilddrüsenhormon ist bei der manifesten Hypothyreose obligatorisch und hat zum Ziel, eine Normalisierung der Schilddrüsenfunktion zu erreichen, die mit einer Normalisierung des Serum-TSH-Wertes kontrolliert wird.

2. Subklinische Hypothyreose

Verschiedene internationale Fachgremien empfehlen die Substitutionstherapie der subklinischen Hypothyreose mit Schilddrüsenhormon, vor allem im Falle eines positiven Nachweises von Anti-TPO-Antikörpern (5). Mögliche Ausnahmen sind ältere Patienten mit koronarer Herzerkrankung, minimal erhöhtem Serum-TSH-Wert sowie nach Cooper (5) auch Patienten mit einem Serum-TSH-Wert $< 10 \mu\text{E/l}$ und negativem Antikörper-Test. Wenngleich prospektive randomisierte klinische Studien fehlen, die die Effektivität der Schilddrüsenhormon-Therapie bei subklinischer Hypothyreose und Serum-TSH-Werten zwischen 4 und $10 \mu\text{E/l}$ eindeutig nachweisen, sollte, wie in Abbildung 1 dargestellt, die Therapieentscheidung ab einem Serum-TSH-Wert von $4 \mu\text{E/l}$ gefällt werden.

3. Autoimmunthyreoiditis bei Euthyreose

Auf Grund der derzeitigen Datenlage kann keine einheitliche Empfehlung zur Schilddrüsenhormontherapie bei euthyreoter Autoimmunthyreoiditis gegeben werden. Allerdings sprechen die bisherigen experimentellen und ersten klinischen Daten dafür, dass eine frühzeitige Schilddrüsenhormongabe mit Absenkung des Serum-TSH-Wertes in den unteren Normalbereich zu einer Hemmung des Autoimmungeschehens führt, dass sich insbesondere in der signifikanten Absenkung der TPO-Antikörper ausdrückt. Weitere Daten an größeren Patientenkollektiven müssen belegen, in wieweit es zu einer generellen Empfehlung der Schilddrüsenhormontherapie bei euthyreoter Stoffwechsellage und Autoimmunthyreoiditis kommen kann. Im gleichen Zusammenhang ist die Frage nach Screeninguntersuchungen der Schilddrüsenfunktion sowie der Autoimmunthyreoiditis (TPO-Antikörper-Titel) vor allem bei Risikokollektiven (z.B. Typ 1-Diabetes, andere Autoimmunendokrinopathien) zu diskutieren. Für eine eher frühzeitige Schilddrüsenhormon-Therapie sprechen präliminäre Daten klinischer Untersuchungen (19), die zeigen konnten, dass durch eine Schilddrüsenhormon-Therapie bei noch euthyreoten Patienten mit Autoimmunthyreoiditis nach einjähriger Behandlung die Anti-TPO-Antikörper-Titer sowie die intrathyreoidalen B-lymphozytären Elemente signifikant abnehmen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Indikation zur Therapie mit Schilddrüsenhormonen bei subklinischer Hypothyreose im Hinblick auf eine möglichst günstige Nutzen-Risiko-Abwägung eher großzügig zu stellen ist (24). Die Kosten für die Durchführung und Kontrolle der Schilddrüsenhormon-Behandlung bei subklinischer Hypothyreose unterscheiden sich nicht von denjenigen, die nur zur Kontrolle der Schilddrüsenfunktion ohne Therapie aufgewendet werden müssen. Andererseits kann durch die Schilddrüsenhormonbehandlung sowohl im Hinblick auf klinische, laborchemische Befunde und vor allem bezüglich des kardiovaskulären Risikos mit größter Wahrscheinlichkeit ein günstiger Effekt erzielt werden, der weitreichende Kosten zusätzlicher Diagnostik und Therapie vermeiden lässt. Kontrollierte prospektive randomisierte klinische Studien sind langfristig angelegt notwendig, um den Behand-

lungseffekt der subklinischen Hypothyreose mit Schilddrüsenhormonen detailliert zu belegen. Die Schilddrüsenhormontherapie der euthyreoten Autoimmuntireoiditis scheint hemmend auf Autoimmungeschehen und Hypothyreoseentwicklung einzuwirken, nach Vorliegen umfangreicherer Ergebnisse aus größeren Patientenkollektiven kann aber erst eine endgültige Beurteilung der Indikation einer Schilddrüsenhormonbehandlung bei euthyreoter Autoimmuntireoiditis abgegeben werden.

Literatur

1. *Allan, W.C.; Haddow, J.E.; Palomaki, G.E. et al:* Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J. Med. Screen* 7 (2000) 127–130
2. *Canaris, G.I.; Manowitz, N.R.; Mavor, G.M. et al:* The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160 (2000) 526–534
3. *Cencanni, M.; Cesareo, R.; Verallo, O. et al:* Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *Eur. J. Endocrinol.* 136 (1997) 595–598
4. *Cooper, D.S., Halpern, R., Wood, L.C. et al:* L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 101 (1984) 18–24
5. *Cooper, D.S.:* Subclinical hypothyroidism. *NEJM* 345 (2001) 260–265
6. *Danese, M.D.; Powe, N.R.; Sawin, C.T. et al:* Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination; a decision and cost effectiveness analysis. *JAMA* 276 (1996) 285–292
7. *Danese, M.D.; Ladenson, P.W.; Meinert, C.L. et al:* Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *JCEM* 85 (2000) 2993–3001
8. *Dickman, T.; Lansberg, P.J.; Kastelein, J.J. et al:* Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch. Intern. Med.* 155 (1995) 1490–1495
9. *Haddow, J.E.; Palomaki, G.E.; Allan, W.C. et al:* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neurophysiological development of the child. *NEJM* 341 (1999) 549–555
10. *Hak, A.E.; Pols, A.P.; Visser, T.J. et al:* Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann. Intern. Med.* 132 (2000) 270–278
11. *Helfand, M.; Redfern, C.C.:* Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern. Med.* 130 (1999) 246–251
12. *Jaeschke, R.; Guyatt, G.; Gerstein, H. et al:* Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J. Gen. Intern. Med.* 11 (1996) 744–749

13. *Kong, W.M.; Sheikh, M.; Lumb, P. et al:* A randomized controlled trial of thyroxine treatment in mild subclinical hypothyroidism. Endocrine Society Press (2000) Abstract 597
14. *Kumana, C.R.; Cheung, B.M.Y.; Lauder, I.J. et al:* Gauging the impact of statins using number needed to treat. *JAMA* 282 (1999) 1899–1901
15. *Lincoln, S.R.; Ke, R.W.; Kutch, W.H. et al:* Screening for Hypothyroidism in infertile women. *J. Reprod. Med.* 44 (1999) 455–457
16. *Meier, C.; Roth, C.B.; Huber, G. et al:* Clinical and metabolic effects of thyroxine replacement in patients with mild thyroid failure: results from a double-blind placebo-controlled study. Endocrine Society Press (2000) Abstract 573
17. *Monzani, F.; Del Guerra, P; Caraccio, N. et al:* Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin. Invest.* 71 (1993) 367–371
18. *Nyström, E.; Caidahi, K.; Fager, G. et al:* A double-blind, cross-over 12 month study of L-thyroxine treatment of women with « subclinical » hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* 29 (1988) 63–75
19. *Padber, S.; Heller, K.; Usadel, K.H.; Schumm-Draeger, P.-M.:* One year prophylactic treatment of Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid* 11 (2001) 49–255
20. *Staub, J.J.; Althaus, B.U.; Engler, H. et al:* Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am. J. Med.* 92 (1992) 631–642
21. *Tunbridge, W.M.G.; Evered, D.C.; Hall, R. et al:* The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol.* 7 (1977) 481–493
22. *Vanderpump, M.P.; Tunbridge, W.M.; French, J.M. et al:* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Wickham survey. *Clin. Endocrinol.* 43 (1995) 55–68
23. *Vanderpump, M.P.; Tunbridge, W.M.G.; French, J.M. et al:* The development of ischemic heart disease relation to autoimmune thyroid disease in a 20 year follow-up study of an English community. *Thyroid* 6 (1996) 155–160
24. *Weetman, A.P.:* Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ* 314 (1997)
25. *Zulewski, H.; Müller, R.; Exer, P. et al:* Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *JCEM* 82 (1997) 771-776

Kasuistik: Sekundäre Amenorrhoe durch Hypothyreose bei Jugendlichen

Nadine Nazari
Schilddrüsenpraxis, Mainz-Kastel

Die 1986 geborene Patientin stellte sich erstmalig 7/01 in unserer Praxis vor. Wegen sekundärer Amenorrhoe seit 7/00 wurde von der Gynäkologin eine Blutuntersuchung durchgeführt, die ein erhöhtes TSH bei normwertigem fT3 und fT4 ergab.

Insgesamt fühlte sich die Patientin wohl und beschrieb keine Beschwerden, die auf eine Schilddrüsendysfunktion hinwiesen. Gravierende Vorerkrankungen waren nicht bekannt.

Bei unserer 1. Untersuchung zeigte sich sonographisch eine nur 6,4 ml große, homogene echonormale bis leicht echoverminderte Schilddrüse mit leichter Mehrdurchblutung. (Norm der 13- bis 14-Jährigen: 8 – 10 ml; siehe Tabelle 1).

Alter/Geschlecht	Volumen (entspricht Gewicht in Gramm)
Neugeborene	1,5 – 2 ml
1- bis 2-Jährige	2 – 3 ml
3- bis 4-Jährige	3 ml
5- bis 6-Jährige	4 ml
7- bis 10-Jährige	6 ml
11- bis 12-Jährige	7 ml
13- bis 14-Jährige	8 – 10 ml
15- bis 18-Jährige	15 ml
erwachsene Frauen	18 ml
erwachsene Männer	25 ml

Tab. 1: Obere Grenzwerte für das normale Schilddrüsenvolumen

Labor:	FT3:	3,5 pg/ml	(1,8–4,6)
	FT4:	1,0 ng/dl	(0,8–1,8)
	TSH1:	2,8 µU/ml	
	TSH2:	27,6 µU/ml	
	TPO-Ak:	42 IU/ml	(< 32)
	Tg-Ak:	313 IU/ml	(< 115)
	TRAK:	neg.	

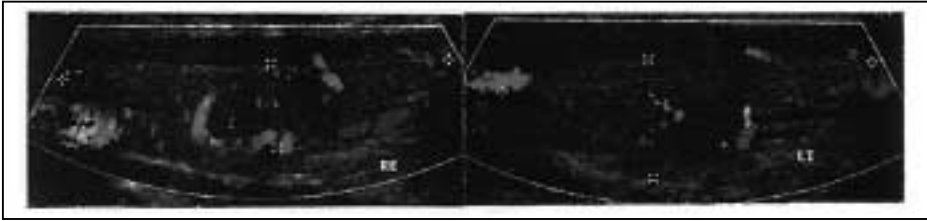


Abb. 1: Sonographie 7/01 (Rechts: 3,08 ml; Links: 3,31 ml)

Vor allem der TRH-Test bestätigte eine latente Hypothyreose bei Hashimoto-Thyreoiditis.

Wir empfehlen eine Therapie mit Euthyrox 25 mit nachfolgender Steigerung auf 50 µg täglich.

Darunter berichtete die Patientin 11/01, dass die Regelblutung seit Sommer regelmäßig vorläge und eine Kontrazeptivatherapie eingeleitet würde. Auch sonst fühle sie sich wohl.

Labor:	FT3:	2,9 pg/ml	(1,8–4,6)
	FT4:	1,3 ng/dl	(0,8–1,8)
	TSH1:	1,2 µU/ml	
	TSH2:	15,8 µU/ml	
	TPO-Ak:	63 IU/ml	(< 32)
	Tg-Ak:	347 IU/ml	(< 115)

Bei der letzten sonographischen Kontrolle 3/02 war das Volumen mit 6,7 ml weitgehend konstant; die Durchblutung stellte sich unauffällig dar.

Labor:	FT3:	3,4 pg/ml	(1,8–4,6)
	FT4:	1,1 ng/dl	(0,8–1,8)
	TSH1:	2,4 µU/ml	
	TSH2:	34,6 µU/ml	
	TPO-Ak:	< 5 IU/ml	(< 32)
	Tg-Ak:	< 10 IU/ml	(< 115)
	Selen:	71 µg/l	(69-121)

Aufgrund der erneuten leichten Unterversorgung sollte die Dosis auf Euthyrox 75 erhöht werden.

Wir rieten darüber hinaus zur Einnahme von 100–200 µg Selen, da dies einen positiven Einfluss auf das autoimmune Geschehen hat; Jodid sollte bei Hashimoto nicht in Tablettenform zugeführt werden.

Fazit für die Praxis:

Schilddrüse, Hypophyse (TSH) und Hypothalamus (GnRh) sowie Ovar stehen in Wechselwirkung miteinander. Bei Störungen des Zusammenspiels kann es von Zyklusstörungen, Gelbkörperschwäche und Follikelreifungsstörung über Anovulation bis zur Amenorrhoe kommen.

News aus der Thyreologie – Klinische Studien und Ihre Bedeutung

Karl-Michael Derwahl

Medizinische Klinik, St. Hedwig-Kliniken und Humboldt-Universität, Berlin

Auch in der Schilddrüsenforschung sind in den letzten Jahren, wie auf allen Gebieten der medizinischen Wissenschaft, zahlreiche neue Erkenntnisse gewonnen worden. Viele dieser interessanten Ergebnisse beziehen sich auf neue pathophysiologische und pathogenetische Konzepte, nur wenige auf die Schilddrüsen­therapie. In dieser Übersicht sollen einige dieser klinischen Studien referiert werden. Dabei sollen nicht nur die jeweiligen Ergebnisse dargestellt werden, sondern auch die Wertigkeit für die Schilddrüsen­therapie diskutiert und konkrete Empfehlungen für die Praxis gegeben werden.

Propylthiouracil statt Thiamazol zur Behandlung der Hyperthyreose in der Schwangerschaft?

Es besteht Konsens, dass jede Hyperthyreose in der Schwangerschaft behandelt werden muss, da die fötale Missbildungsrate bei unbehandelter Hyperthyreose ungleich höher ist als das geringe Risiko für Missbildungen unter einer thyreostatischen Therapie. Die Missbildungsrate bei unbehandelter Hyperthyreose wird immerhin mit 3–6% angegeben (Momotani et al 1984; Wing et al 1994). Daher kann kein Zweifel daran bestehen, dass jede Hyperthyreose in der Schwangerschaft behandelt werden muss.

Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass bei einer Behandlung der Hyperthyreose mit Thiamazol in der Schwangerschaft 70–100% der Thiamazol­konzentration von dem mütterlichen in den kindlichen Kreislauf gelangt, während etwa nur $\frac{1}{3}$ der Propylthiouracil­konzentration in den kindlichen Kreislauf übertreten (Marchant et al 1977). Eine vor einigen Jahren durchgeführte Studie hat jedoch diese Unterschiede im transplazentalen Übergang wieder in Frage gestellt (Mortimer et al 1997).

Für den bevorzugten Einsatz von Propylthiouracil zur Behandlung der Hyperthyreose in der Schwangerschaft sprechen in den letzten Jahren veröffentlichte Kasuistiken einer Thiamazol-assoziierten Embryopathie. (Übersicht: Mandel und Cooper 2001).

Charakterisiert ist die Thiamazol-Embryopathie durch eine Aplasia cutis, eine Choanalatresie, tracheo-oesophagiale Fisteln, hypoplastische Brustwarzen, Gewichtsanomalien und eine psychomotorische Retardierung. Die Häufigkeit einer Thiamazol-Embryopathie wird mit etwa 1:1.000 bis 1:10.000 behandelter Hyperthyreosen in der Schwangerschaft angegeben (Mandel und Cooper 2001). Berichte über Embryopathien unter Einnahme von Propylthiouracil sind bisher nicht bekannt geworden. Aufgrund dieser Tatsache scheint es ratsam, in der Schwangerschaft die thyreostatische Therapie der Hyperthyreose in erster Linie mit Propylthiouracil durchzuführen. Bei Unverträglichkeiten und Allergien sollte allerdings weiterhin eine Behandlung mit Thiamazol erfolgen, da trotz alledem das Risiko einer Thiamazol-Embryopathie sehr selten ist und ohne Zweifel zu vernachlässigen ist gegenüber den Risiken von Missbildung bei unbehandelter Hyperthyreose in der Schwangerschaft.

Fazit für die Praxis:

Jede Hyperthyreose in der Schwangerschaft muss behandelt werden, da die Missbildungsrate bei unbehandelter Hyperthyreose mit 3–6 % sehr hoch ist. Die Behandlung der Hyperthyreose in der Schwangerschaft sollte in erster Linie mit Propylthiouracil durchgeführt werden, da es in der Therapie mit Thiamazol zu der sehr seltenen Thiamazol-Embryopathie kommen kann. Allerdings ist Thiamazol immer dann zur thyreostatischen Therapie in der Schwangerschaft einzusetzen, wenn Propylthiouracil zu Unverträglichkeiten oder allergischen Erscheinungen führt. Ein Verzicht auf eine thyreostatische Therapie ist in diesen Fällen aufgrund der sehr viel höheren Risikos von Missbildungen des Fötus bei unbehandelten hyperthyreoten Schwangeren abzulehnen.

Östrogene und Schilddrüse

Unter Östrogentherapie höhere Levothyroxindosen zur Behandlung der Hypothyreose

Frauen mit einer Hypothyreose benötigen zum Erhalt einer euthyreoten Stoffwechsellage während der Schwangerschaft etwa 45 % mehr Levothyroxin (Utiger, 1990; Mandel, 1993; Toft, 1994).

Die Ursache für diesen erhöhten Bedarf liegt in der erhöhten Konzentration des Thyroxin-bindenden Globulins, einem Abbau von Schilddrüsenhormonen in der Plazenta, einem diaplazentaren Übergang von Levothyroxin auf den Fetus und an einer erhöhten Clearance von Levothyroxin in der Schwangerschaft (Übersicht bei Wilson et al, 1998).

Diese verschiedenen Faktoren führen zu einem Absinken des freien T4-Spiegels in der Schwangerschaft, der bei Frauen mit Hypothyreose durch vermehrte Levothyroxinsekretion nicht kompensiert werden kann.

In einer Studie von Arafah (2001) wurde der Frage nachgegangen, ob auch bei Frauen unter einer Östrogentherapie bei bestehender Hypothyreose die Levothyroxintherapie angepasst werden muss. In die Studie wurden 11 Frauen mit einer normalen Schilddrüsenfunktion und 25 Frauen mit einer primären Hypothyreose, die seit mehr als 9 Monaten mit Levothyroxin behandelt worden waren, einbezogen. Von den 25 Frauen mit Hypothyreose erhielten 18 eine Schilddrüsen substitutionstherapie wegen einer Hashimotothyreoiditis (10), einer vorausgegangenen Radiojodtherapie (4) oder einer totalen Thyreoidektomie (4). Die übrigen 7 Frauen hatten sich einer totalen Thyreoidektomie und einer Radiojodtherapie wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms unterzogen und erhielten eine TSH-suppressive Levothyroxintherapie. Wie erwartet kam es in der Gruppe der Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion und der Gruppe der Frauen mit behandelter Hypothyreose unter Östrogengabe zu einem Anstieg von Gesamt-T4 und des Thyroxin-bindenden Globulin. Während jedoch bei Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion unter der Östrogentherapie das freie T4 und der TSH-Spiegel sich nicht veränderte, kam es bei Frauen mit Hypothyreose zu einem Abfall der freien T4-Konzentration von $1,7 \pm 0,4 \mu\text{g/dl}$ auf $1,4 \pm 0,3 \mu\text{g/dl}$ und einem Anstieg der Serum-TSH-Konzentration von $0,9 \pm 1,1$ auf $3,2 \pm 3,1 \mu\text{U/ml}$ (für beide $p < 0,001$) (Abb. 1). Bei sieben der 18 Frauen mit Levothyroxinsubstitutionstherapie stieg die TSH-

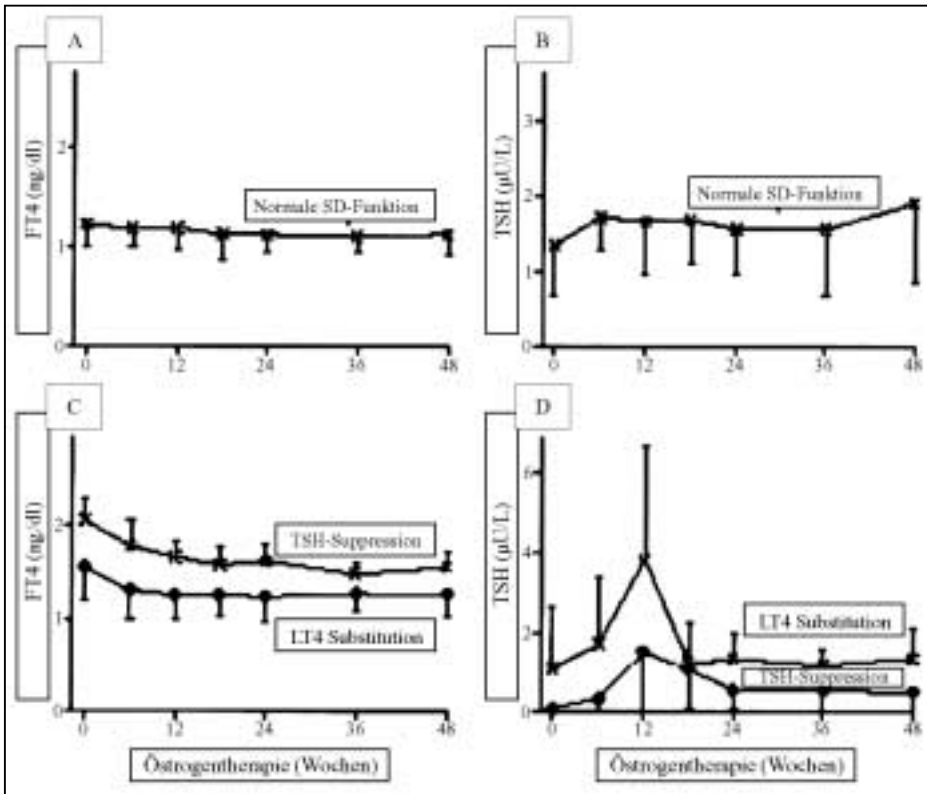


Abb. 1: Freies T4 (A und C) TSH (B und D) bei 11 Frauen mit einer normalen Schilddrüsenfunktion, 18 Frauen mit Levothyroxinsubstitution bei Hypothyreose und sieben Frauen mit Hypothyreose und Schilddrüsenkarzinom unter TSH-suppressiver Therapie. Während sich das fT4 und der TSH-Spiegel bei Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion unter Östrogentherapie nicht signifikant änderte, kam es unter Hypothyreose zu einem Abfall von fT4 und TSH bei Frauen mit Levothyroxin-Substitutionstherapie und unter einer TSH-suppressiven Therapie.

Konzentration auf mehr als 7 µU/ml und bei drei der sieben Frauen mit suppressiver TSH-Therapie auf mehr als 1 µU/ml.

Aus den Studien ergibt sich, dass Frauen mit einer Hypothyreose unter einer Östrogentherapie einen höheren Bedarf an Levothyroxin haben.

Fazit für die Praxis:

Da es bei Frauen mit einer Hypothyreose unter einer Östrogen-therapie zu einem Abfall des freien T4 und einem konsekutiven Anstieg des TSH-Spiegels kommt, muss die TSH-Substitutionsdosis entsprechend erhöht werden. Das ist insbesondere wichtig für Frauen, die wegen eines Schilddrüsenkarzinoms behandelt werden, bei denen durch Erhöhung der Levothyroxindosis der TSH-Spiegel wieder in den TSH-suppressiven Bereich gesenkt werden muss.

Kleinere Schilddrüsenvolumina und weniger Strumen unter Einnahme von Kontrazeptiva

Zahlreiche epidemiologische Studien haben nachgewiesen, dass sich bei Frauen Schilddrüsenknoten, Knotenstrumen und differenzierte Schilddrüsenkarzinome häufiger entwickeln als bei Männern. Ferner zeigten einige Studien, dass die Inzidenz des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bei Mädchen nach der Pubertät ansteigt (Faharati et al 1997). Erklärt wird dies durch die wachstums-stimulierende Wirkung von weiblichen Sexualhormonen (Östrogene und Gestagene) auf das Wachstum von normalen und Schilddrüsentumorzellen (Manole et al 2001).

Knudsen und Mitarbeiter (2002) haben kürzlich eine Untersuchung vorgestellt, die der Frage nachging, ob die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, die Östrogene und Gestagene enthalten, zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Struma führt.

Die randomisierte Populationsstudie umfasste insgesamt 3712 Frauen. Überraschenderweise war das Schilddrüsenvolumen bei dieser Studie bei Frauen, die Kontrazeptiva einnahmen, mit 11,1 ml kleiner als bei Frauen, die keine Hormone einnahmen (Schilddrüsenvolumen 12,1 ml; $p < 0,001$). Der Serum-TSH-Spiegel war mit 1,24 mU/l bei Frauen, die keine Kontrazeptiva einnahmen, etwas niedriger als bei Frauen, die Hormone einnahmen (TSH 1,35 mU/l; $p = 0,002$). Für eine hypothetische Population errechneten Knudsen und Mitarbeiter, dass durch die Einnahme von oralen Konzeptiva sich das Risiko einer Entwicklung einer Struma um 29 % senken ließe.

Eine Erklärung für diese überraschenden Studienergebnisse sind neueste experimentelle Daten, die zeigen, dass Östrogene, die Jodidaufnahme durch die Natriumjodidsymporter in die Schilddrüse stimulieren und so zu einer erhöhten Jodidaufnahme führen (Derwahl et al, 2002). Jod und organische Jodverbindungen (Jodlaktone) hemmen bekanntermaßen das Schilddrüsenwachstum und damit die Strumaentwicklung. Dies könnte die unter Einnahme von Kontrazeptiva beobachtete geringere Prävalenz der Struma erklären.

Schützt Selen-Gabe vor der Entwicklung einer Autoimmunthyreoiditis?

Schwerer Selenmangel kann in der Schilddrüse aufgrund verminderter Aktivität des Seleno-Enzyms Glutathion-Peroxydase zu oxydativen Schäden und schließlich zu einer Fibrose der Schilddrüse führen (Contempre et al 1995). Ferner führt Selenmangel zu einer Störung der Immunkompetenz (Taylor 1995). In Deutschland gibt es, wie in den meisten europäischen Ländern, nur einen sehr leichten Selenmangel (Rayman 2000). Nachdem in einer kleinen Pilotstudie gezeigt werden konnte, dass bei Patienten mit einer Hashimotothyreoiditis und einem M. Basedow die Gabe von Selen zu einem Abfall von Schilddrüsenperoxydase-Antikörpern (TPO-Antikörper) führt (Schmidt et al 1998), führten Gärtner und Mitarbeiter (2002) eine Placebo-kontrollierte Studie durch, in der geprüft wurde, ob die Anhebung des Selen-Spiegels den Autoimmunprozess bei Patienten mit Hashimotothyreoiditis beeinflusst.

Als primären Endpunkt wurden die TPO-AK-Konzentration sowie ferner Veränderungen bei Thyreoglobulin-AK, TSH und den freien Schilddrüsenhormonspiegeln analysiert. Als klinische Parameter wurden die Veränderungen des Ultraschallbildes der Schilddrüse sowie die Lebensqualität der Patienten untersucht. Insgesamt wurden in der verblindeten Placebo-kontrollierten prospektiven Studie 70 Patienten mit Hashimotothyreoiditis und TPO-AK und/oder Thyreoglobulin-AK oberhalb von 350 IU/ml einbezogen. Nach Randomisierung erhielten 36 Patienten 200 µg Natriumselenit und 34 Patienten ein Placebo. Alle Patienten standen unter einer Levothyroxinmedikation zur Normalisierung des TSH-Spiegels. In der Selen-behandelten Gruppe kam es zu einer mittleren Reduktion der TPO-AK um 40 %, wobei bei 9 Patienten die TPO-AK in den Normbereich zurückgeführt wurden. Bei diesen Patienten kam es auch zu einer Normalisierung des Echomusters in der Schilddrüsensonographie. Der TSH-Spiegel und die freien-Hormon-Spiegel normalisierten sich in der

Verum- und in der Placebo-Gruppe nicht. In einem entsprechenden Test zeigten die Parameter in der Selen-behandelten Gruppe eine Besserung der Lebensqualität.

Die Autoren folgern aus dieser Studie, dass die Entzündungsaktivität und der Immunprozess durch Selen offensichtlich positiv beeinflusst werden kann. Ob allerdings Selen eine Option darstellt zur Behandlung von Patienten mit Autoimmunthyreoiditis kann allein anhand dieser kleinen Studie sicherlich nicht entschieden werden.

Fazit für die Praxis:

Selen kann aufgrund seiner antiinformatoren Wirkung auch den Autoimmunprozess bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis beeinflussen. Eine erste randomisierte, Placebo-kontrollierte, prospektive Studie deutet auf eine Wirksamkeit einer Selentherapie bei diesen Patienten hin. Es ist allerdings noch zu früh, um ausgehend von diesen wenigen Daten eine therapeutische Empfehlung für den Einsatz von Selen in der Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis zu geben.

Literatur:

1. *Arafah, B.M.*: Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy N Engl J Med. 344: 1743–49
2. *Clementi, M.; Di Gianantonio, E.; Pelo, E.; Mami, I.; Basile, R.T.; Tenconi, R.*: methimazole embryopathy: delineation of the phenotype . Am H Med. Genet. 83:43–46, 1999
3. *Contempre, B.; Le-Moine, O.; Dumont, J.E.; Deneff, J.F.; Mnacy, M.C.*: Selenium deficiency an thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor β (TGF- β). Mol Cell Endocrinol 124:7–15, 1996
4. *Derwahl, M.; Nicula, D.; Kleinhardt, M.; Jezewski, D.*: Estrogen phosphorylates the sodium iodide symporter in human thyroid cells and stimulates expression of its mRNA and protein (zur Publikation eingereicht), 2002
5. *Farahati, J.; Bucsky, P.; Parlowsky, T.; Mader, U.; Reiners, C.*: Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in Children and adolescents with respect to age, gender, and histology. Cancer 80:2156–2162, 1997
6. *Johnsson, E.; Larsson, G.; Ljunggren, M.*: Severe malformations in infant born to hyperthyroid woman on methimazole. Lancet. 350:1520, 1997

7. *Knudsen, N.; Bülow, I.; Laurberg, P.; Perrild, H.; Ovesen, L.; Jorgensen, T.*: Low goitre prevalence among users of oral contraceptives in a population sample of 3712 Women. *Clin. Endocrin.* 57:71–76, 2002
8. *Mandel, S.J.; Larsen, P.R.; Seely, E.W.; Brent, G.A.*: Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl. J Med.* 323: 91–6, 1993
9. *Manole, D.; Schildknecht, B.; Gosnell, B.; Adams, E.; Derwahl, M.*: Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms 86(3):1072–7, 2001
10. *Marchant, B.; Brownlie, B.E.; Hart, D.M.; Horon, P.W.; Alexander, W.D.*: The placental transfer of propylthiouracil, methimazole, and carbimazole. *J. Clin Endocrinol Metab.* 45:1187–1193, 1977
11. *Momotani, N.; Ito, K.; Hamada, N.; Ban, Y.; Mimura, T.*: Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 20:695–700, 1984
12. *Mortimer, R.H.; Cannell, G.R.; Addison, R.S.; Johnson, L.P.; Roberts, M.S.; Bernus, I.*: Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:3099–102, 1997
13. *Rayman M.P.*: The importance of selenium to human health. *Lancet* 356:233–241, 2000
14. *Schmidt, K.J.; Bayer, W.; Schweizer, T.; Hewel, T.*: Selensubstitution – ein therapeutischer Ansatz bei Schilddrüsenerkrankungen? *VitMinSpur* 13:33–39, 1998
15. *Taylor, E.W.*: Selenium and cellular immunity. Evidence that selenoproteins may be encoded in the +1 reading frame overlapping the human CD4, CD8 and HLA-DR genes. *Biol Trace Elem Res* 49:85–95, 1995
16. *Toft, A.D.*: Thyroxine therapy. *N Engl J Med.* 331:174-80 (Erratum *N Engl J Med* 331:1035), 1994
17. *Utiger, R.D.*: Therapy of hypothyroidism: when are changes needed? *N Engl J Med* 323:126–7, 1990
18. *Wilson, J.D.; Foster, D.W.; Kronenberg, H.M.; Larsen, P.R.; eds.*: Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: E.B. Saunders, 397–410, 1998
19. *Wing, D.A.; Millar, L.K.; Koonings, P.P.; Montoro, N.M.; Mestman, J.H.*: A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *AM J. Obstet Gynecol.* 170:90–95, 1994

