

K.-M. Derwahl & J. Spitz

Schilddrüse und Arzneimitteltherapie
Probleme und offene Fragen

Überreicht mit freundlicher Empfehlung



Schilddrüse und Arzneimitteltherapie

Probleme und offene Fragen

**Referate des
Wiesbadener Schilddrüsen-Symposium 2004**

Herausgeber:
K.-M. Derwahl, Berlin
J. Spitz, Wiesbaden

UMD Medizin Verlag
Berlin

Anschrift der Herausgeber:

Prof. Dr. med. Karl-Michael Derwahl
Medizinische Klinik und Institut für klinische Forschung und Entwicklung
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. Jörg Spitz
Arzt für Nuklearmedizin
Praxis für Nuklearmedizin an den HSK
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden
Tel.: 0611 / 184 28 24
prof.spitz@t-online.de

© Januar 2004

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 3-9808004-4-X

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Wiesbadener Schilddrüsen-Symposium 2004.
Schilddrüse und Arzneimitteltherapie – Probleme und offene Fragen
Herausgeb.: K.-M. Derwahl und J. Spitz. Berlin: UMD Medizin Verlag.
ISBN 3-9808004-4-X

Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Karl-Michael Derwahl, Berlin; Jörg Spitz, Wiesbaden 6

Autoren 8

Schilddrüse und Medikamenteninteraktion:

Auswirkungen auf Laborparameter („in vitro“)

Rainer Hehrmann; Christian Bepperling, Stuttgart 11

Kasuistik: Auffällige Schilddrüsenparameter

bei antiepileptischer Medikation

Rainer Görges, Wiesbaden 19

Schilddrüse und Medikamenteninteraktion: Auswirkungen in vivo

Bernhard Leisner; Michael Weber, Hamburg 27

Kasuistik: Autoimmunthyreopathien als Komplikationen einer Interferon- α -Therapie bei chronischer Virushepatitis C

Harald Rau, Wiesbaden 39

Jodsalzprophylaxe und Therapie der diffusen Struma:

Stirbt die Knotenstruma aus?

Karl-Michael Derwahl, Berlin 45

Neue Therapien in der Behandlung von

Schilddrüsenerkrankungen – Was ist belegt?

Roland Gärtner, München 57

Vorwort

In Nachfolge des 21. Wiesbadener Schilddrüsengesprächs 2003 fand in diesem Jahr das Wiesbadener Schilddrüsen-Symposium 2004 statt, das aus rechtlichen Gründen seinen Namen geändert hat. Auch die wissenschaftliche Leitung des Symposiums hat gewechselt; nach Ausscheiden von Prof. Hotze hat Prof. Spitz, in Wiesbaden an den HSK als Nuklearmediziner niedergelassen, dessen Funktion übernommen.

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Ausrichtung und insbesondere des im Vordergrund stehenden Praxisbezuges wurde die Tradition der Schilddrüsengespräche unverändert fortgesetzt, wozu die bekannten Kasuistiken und ein neu ins Programm aufgenommenes Rundtisch-Gespräch der Referenten beigetragen haben.

Das Wiesbadener Schilddrüsen-Symposium 2004 stand unter dem Motto:

„Schilddrüse und Arzneimitteltherapie – Probleme und offene Fragen“

Im ersten Teil des Symposiums wurden aus Sicht des Endokrinologen und des Nuklearmediziners Interaktionen von Medikamenten mit der in vitro-Diagnostik und den Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion in vivo beleuchtet. Gerade in der Praxis macht die Interpretation von Schilddrüsen-Laborparametern immer wieder Probleme, wenn die Einnahme anderer Medikamente nicht berücksichtigt wird. Darauf basiert die Forderung, dass nicht das Labor, sondern nur der behandelnde Arzt, der die Laborwerte und den Patienten kennt, eine Schilddrüsenfunktionsstörung diagnostizieren sollte. Medikamente können aber auch direkt die Schilddrüsenfunktion, wie z. B. jodhaltige Pharmaka (Amiodaron) beeinflussen oder wie z. B. Zytokine (Interferon) Autoimmunprozesse in der Schilddrüse auslösen. Dieser Zusammenhang wird in einem weiteren Referat thematisiert.

Im zweiten Teil des Symposiums ging es um offene Fragen der Schilddrüsenthherapie selbst. Führen eine konsequente Jodsalzprophylaxe und eine Strumatherapie zum Aussterben der Knotenstruma? Wird in einigen Jahrzehnten die Hyperthyreose im Wesentlichen nur noch auf Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse zurückzuführen sein? Wie ist die Entwicklung in anderen Ländern, in denen schon seit Jahrzehnten eine konsequente Jodsalzprophylaxe betrieben wurde?

Ein weiterer Beitrag diskutierte die klinische Relevanz neuer Therapieverfahren. Ist die Behandlung von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse mit Selen außerhalb klinischer Studien in der Praxis heute schon vertretbar? Gibt es eine Indikation für Antioxidantien? Ist unter dem Gesichtspunkt „Nil nocere“ der Einsatz dieser Substanzen in jedem Fall gerechtfertigt, da unter Beachtung einer richtigen Dosierung mit Nebenwirkungen nicht zu rechnen ist?

Den namhaften Autoren möchten wir für Ihre Mühe danken, innerhalb kurzer Zeit kompetente und doch 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 Symposiums und die Publikation dieses Bandes wäre ohne die großzügige Unterstützung der Firma Merck, Darmstadt nicht möglich gewesen. Unser Dank gilt besonders Frau Dr. Schulte-Knörzer für die gute Zusammenarbeit.

Berlin und Wiesbaden, im Januar 2004

Prof. Dr. med. K.-M. Derwahl

Prof. Dr. med. J. Spitz

Autoren

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

Prof. Dr. med. Roland Gärtner
Klinikum Innenstadt der Universität
Med. Klinik
Ziemssenstraße 1
80336 München
Tel. 089 / 51 60 23 32
e-mail:
roland.gaertner@med.uni-muenchen.de

Dr. med. Rainer Görges
Arzt für Nuklearmedizin
Praxis für Nuklearmedizin an den HSK
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden
Tel. 0611 / 184 28 24
e-mail: rainer.goerges@uni-essen.de

Prof. Dr. med. Rainer Hehrmann
Medizinische Klinik des
Diakonissen Krankenhauses
Rosenbergstraße 30
70176 Stuttgart
Tel.: 0711 / 991 31 01
e-mail: telemann@s.netic.de

Prof. Dr. med. Bernhard Leisner
AK St. Georg
Lohmühlenstraße 5
20099 Hamburg
Tel. 040 / 28 90 20 46
e-mail:
nuklearmedizin.akstgeorg@t-online.de

PD Dr. med. Harald Rau
Arzt für Innere Medizin /
Endokrinologie
Praxis für Nuklearmedizin an den HSK
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden
Tel. 0611 / 184 28 24
e-mail: h.rau@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Jörg Spitz
Arzt für Nuklearmedizin
Praxis für Nuklearmedizin an den HSK
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden
Tel. 0611 / 184 28 24
e-mail: prof.spitz@t-online.de

Schilddrüse und Medikamenteninteraktion: Auswirkungen auf Laborparameter („in vitro“)

R. Hehrmann, Chr. Bepperling
Diakonie Klinikum Stuttgart

Über verschiedene Mechanismen kommt es zu Interaktionen zwischen der Funktion der Schilddrüse und den von ihr gebildeten Hormonen mit Medikamenten, die Patienten mit oder ohne Schilddrüsenerkrankungen einnehmen. Außerdem haben eine Reihe von „extrathyreoidalen“ Erkrankungen Einflüsse, sowohl auf die Schilddrüsenhormone als auch auf die hypophysär-hypothalamische Regulation, d. h. auf das basale und stimulierte TSH. Diese Einflüsse führen zu Veränderungen und damit zu Problemen bei der Interpretation von Schilddrüsenhormonkonzentrationen.

Dieser Beitrag befasst sich daher mit dem Einfluss von Krankheiten und Medikamenten auf die Schilddrüsenhormonkonzentrationen und auf TSH in vitro.

(Der Beitrag von Prof. B. Leisner hat u. a. den Einfluss von Medikamenten auf die Schilddrüsenfunktion und den Einfluss von Schilddrüsenfunktionsstörungen auf den Medikamentenstoffwechsel, deren Resorption, Abbau, Ausscheidung etc. in vivo zum Gegenstand.)

1. Einfluss von Medikamenten auf die Schilddrüsenhormonkonzentrationen und auf TSH

Die Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Blut werden keineswegs nur von der *Sekretionsrate* der Schilddrüse beeinflusst, sondern prinzipiell auch

- A. von *Veränderungen der Bindungsproteine*,
- B. von *Inhibitoren der Thyroxinbindung* an die Bindungsproteine und
- C. durch *Beeinflussung des Schilddrüsenhormonstoffwechsels*.

Während die Sekretionsrate der Schilddrüse praktisch ausschließlich durch die Schilddrüsenfunktionsstörungen verändert wird, werden die drei übrigen Einflussfaktoren sowohl durch physiologische Sondersituationen als auch durch extrathyreoidale Erkrankungen und schließlich durch eine Vielzahl von Medikamenten beeinflusst (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Beeinflussung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Blut durch:

● 1. Sekretionsrate der Schilddrüse	● 1. Durch SD-Funktionsstörungen
● 2. Veränderungen der Bindungsproteine	● 2.–4.
● 3. Inhibitoren der Thyroxinbindung	A. Durch physiologische Sondersituationen
● 4. Beeinflussung des Hormonstoffwechsels	B. Durch extrathyreoidale Erkrankungen
	C. Durch Medikamente

Physiologische Sondersituationen mit Einflüssen auf die Schilddrüsenhormonkonzentrationen sind die Schwangerschaft, die Neugeborenen-Periode, das Senium und Hunger/Nulldiät.

<u>Verminderung:</u>	<u>Erhöhung:</u>
● A. Angeboren: – TBG-Mangel – Analbuminämie	● A. Angeboren: – TBG-Vermehrung – Familiärer dysalbuminämischer T4-Exzess
● B. Non thyroid illness (NTI) – Hypoproteinämie – Lebererkrankungen – Nierenerkrankungen – Intensivpatienten mit „low T4 Syndrom“	● B. Physiologisch: – Graviddität, Neugeborene
	● C. Medikamentös: – Östrogene
	● D. NTI – Aktive Hepatitis

Tab. 2: Veränderungen der Bindungsproteine

Die wichtigsten extrathyreoidalen Erkrankungen sind zum einen seltene angeborene Erkrankungen, z. B. angeborener TBG-Mangel bzw. TBG-Exzess, die Analbuminämie und die familiäre dysalbuminämische Hyperthyroxinämie (FDHT). Häufiger und daher von praktisch großer Relevanz sind Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Malabsorptions-Syndrome und die Gruppe der schweren nicht-thyreoidalen Erkrankungen (NTI). Die Veränderungen der Bindungsproteine sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Zur *Verminderung der Bindungsproteine* führen der angeborene TBG-Mangel und die Analbuminämie, die Gruppe der schweren nicht-thyreoidalen Erkrankungen („NTI“), Erkrankungen mit Hypoproteinämie, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen und Intensivstationspatienten mit „Low-T4-Syndrom“.

Erhöhungen der Bindungsproteine werden verursacht durch die angeborene TBG-Vermehrung und den familiären dysalbuminämischen T4-Exzess (FDHT). Physiologisch ist die Erhöhung insbesondere von TBG in der Gravidität und in der Neugeborenen-Periode. Unter den Medikamenten führen vor allen Dingen die Östrogene durch eine Stimulation der hepatischen TBG-Synthese zu einer Steigerung des TBG und damit auch zu Erhöhungen der Gesamthormonkonzentrationen.

Während chronische Lebererkrankungen, insbesondere die Leberzirrhose im höheren Stadium, zu Verminderungen der Bindungsproteine führen, kann eine aktive Hepatitis zumindest passager eine TBG-Vermehrung verursachen.

- A. Die Veränderung der Bindungsproteine wirkt sich in dem Sinne auf die Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Blut aus, dass sie eine Veränderung der Gesamthormonkonzentrationen TT3 und TT4 bewirkt, z. B. in der Schwangerschaft oder unter Einnahme von Kontrazeptiva. Keine oder nur geringe Veränderungen entstehen bei den freien Hormonfraktionen FT3 und FT4, allerdings methodenabhängig; bei (noch) Verwendung der sog. Analog-Tracer-Verfahren zur Bestimmung von FT3 und FT4 sind auch die freien Hormonkonzentrationen nicht völlig unabhängig von der Einnahme z. B. von Östrogenen, meist liegen sie im untersten Normbereich oder sind gering vermindert. Bei Einnahme von Levothyroxin sind sie dagegen leicht erhöht.

Eine Beeinflussung des TSH findet durch Störungen mit Veränderung der Bindungsproteine in aller Regel nicht statt.

B. Störung der Schilddrüsenhormonbestimmung durch *Thyroxinbindungsinhibitoren*.

Über 99% der Schilddrüsenhormone T4 und T3 sind im Blut an drei Bindungsproteine gebunden: an das thyroxinbindende Globulin TBG, an das thyroxinbindende Präalbumin (TBPA) und an Albumin.

Durch eine Reihe von Substanzen wird diese Schilddrüsenhormonbindung an Bindungsproteine zumindest teilweise inhibiert, was zu Veränderungen insbesondere der freien Hormonfraktionen führt (siehe Tabelle 3).

Zu diesen Thyroxinbindungsinhibitoren gehören freie Fettsäuren, z. B. Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure und Arachidonsäure. Diese sind erhöht unter Therapie mit Heparin und bei Infusion von Fettemulsionen. Sie sind ebenfalls erhöht in der diabetischen Ketoazidose und in der Hungerazidose.

Darüber hinaus können Medikamente mit der Bindung an die Bindungsproteine interferieren, z. B. Acetylsalicylsäure inhibiert die Bindung vor allen Dingen an das TBPA, Phenytoin konkurriert mit dem T4 um die Bindung an TBG und auch Antiepileptika, wie Phenobarbital, Carbamazepin und Primidon hemmen die Bindung von T4 und T3 an die Bindungsproteine und führen damit zu Verfälschung, insbesondere von FT4 in der Regel im Sinne einer Erhöhung (siehe Tabelle 3).

● **Freie Fettsäuren:** (z. B. Öl-, Linol-, Linolen-, Arachidonsäure)

- Heparintherapie
- Infusion von Fettemulsionen
- Diabetische Ketoazidose
- Hungerazidose

● **Medikamente:**

- ASS (Verdrängung von TBPA)
- Phenytoin (Konkurr. TBG, Metabol. von T4)
- Phenobarbital, Carbamazepin, Primidon

Tab. 3: Störung der SD-Hormonbestimmung durch Thyroxinbindungsinhibitoren

Für das Heparin ist der Mechanismus dieses Effektes inzwischen weitgehend geklärt: Heparin stimuliert die endotheliale hepatische Lipoproteinlipase. Dies führt zu einem Anstieg von freien Fettsäuren (FFS), im amerikanischen Sprachraum NEFA (= non esterified fatty acids).

Die Effekte finden sowohl in vivo als in vitro statt. Die NEFA konkurrieren um die T4-Bindung an TBG und die FT4-Bestimmungen werden falsch zu hoch.

Die Auswirkungen der Thyroxinbindungsinhibitoren auf die Schilddrüsenhormone liegen in einer Störung (meist Erhöhung) der freien Hormonfraktionen FT4/FT3. Die Gesamthormonkonzentrationen TT3 und TT4 werden nicht beeinflusst. Letztendlich führt dies zu einer „Anfälligkeit“ und Störbarkeit der freien Hormonkonzentrationen bei schweren Erkrankungen und bei der Einnahme verschiedener Medikamente.

C. Ein dritter Mechanismus der extrathyreoidalen Beeinflussung von Schilddrüsenhormonkonzentration liegt in der Hemmung des wichtigen Schrittes des T4-Metabolismus, nämlich der Deiodierung bzw. Konversion von T4 zu T3. Eine solche Konversionshemmung findet durch eine Reihe von Medikamenten statt (siehe Tabelle 4).

- Propylthiouracil, (Thiamazol ?)
- Propranolol
- Amiodaron
- Dexamethason
- Röntgenkontrastmittel
- Phenolische Substanzen
 - Flavonoide, Auroinoide,
 - z. B. in Lycopus, Löwenzahn, Rosmarin
- Hunger
- Ketoazidose u. a.
- „low T3 Syndrome“

Tab. 4: Hemmung der T4/T3-Konversion

Hierzu gehören Propylthiouracil, in geringerem Umfang auch Thiamazol, der Betablocker Propranolol, das Amiodaron, hochdosierte Glukokortikoide wie Dexamethason, Röntgenkontrastmittel, einige phenolische Substanzen wie Flavonoide und Auroinoide, die z. B. in Lycopus, Löwenzahn und Rosmarin vorkommen.

Schließlich führen Hunger und Ketoazidose zum „Low-T3-Syndrom“, das durch eben diese Hemmung der Konversion von T4 zu T3 hervorgerufen wird. Das Low-T3-Syndrom spielt auch bei vielen anderen akuten und schweren Erkrankungen, postoperativen Zuständen, Herzinfarkt, Lungenembolien etc. eine klinisch bedeutsame Rolle.

Einige weitere Medikamenteneinflüsse auf Schilddrüsenhormon sind in den Tabellen 5, 6 und 7 zusammengefasst.

Änderung von Transportproteinen	T4	FT4	T3	TSHb	TSHst.
Östrogene	↗	(↓)	↗	↔	↔
Heroin, Methadon	↗	↗	↗	↘	↘
Androgene	↘	↔	↘	↔	↔
Salicylate	↘	↗	↘	↔	(↘)
Heparin	↔	↗	↔	↔	↔
Fenclofenac etc.	↘	(↘)	↘	↔	↔
Furosemid	↘	↗	(↘)	?	

Tab. 5: Medikamenteneinflüsse auf Schilddrüsenhormone (1)

Enzyminduktion	T4	FT4	T3	TSHb	TSHst.
Antikonvulsiva: DPH, Carbamazepin, Phenobarb., Primidon	↘	(↘)	↘	(↗)	↔
Rifampicin	↘	↘	↗	↔	↔
<i>T4:T3-Konversions-Hemmung:</i>					
Propranolol	↔	↔	↘	↔	↔
Glukokortikoide	↘	(↘)	↘	(↘)	↘
Rö-Kontrastmittel	(↗)	(↗)	↘	(↗)	(↗)
Amiodaron	↗	↗	↘	↘	↘

Tab. 6: Medikamenteneinflüsse auf Schilddrüsenhormone (2)

Die Tabelle 7 zeigt diejenigen Medikamente, die einen wesentlichen Einfluss auf die TSH-Sekretion haben. Dabei sind Metoclopramid und Domperidon potente Stimulatoren der TSH-Sekretion, die sowohl das basale als auch das stimulierte TSH erhöhen können. Einen geringeren Effekt auf das basale TSH haben Sulpirid, Chlorpromazin, Haloperidol und Biperiden, während im TRH-Test die TSH-Werte verstärkt ansteigen.

Änderung der TSH-Sekretion:	T4	FT4	T3	TSHb	TSHst.
Metoclopramid				↗	↗
Domperidon				↗	↗
Sulpirid				↔	↗
Chlorpromazin				↔	↗
Haloperidol				↔	↗
Biperiden				↔	↗
Dopamin				↘	↗
L-Dopa				↘	↗
D-Thyroxin	↗	↗	(↗)	↘	↘

Tab. 7: Medikamenteneinflüsse auf Schilddrüsenhormone (3)

Dopamin und L-Dopa führen zu einer Verminderung des basalen TSH, was bei katecholaminabhängigen Patienten auf Intensivstationen eine Rolle spielen kann.

Alle diese in der Literatur belegten Fakten sind Grundlage des „Hintergrundwissens“ für ein wissenschaftliches System zur Befundung von Schilddrüsenhormonkonzentrationen, das wir in den 90er Jahren entwickelt haben. Dieses Hintergrundwissen ist im Internet abrufbar, z. B. bei Yahoo oder Google unter dem Suchwort ThyroText. Bei Eingabe dieses Suchwortes erscheint das Inhaltsverzeichnis von ThyroText, und es können dann alle Kapitel inklusive eines umfangreichen Literaturverzeichnisses aufgerufen werden.

Im Kapitel 6 werden Medikamenteneinflüsse auf die Schilddrüsenfunktion und Schilddrüsenhormonbestimmung differenziert abgehandelt.

Insgesamt bedeutet dies, dass eine entscheidende Voraussetzung für die Interpretation von Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Blut die Kenntnis von Alter, Begleiterkrankung und Medikamenten ist und die Kenntnisse spezieller Probleme bei Patienten auf Intensivstationen (ICU).

Ein Einsendelabor kann daher eine seriöse und korrekte Befundung von Schilddrüsenhormonkonzentrationen nur dann abgeben, wenn es über die o. g. Informationen verfügt.

Ein Sonderproblem ist die Beeinflussung der Absorption von Schilddrüsenhormon bei Patienten, die unter Schilddrüsenhormontherapie stehen. Eine Reihe von Medikamenten können hier mit der Resorption von Thyroxin interferieren und diese hemmen, z. B. die Einnahme von Cholestipol, Cholestyramin, Aluminiumhydroxid, Eisensulfat und Sucralfat. Die Konsequenz hieraus ist, dass Schilddrüsenhormone nicht zusammen mit solchen Medikamenten und am besten morgens nüchtern eingenommen werden sollen, da in nüchternem Zustand die Resorption auch noch besser ist als nach Genuss einer normalen Mahlzeit.

Kasuistik: Auffällige Schilddrüsenparameter bei antiepileptischer Medikation

R. Görges

Praxis für Nuklearmedizin an den HSK, Wiesbaden

Einleitung

Zu den Medikamenten, die in mannigfaltiger Weise auf das Endokrinium einwirken, gehören die Antikonvulsiva. Wichtige Gründe hierfür sind die induktive Wirkung auf die mikrosomalen Leberenzyme und die starke Proteinbindung zahlreicher Präparate. Aufgrund der relativen Häufigkeit der Epilepsie (Prävalenz bis 1 % der Bevölkerung) ist es wahrscheinlich, auch im hausärztlichen Bereich mit dem Phänomen auffälliger Hormonwerte unter Antikonvulsivaeinnahme konfrontiert zu werden.

Fallvorstellung:

Bei einer 25jährigen Patientin wird im Rahmen der Diagnostik möglicher kausaler Ursachen einer Epilepsie unter anderem der Schilddrüsenhormonstatus bestimmt. Es wurde bereits vor kurzem eine antikonvulsive Therapie mit Carbamazepin eingeleitet. Bislang „leere“ Schilddrüsenanamnese, keine thyreoidalen Beschwerden. Laborbefunde:

1. Untersuchung

TSH basal	0,15 mU/l	(Norm: 0,3 – 4,0 mU/l)
freies T4	14,3 pmol/l	(Norm: 10 – 25 pmol/l)
freies T3	5,6 pmol/l	(Norm: 2,9 – 7,7 pmol/l)

Da diese Konstellation einer latenten Hyperthyreose entspricht, wird vom betreuenden Neurologen ergänzend eine bildgebende Schilddrüsendiagnostik veranlasst. Klinisch finden sich keine Hinweise auf eine Schild-

drüsendiffunktion. Sonographisch stellt sich die Schilddrüse normal groß (12 ml), ohne Knoten und mit homogen-echonormaler Parenchymgrundstruktur dar, farbduplexsonographisch findet sich keine Hyperperfusion (Abb. 1). Das ^{99m}Tc -Pertechnetat-Szintigramm (Abb. 2) zeigt ein weitgehend homogenes Speichermuster bei einem globalen Uptake von 0,9%. Die zusätzlich bestimmten Autoantikörper (TRAk, TPO-Ak, TAK) liegen sämtlich im unauffälligen Bereich, anamnestisch und mittels Urojud®-Test ($< 10 \mu\text{g}/\text{dl}$) finden sich keine Hinweise auf eine Jodkontamination. Somit werden eine funktionelle Autonomie und eine Autoimmunthyreopathie ausgeschlossen. Aufgrund der Befundkonstellation wird die TSH-Erniedrigung als Antikonvulsiva-bedingt und klinisch nicht relevant eingestuft.

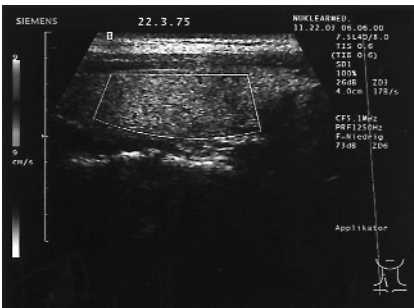


Abb. 1: Farbduplexsonographie der Patientin bei Erstuntersuchung

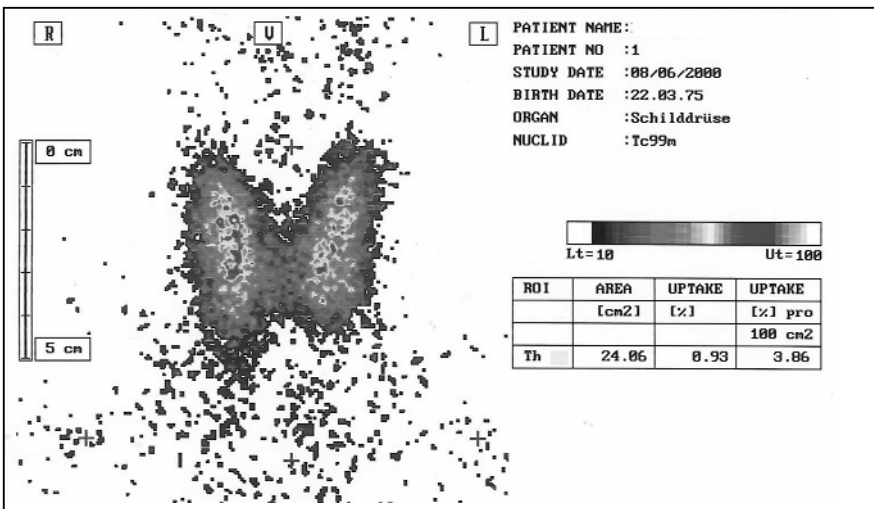


Abb. 2: Im Rahmen der Erstuntersuchung angefertigtes ^{99m}Tc -Pertechnetat-Szintigramm der Patientin

Sechs Monate später werden die Schilddrüsenwerte unter weitergeführter Carbamazepin-Medikation kontrolliert. Diesmal zeigt sich lediglich eine isolierte leichte fT4-Erniedrigung bei ansonsten vollständig euthyreoter Stoffwechsellaage:

2. Untersuchung

TSH basal	1,2 mU/l	(Norm: 0,3 – 4,0 mU/l)
freies T4	9,4 pmol/l	(Norm: 10 – 25 pmol/l)
freies T3	4,1 pmol/l	(Norm: 2,9 – 7,7 pmol/l)

Ein weiteres Jahr später wird eine nochmalige Schilddrüsenkontrolle durchgeführt. Zwischenzeitlich ist das Carbamazepin auf Valproat umgesetzt worden. Weiterhin Wohlbefinden und klinisch euthyreoter Aspekt. Laborchemisch liegen nun sämtliche Hormonwerte innerhalb ihres Referenzbereiches:

3. Untersuchung

TSH basal	0,7 mU/l	(Norm: 0,3 – 4,0 mU/l)
freies T4	16,1 pmol/l	(Norm: 10 – 25 pmol/l)
freies T3	5,8 pmol/l	(Norm: 2,9 – 7,7 pmol/l)

Diskussion:

Oppenheimer et al. beschrieben 1961 erstmals eine Erniedrigung des proteingebundenen Jods unter Phenytointherapie (1). Im Zeitalter der Hormonbestimmung mittels Immunoassay wurden von diversen Autoren niedrigere Serumwerte für die Gesamthormone (bei T4 häufiger als bei T3) sowie für das freie T4 unter Carbamazepin, Oxcarbazin, Phenytoin und Primidon beschrieben (2–14): der Literatur zufolge beträgt die Häufigkeit subnormaler Gesamt-T4-Werte unter Carbamazepin bis zu 50–60 % bzw. unter Phenytoin bis zu 42–61 %, die Häufigkeit subnormaler fT4-Werte bis zu 12–38 % bzw. 35 %. Bezüglich subnormaler fT3-Werte unter diesen Antikonvulsiva sind die Ergebnisse kontroverser; zahlreiche Autoren negieren hier signifikante Veränderungen, einige beschreiben sie zu einem geringen Prozentsatz (5, 10, 12, 15). Bei den meisten Patienten sind die

parallel bestimmten basalen TSH-Spiegel sowie der Ausfall des TRH-Testes unauffällig und klinische Hypothyreosezeichen sind in der Regel nicht zu finden. Eine dementsprechende, isolierte fT4-Erniedrigung findet sich bei der 2. Untersuchung unserer Patientin nach mehrmonatiger Carbamazepintherapie.

Unter Valproat sind erniedrigte Werte für die peripheren Schilddrüsenhormone weitaus seltener (2, 6, 9, 12, 13). Dies erklärt die nach Umstellung der antiepileptischen Medikation normalisierten Laborwerte bei der 3. Untersuchung unserer Patientin. Unter Kombinationen von Carbamazepin oder Phenytoin mit anderen Antikonvulsiva werden erniedrigte periphere Schilddrüsenhormonwerte dagegen noch häufiger als unter Monotherapie beobachtet (2, 8, 9). Für zahlreiche neuere Antiepileptika existiert noch keine gesicherte Datenlage hinsichtlich des Effektes auf die Schilddrüsenhormone.

Die vollständigen Mechanismen für die niedrigen gemessenen Schilddrüsenhormon-Konzentrationen scheinen noch nicht definitiv geklärt und werden in der Literatur z. T. widersprüchlich diskutiert. Die Induktion von thyreoidalen Autoimmunvorgängen (12) oder eine Veränderung der Serumkonzentration von Schilddrüsenhormon-Bindungsproteinen (2, 15) wurden als entscheidende Gründe hierfür ausgeschlossen. Folgende Hypothesen wurden zur Erklärung der Gesamthormon- und fT4-Erniedrigung bei zumeist normwertigem TSH unter Antikonvulsiva aufgestellt:

- Verdrängung aus den Schilddrüsenhormon-Bindungsproteinen durch Präparate mit hoher Proteinbindung wie Carbamazepin, Phenytoin und Valproat – erklärt jedoch lediglich die erniedrigten Gesamthormon-Spiegel bei Langzeittherapie (15, 16);
- Induktion der mikrosomalen Leberenzyme mit konsekutiver Aktivierung der nicht-dejodierenden Stoffwechselwege des SDH-Katabolismus – durch Carbamazepin und Phenytoin denkbar, kaum jedoch bei Valproat oder Oxcarbazin (4, 9);
- Aktivierung spezifischer Dejodasen mit relativ überwiegender Konversion von T4 zu T3 im Vergleich zur weiteren Dejodierung von T3 (14);
- Diskrepanz zwischen Serum- und Gewebekonzentration (z. B. in der Hypophyse) der Schilddrüsenhormone (14);

- parallel zur Erniedrigung der thyreomimetisch wirksamen Hormonkonzentration kommt es zu zentralen Effekten, die einen adäquaten TSH-Anstieg verhindern (2, 5, 9) – hiergegen spricht jedoch die zumeist klinisch nachweisbare Euthyreose,
- fT4 ist eigentlich normwertig, wird aber infolge von in-vitro-Effekten (Artefakten) bei den routinemäßig eingesetzten Immunoassays falsch niedrig gemessen, abhängig von der verwendeten Messmethode und vorheriger Serumverdünnung (16).

Die Bewertung der thyreoidalen Laborparameter wird noch durch die Tatsache kompliziert, dass die akuten Effekte einer neu initiierten Antikonvulsivatherapie sich von denen einer Langzeittherapie unterscheiden (12, 15). *Surks & DeFesi* (16) postulieren, dass es nach Initiierung einer Therapie mit stark proteinbindenden Antikonvulsiva zu einer akuten Verdrängung von proteingebundenem Schilddrüsenhormon mit transientem Anstieg der freien Hormonspiegel und konsekutivem transienten TSH-Abfall kommen kann. Dies könnte die Hormonkonstellation bei der ersten Untersuchung unserer Patientin erklären. *Stoffel-Wagner et al.* (17) beobachteten aber – im Gegensatz zu vielen anderen Gruppen – auch unter Langzeittherapie mit Carbamazepin bei 18 % ihrer weiblichen Patienten subnormale TSH-Werte ohne sonstige Hinweise auf Schilddrüsendysfunktion. Andere Autoren beschreiben unter antikonvulsiver Langzeitmedikation bei einigen Patienten TSH-Anstiege (2, 9, 10) und schließen in seltenen Fällen eine Hypothyreoseentwicklung nicht aus (11). Schließlich kann es auch im Verlauf einer unbehandelten Epilepsie zu leichten TSH-Schwankungen mit erhöhten Werten postiktal und anschließendem Absinken der Werte kommen (18).

Fazit für die Praxis:

Bei Hormonmessung mittels Immunoassays (z. B. RIA, EIA) fallen bei Patienten unter Antikonvulsivatherapie (insbesondere Carbamazepin und Phenytoin) zu einem hohen Prozentsatz erniedrigte Werte für Gesamt-T4 und freies T4 auf, seltener auch für T3. Auch wenn einige wenige Autoren eine Hypothyreoseentwicklung unter Antiepileptika für möglich halten, ist zu konstatieren, dass bei gesunder

Schilddrüse zumeist nur Verschiebungen von Laborwerten ohne weitere klinische Relevanz bestehen, wodurch jedoch eine Funktionsstörung vorgetäuscht und bei falscher Interpretation eine nicht indizierte Behandlung veranlasst werden kann. Andererseits können trotz einer bestehenden manifesten Hyperthyreose im Normbereich liegende T4-Werte gemessen werden. Bei solchen Patienten sollten bei der Bewertung des tatsächlichen Schilddrüsenstatus daher unbedingt auch die Klinik und das TSH hinzugezogen werden; ein normaler TSH-Spiegel macht – auch im Falle erniedrigter fT4-Werte – eine Schilddrüsendysfunktion unwahrscheinlich. Insbesondere sollte unter Antikonvulsivatherapie keine Bewertung des Schilddrüsenstatus durch alleinige Bestimmung von Gesamt-T4 und -T3 erfolgen.

Eine besondere Situation besteht bei Patienten mit Hypothyreose oder Athyreose, die mit Schilddrüsenhormonen substituiert oder – wie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom – TSH-suppressiv eingestellt werden, da in diesen Fällen die medikamentös induzierten peripheren Hormonverschiebungen nicht durch die thyreoidale Sekretion kompensiert werden können. Hier sind unter bestimmtem Antikonvulsiva höhere Schilddrüsenhormondosen erforderlich (19, 20). Ferner kann eine Änderung der antikonvulsiven Medikation dazu führen, dass bei beibehaltener Schilddrüsenhormondosis eine faktitielle Hyper- oder Hypothyreose entsteht. Aus diesem Grund sollte hier nach Umstellung der antikonvulsiven Medikation eine Schilddrüsenlaborkontrolle und ggf. eine Anpassung der Hormondosis erfolgen.

Bei der wesentlich seltener zu beobachtenden TSH-Erniedrigung kann eine latente Hyperthyreose durch eine quantitative Schilddrüsenszintigraphie ausgeschlossen werden, wenn der globale Uptakewert entsprechend niedrig ist und weder eine Jodkontamination noch floride follikeldestruierende Prozesse vorliegen.

Literatur:

1. *Oppenheimer, J.H.; Fisher, L.V.; Nelson, K.M.; Jailer, J.W.*: Depression of the serum protein-bound iodine level by diphenylhydantoin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961 Mar; 21: 252–62.
2. *Fichsel, H.; Knöpfle, G.*: Effects of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. *Epilepsia.* 1978 Aug; 19(4): 323–36.
3. *Schönberger, W.; Grimm, W.; Schönberger, G.; Sinterhauf, K.; Scheidt, E.; Ziegler, R.*: Der Einfluss von Primidon auf die Schilddrüsenfunktion. *Dtsch Med Wochenschr.* 1979 Jun 22; 104(25): 915–7.
4. *Connell, J.M.; Rapeport, W.G.; Gordon, S.; Brodie, M.J.*: Changes in circulating thyroid hormones during short-term hepatic enzyme induction with carbamazepine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984; 26(4): 453–6.
5. *Liewendahl, K.; Tikanoja, S.; Helenius, T.; Majuri, H.*: Free thyroxine and free triiodothyronine as measured by equilibrium dialysis and analog radioimmunoassay in serum of patients taking phenytoin and carbamazepine. *Clin Chem.* 1985 Dec; 31(12): 1993–6.
6. *Connacher, A.A.; Borseley, D.Q.; Browning, M.C.; Davidson, D.L.; Jung, R.T.*: The effective evaluation of thyroid status in patients on phenytoin, carbamazepine or sodium valproate attending an epilepsy clinic. *Postgrad Med J.* 1987 Oct; 63(744): 841–5.
7. *Evans, P.J.; Woodhead, J.S.; Weeks, I.; Scanlon, M.F.*: Circulating TSH levels measured with an immunochemiluminometric assay in patients taking drugs interfering with biochemical thyroid status. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987 Jun; 26(6): 717–21.
8. *Verma, N.P.; Haidukewych, D.*: Differential but infrequent alterations of hepatic enzyme levels and thyroid hormone levels by anticonvulsant drugs. *Arch Neurol.* 1994 Apr; 51(4): 381–4.
9. *Isojärvi, J.I.; Pakarinen, A.J.; Myllylä, V.V.*: Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1992 Jan–Feb; 33(1): 142–8.
10. *Tiihonen, M.; Liewendahl, K.; Waltimo, O.; Ojala, M.; Valimäki, M.*: Thyroid status of patients receiving long-term anticonvulsant therapy assessed by peripheral parameters: a placebo-controlled thyroxine therapy trial. *Epilepsia.* 1995 Nov; 36(11): 1118–25.
11. *Eiris-Punal, J.; Del Rio-Garma, M.; Del Rio-Garma, M.C.; Lojo-Rocamonde, S.; Novo-Rodriguez, I.; Castro-Gago, M.*: Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia.* 1999 Dec; 40(12): 1761–6.
12. *Isojärvi, J.I.; Turkka, J.; Pakarinen, A.J.; Kotila, M.; Rättä, J.; Myllylä, V.V.*: Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia.* 2001 Jul; 42(7): 930–4.
13. *Verrotti, A.; Basciani, F.; Morresi, S.; Morgese, G.; Chiarelli, F.*: Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol.* 2001 Jul; 25(1): 43–6.
14. *Premachandra, B.N.; Radparvar, A.; Burman, K.; Williams, I.K.*: Apparent increase in type I 5'-deiodinase activity induced by antiepileptic medication in mentally retarded subjects. *Horm Res.* 2002; 58(6): 273–8.

15. *Rootwelt, K.; Ganes, T.; Johannessen, S.I.*: Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 1978 Dec; 38(8): 731–6.
16. *Surks, M.I.; DeFesi, C.R.*: Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA.* 1996 May 15; 275(19): 1495–8.
17. *Stoffel-Wagner, B.; Bauer, J.; Flügel, D.; Brennemann, W.; Klingmüller, D.; Elger, C.E.*: Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia.* 1998 Nov; 39(11): 1164–73.
18. *Rao, M.L.; Stefan, H.; Bauer, J.*: Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. *Neuroendocrinology.* 1989 Jan; 49(1): 33–9.
19. *Blackshear, J.L.; Schultz, A.L.; Napier, J.S.; Stuart, D.D.*: Thyroxine replacement requirements in hypothyroid patients receiving phenytoin. *Ann Intern Med.* 1983 Sep; 99(3): 341–2.
20. *De Luca, F.; Arrigo, T.; Pandullo, E.; Siracusano, M.F.; Benvenga, S.; Trimarchi, F.*: Changes in thyroid function tests induced by 2 month carbamazepine treatment in L-thyroxine-substituted hypothyroid children. *Eur J Pediatr.* 1986 Apr; 145(1–2): 77–9.

Schilddrüse und Medikamenteninteraktion: Auswirkungen in vivo

B. Leisner, M. Weber
Abt. f. Nuklearmedizin
Allg. Krankenhaus St. Georg, Hamburg

Neben den Auswirkungen von Medikamenten auf die Schilddrüsenhormonkonzentration und auf TSH im Serum in vitro im Sinne „pathologischer“ Konstellationen bei in Wirklichkeit euthyreoter Funktion oder von gelegentlicher Verschleierung einer tatsächlichen Dysfunktion führt eine Reihe von Substanzen zu echten *Änderungen der Funktionslage*. Sie können im subklinischen Bereich bleiben, jedoch auch erheblichen Krankheitswert erlangen, ohne dass eine Vorerkrankung der Schilddrüse oder eine genetische Disposition bestehen müssen. Häufig kommt es zur Beeinträchtigung der Aussagekraft der Tc-99m-Szintigraphie, sodass der Anamnese bei der nach der Strahlenschutzverordnung zu fordernden, rechtfertigenden Indikationsstellung besondere Bedeutung zukommt. Darüberhinaus haben hyper- und hypothyreote Funktionsszustände bzw. deren Behandlung Änderungen im Stoffwechsel einiger Medikamente zur Folge, die zu deren Dosisanpassung führen müssen. Im folgenden werden die praktisch wichtigsten Einflussfaktoren erörtert.

- 1. Iodexzess aus verschiedenen Quellen ist nach wie vor Hauptursache von exogen bedingten Funktionsstörungen, die Normalisierung der Iodversorgung führt jedoch auch bei Autonomie nur selten zur Hyperthyreose.**

Abgesehen von der etwas verbesserten alimentären Iodzufuhr, die inzwischen zu einer Urin-Iodausscheidung von etwa 100 µg/Tag geführt hat, kommt der *Iodidmedikation* im Rahmen der Strumatherapie überwiegend eine diagnostische und weniger eine pathophysiologische Bedeutung zu. Unter einer empfohlenen Dosis von 200 µg/die kommt es bei *euthyreoter*

<i>Wirkung auf</i>	<i>Substanz</i>
intrathyreoidalen Iodstoffwechsel	
– aktiver Iodidtransport	Perchlorat, Thiozyanat
– Iodination des Thyreoglobulins	Thionamide: Propylthiouracil, Methimazol, Carbimazol, Sulfonamide, Iodid
– Kopplungsreaktion von Iodtyrosinen (Monoiodtyrosin, Diiodtyrosin => Triiodthyronin, Thyroxin)	Thionamide (s. o.) Lithium
– Hormonfreisetzung	Iodid Lithium
peripheren Hormonstoffwechsel	
– Deiodierung ($T_4 \Rightarrow T_3, rT_3$)	Propylthiouracil Rö-Kontrastmittel (orale Cholezystogr.) Amiodarone Dexamethason phenolische Substanzen (Flavonoide) Propranolol
– Hormonausscheidung oder -inaktivierung	hepatische Enzyminduktion durch Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin
– periphere Hormonwirkung	Phenytoin ? Amiodarone
Immunsystem	alpha-Interferon Interleukin-2

Tab. 1: Substanzen mit Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion

Funktionslage zu einer Abnahme des Tc-99m-Gesamtuptakes von im Median 2,4 % auf 1,5 % (Reinhardt *et al.* 1998), was sich in einer etwas verschlechterten szintigraphischen Bildqualität äußern kann. Selbst bei Vorliegen einer *Autonomie* muss erst bei einem Suppressionsuptake von > 3 % und einem Autonomievolumen von > 8 ml mit der Entwicklung einer Hyperthyreose gerechnet werden (16). Sogar 500 µg Iodid täglich führen

bei nachgewiesener Autonomie mit einem TcTUsupp unter 1% nicht zu einer Hyperthyreose (10). Allerdings wäre bei einer Iodzufuhr in dieser Größenordnung eine Radioiodtherapie aus strahlenhygienischen Gründen (hohe erforderliche Radioaktivitätsmenge wegen niedrigen I-131-Uptakes) nicht ohne weiteres vertretbar.

Epidemiologische Vergleichsstudien in Gegenden mit hoher und niedriger alimentärer Iodzufuhr haben dagegen gezeigt, dass unter Iodprophylaxe die Häufigkeit von *thyreoidalen Autoantikörpern* und lymphozytärer Thyreoiditis zunimmt. (12). Experimentelle Befunde legen nahe, dass höhergradig iodiertes Thyreoglobulin ein verstärktes Antigenpotential darstellt.

Von wesentlich größerer quantitativer Bedeutung ist dagegen der *Iodexzess* (i.e. Milligramm- bis Gramm-Mengen). Während sich die gesunde Schilddrüse nach kurzer Blockade des Iodidsymporters (Wolff-Chaikoff-Effekt) auch an ein hohes Iodangebot autoregulatorisch anpasst, führt dieses in Abhängigkeit von der Menge autonomen Gewebes bzw. des Grades der Immunstimulation (M. Basedow) zu einer erheblichen Steigerung der Hormonsynthese und -freisetzung und zu den Symptomen der Hyperthyreose.

Röntgenkontrastmittel

Desinfektionsmittel (Polyvidon-Iod)

Amiodaron

Geriatrica

- Geriatric Pharmaton, Poikigeron, Seniovita, Neygeront Vitorgan....

Dermatica

- Locacorten-Vioform, Millicorten Vioform, Linola-Sept, Clioquinol

Rhinologica

- Iod-Turipol NT
- Ornatos Kps.

Zahnpasta

- Iod-Kalichlora, Selgin, Lakalut

Algen- und Tangpräparate

Farbstoff Erythrosin (E 127) für Medikamentenkapseln

Tab. 2: Ursachen hoher Iodbelastung (modif. nach *Hehrmann et al.* 1996)

Typische und häufige Ursachen einer hohen Iodbelastung sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

1.1 Röntgenkontrastmittel setzen über Deiodierung große Mengen bioverfügbaren Iodids frei, das bei einer funktionellen Autonomie oder einer latenten Immunthyreopathie zu einer ausgeprägten Hyperthyreose führt.

Entscheidend für die Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion ist bei den am häufigsten verabreichten, nierengängigen Kontrastmitteln (ca. fünf Millionen Untersuchungen/Jahr in Deutschland) vor allem das im Körper abgespaltene freie Iodid (13). Aus dem bei einer Herzkatheteruntersuchung typischerweise applizierten Kontrastmittelvolumen von 80 ml resultiert eine Gesamtmenge an freiem Iodid von etwa 30–40 mg, die innerhalb einer Woche anfällt (13). Zwei Studien aus dem deutschen Iodmangelgebiet (8, 11) und eine aus Holland (kein Iodmangel) (2) zeigen eine zwar insgesamt relativ niedrige Wahrscheinlichkeit der durch Kontrastmittel induzierten Hyperthyreose (0,25–0,34 % bzw 0,028 %), belegen jedoch, dass in Deutschland die Rate um den Faktor 10 höher ist. Das erklärt sich aus der höheren Prävalenz der funktionellen Autonomie in der hiesigen Bevölkerung. Sie nimmt mit dem Alter, der Strumagröße und dem Vorlie-

ohne med.Prophylaxe	jüngere Patienten unauffälliger Schilddrüsentastbefund keine vorbestehende Schilddrüsenerkrankung
	ältere Patienten (> 60 Jahre) mit TSH im Referenzbereich
mit med. Prophylaxe	alle Patienten mit latenter Hyperthyreose und/oder Knotenstruma und/oder szintigraphisch nachgewiesener Autonomie

Tab. 3: Indikation zur prophylaktischen Therapie vor i.v. Gabe von nierengängigem Röntgenkontrastmittel (nach *Rendl et al.*2001)

gen von Knoten zu (1). Um der Entwicklung einer Hyperthyreose vorzubeugen, müssen unter bestimmten Umständen (s. Tabelle 3) die Iodisations- bzw. Iodinationshemmer Perchlorat und Thiamazol eingesetzt werden (Tabelle 4: Dosierungsschema).

- 3 × 20 Tropfen (= 900 mg) Perchlorat/Tag
- zus. fakultativ (bei hohem Risiko) 20 mg Thiamazol/Tag
- Beginn: spätestens 2 – 4 h vor Kontrastmittelapplikation
- Dauer: 14 Tage

bei manifester Hyperthyreose

- 3 × 20 Tropfen Perchlorat/Tag
- zus. 20 – 80 mg Thiamazol/Tag
- Beginn: spätestens 2 – 4 h vor Kontrastmittelapplikation
- Dauer: Perchlorat mindestens 14 Tage, Thiamazol in angepasster Dosis weiter

Tab. 4: Empfehlung zur medikamentösen Prophylaxe der jodinduzierten Hyperthyreose (nach *J. Rendl et al.* 2001)

1.2 Die Therapie von komplexen Herzrhythmusstörungen mit Amiodaron hat in 10–15 % eine schwer behandelbare Hyperthyreose zur Folge, die meist durch den hohen Iodanteil, aber auch durch eine destruierende Thyroiditis ausgelöst wird.

Amiodaron (Cordarex[®]) ist ein iodiertes Benzofuranderivat und Klasse III-Antiarrhythmikum, das vor allem in der Behandlung therapieresistenter Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird. Die Substanz enthält 37,7 % Iod und unterschiedliche Mengen freies Iodid. Ihr Metabolismus setzt bei einer 300 mg-Tagesdosis etwa 11 mg Iod frei. Sie ist ein potenter Inhibitor der Typ 1 5'-Deiodase, die für die Entstehung des Hauptanteils des zirkulierenden T₃ verantwortlich ist. Da ihre kardialen Effekte denen bei hypothyreoten Patienten ähneln, wurde auch vermutet, dass sie am Herzen eine Art Organhypothyreose bewirkt. Unter Amiodaron kommt es zu einem Anstieg von Gesamt-T₄ und fT₄ um etwa 40 % und zu einem Abfall von Gesamt-T₃ um 10–25 % und von fT₃ um ca. 50 % (7), was im allgemeinen

ohne klinische Auswirkung bleibt, jedoch diagnostisch für Verwirrung sorgen kann, insbesondere da es initial zu einem Anstieg des TSH in den oberen Normbereich und nach längerer Einnahme zu einem Absinken durch Hemmung der hypophysären TSH-Freisetzung kommt.

Von größerer Bedeutung sind die Folgen des Iodexzesses und möglicherweise die direkte toxische Wirkung des Moleküls auf die Schilddrüse, die im deutschen Iodmangelgebiet eher (12 %) zu oft schwer beherrschbaren, hyperthyreoten Entgleisungen führen können, während in den alimentär gut iodversorgten USA die Hypothyreose häufiger vorkommt (22 % vs 2 %).

1.2.1 Hyperthyreose durch Amiodaron bei vorbestehender Schilddrüsenerkrankung (Typ I – Hyperthyreose)

Durch den Iodexzess wird bei der vor allem im Iodmangelgebiet häufigeren, funktionellen Autonomie, aber auch (seltener) bei latenter Immunthyreopathie eine massive Hyperthyreose ausgelöst (10 – 15 %), die sich durch besondere Therapieresistenz auszeichnet. Bedingt durch die lange biologische Halbwertszeit von Amiodaron und seinen Metaboliten von etwa 2 Monaten hält die Iodbelastung auch nach Absetzen des Medikaments an. Die *Diagnostik* stützt sich auf den Nachweis des vollständig supprimierten TSH-Spiegels ($< 0,01$ mU/l) bei eindeutig erhöhtem fT_4 und wird erhärtet durch einen ebenfalls erhöhten fT_3 -Serumspiegel.

Die *Behandlung* besteht (wenn aus kardialen Gründen möglich) im Absetzen der Amiodaronmedikation und in der simultanen Gabe von Thiamazol 60 mg/die und Perchlorat 3×20 Tropfen (= 900 mg). Bei bedrohlichem Verlauf sollte nicht zu spät auf die Thyreoidektomie zurückgegriffen werden.

1.2.2 Schilddrüsentoxizität von Amiodaron (Typ II – Hyperthyreose)

Bei langdauernder Einnahme kann Amiodaron (oder der hohe Iodgehalt) eine destruirende Thyreoiditis auslösen. Im Autopsie- und Punktionsmaterial von behandelten Patienten fanden sich Zellschädigungen, die einen solchen Prozess nahelegen. Durch Zerstörung von Schilddrüsenfollikeln wird Schilddrüsenhormon und Thyreoglobulin ausgeschwemmt. Dies erklärt die häufige Erhöhung des Thyreoglobulin-Serumspiegels bei Typ

II-Hyperthyreose. Meist ist der Verlauf klinisch stumm, nach Absetzen von Amiodaron kommt es spontan in 2–3 Monaten zur Normalisierung der Stoffwechsellage. Es wurde aber auch über Fälle schmerzhafter, subakuter Thyreoiditis mit Hyperthyreose berichtet. Dabei, wie auch in sehr ausgeprägten Fällen, wird eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie empfohlen (0,5–1,25 mg/kg KG/Tag) (Heufelder).

	Typ I	Typ II
vorbestehende Schilddrüsenstörung	ja	nein
Tc-99m-Uptake	normal/erhöht	supprimiert
Autoantikörper	positiv bei Immunthyreopathie	negativ
Farbdoppler-Sonographie	gesteigerter Fluss	kein darstellbarer Blutfluss
Interleukin 6-Spiegel	gering erhöht	stark erhöht
Therapie	Perchlorat + Thiamazol (Thyreoidektomie)	Glukokortikoide (+ Thiamazol)

Tab. 5: Differentialdiagnose und -therapie der Amiodaron – induzierten Hyperthyreose (nach Heufelder und Wiersinga 1999)

Bei dem hohen Nebenwirkungsrisiko von Amiodaron ist vor jedem Einsatz eine Schilddrüsendiagnostik zu fordern, die bei sonographischem Knotennachweis auch eine Szintigraphie einschließen muss. Wird eine funktionelle Autonomie nachgewiesen oder besteht auf Grund der Antikörperbefunde der Verdacht auf eine Immunthyreopathie, ist die Sanierung der Schilddrüse vor dem Amidaron-Einsatz anzustreben.

1.2.3 Amiodaron-induzierte Hypothyreose

Sie kommt häufiger in Gegenden mit hoher Iodversorgung vor (USA 20%). Obwohl bei manchen Patienten eine vorbestehende Funktionsstörung i. S. einer präklinischen HASHIMOTO-Thyreoiditis (positive Autoantikörper) die Ursache sein mag, so kommt sie auch bei anscheinend völlig unauffälligem Schilddrüsenbefund vor. Die Hypothyreose zeigt sich durch Abfall des Gesamt-T₄ und des fT₄ und Anstieg von TSH deutlich vor

dem Auftreten klinischer Symptome und persistiert meist lange nach dem Absetzen des Präparats. Wichtig ist bei der erforderlichen Levothyroxin-Substitution die sorgfältige Steuerung über den TSH-Wert, der im Referenzbereich liegen sollte. Paradoxe Weise kann gelegentlich auch Perchlorat offenbar durch Absenkung der intrathyreoidalen Iodkonzentration zur Normalisierung der Funktionslage führen (22).

1.3 Bei jeder Schilddrüsenfunktionsstörung muss nach einer iatrogenen oder sonstigen Exposition durch iodhaltige Medikamente und Substanzen gefahndet werden (siehe auch Tab. 2).

Die früher häufig iodhaltigen *Augentropfen* sind glücklicherweise weitgehend aus dem Pharmamarkt verschwunden. Durch die rasche Resorption über Cornea und Intestinaltrakt waren sie eine häufige Ursache von Iodbelastungen insbesondere älterer Personen, bei denen sie über eine funktionelle Autonomie zur Hyperthyreose führten.

Auch *Kaliumiodid* als Bronchosekretolytikum spielt bei der Iodinduktion von Hyperthyreosen keine nennenswerte Rolle mehr. Weiter von Bedeutung ist es in der Op-Vorbereitung von Patienten mit Immunhyperthyreose, wo es durch einen (zeitlich limitierten) Wolff-Chaikoff-Effekt zu einem raschen Abfall v.a. der T_3 -Konzentration im Serum und zu einer verminderten Perfusion der Schilddrüse führt, was operationstechnisch von Vorteil ist („Plummerung“). Wird jedoch der Operationstermin länger verschoben, ist mit einem massiven Anstieg der Hormonwerte zu rechnen („Escape-Phänomen“).

Dagegen verwenden die Gynäkologen weiter *Lugol'sche Lösung* zum Nachweis der Portiometaplasie. Über die Vaginalschleimhaut kommt es rasch zur Resorption von Milligramm-Mengen Iodid.

Dies gilt auch für das Desinfiziens *Polyvidon-Iod* (Betaisodona[®]), aus dem Iod abgespalten und über Haut und Schleimhäute resorbiert wird. Mit Fluoreszenzmessung des stabilen Iod-127 konnte an jungen Probanden gezeigt werden, dass schon 2 h nach einmaligem Gurgeln mit Betaisodona[®]-Lösung eine deutliche Zunahme der intrathyreoidalen Iodkonzentration erfolgt, vergleichbar mit der mehrtägigen Einnahme von 500 µg Kaliumiodid. Eine nahezu unbekannte Iodquelle ist der rote Farbstoff *Erythrosin* (Tetraiodofluorescein), der als Kapsel- und Farbstoff in der Pharmazie (E 127) und in der Nahrungsmittelindustrie Verwendung findet (21).

2. Ein Kropf kann zu Depressionen führen, aber auch (die Behandlung) eine(r) Depression zum Kropf: Lithium!!

Lithium findet in der Behandlung depressiver Störungen Verwendung. Es hemmt den thyreoidalen Iodidtransport und die Freisetzung von T_4 und T_3 und soll gelegentlich auch eine Autoimmunthyreoiditis verursachen. Diese Effekte können zu einer Hypothyreose führen, wobei unklar ist, ob dies auch bei Patienten ohne vorbestehende Schilddrüsenerkrankung möglich ist. 20–30 % der Lithium-behandelten Patienten entwickeln eine meist subklinische (TSH-Erhöhung), selten eine manifeste Hypothyreose. In bis zu 50 % kommt es zu einer mäßigen, diffusen Struma, wobei TSH nicht immer erhöht sein muss. Unter Lithium hypothyreote Patienten haben häufiger erhöhte Autoantikörpertiter als euthyreote, was auf eine vorbestehende, subklinische Schilddrüsenerkrankung hinweist. Andererseits haben depressive Patienten ohne Lithiummedikation signifikant weniger positive Antikörperbefunde, als solche mit Lithium, was eine direkte Induktion von Antikörpern durch Lithium nahelegt.

Praktisch wichtig ist bei hypothyreoter Stoffwechsellage und/oder Struma die rechtzeitige und ausreichende Levothyroxinsubstitution, die zu einem basalen TSH-Spiegel im unteren Referenzbereich (0,5–1,5 mU/l) führen sollte.

Gelegentlich wurde Lithium adjuvant bei der Behandlung der Immunhyperthyreose eingesetzt, um bei Problemfällen den Effekt auf die Hormonfreisetzung zu nutzen. Keinen Nutzen hat Lithium bei der Radioiodtherapie, wo es theoretisch zu einer längeren Verweildauer von I-131 in der Schilddrüse und damit zur Verbesserung der Therapieergebnisse hätte führen können.

3. Interferon

Interferon, ein leukozytäres Zytokin, wird zur Behandlung viraler und chronisch-entzündlicher Erkrankungen, solider Tumoren und in der Hämatonkologie eingesetzt. Dabei kann es zu autoimmunologischen Nebenwirkungen kommen, die am häufigsten die Schilddrüse betreffen. Entweder treten Autoantikörper während der Behandlung neu auf oder vorbestehende Titer steigen an. So können subklinische Autoimmunprozesse manifest werden oder es kommt de novo zu einer Autoimmunthyreopathie.

Aus zusammengefassten Literaturdaten (9) geht hervor, dass mit einer mittleren Häufigkeit von 6 % mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung zu rechnen ist, wobei die Hypothyreose durch Immthyreoiditis überwiegt. Bei 17 % der Patienten kommt es zum Anstieg mindestens eines Autoantikörpers (siehe auch Tabelle 6). Daher ist eine Schilddrüsendiagnostik vor der Einleitung und ggf. auch während der Langzeittherapie mit Interferon erforderlich. Sie sollte initial neben der Funktionslage TRAK, anti-TPO und anti-Tg umfassen. Bei positivem AK-Befund sind regelmäßige Kontrollen des TSH erforderlich.

	n	Grunderkrankung	Häufigkeit
Gisslinger 1992	45	MDS	primär 7 % AK + nach 1 Jahr 20 % AK+
Silvestri 1994	54	Hämatol. Mal.	2 × Hypothyreose 2 × Basedow
Vallisa 1995	54	Hämatol. Mal.	5 % nur AK-Anstieg
Sacchi 1995	581	CML	2 % Hypothyreose
Saglietti 1996	35	Hämatol. Mal.	17 % Hypothyreose

Tab. 6: Häufigkeit von Autoimmunthyreopathien unter Interferontherapie

4. Bei hohem Levothyroxinbedarf in der Substitution einer primären Hypothyreose sollte man an eine Resorptionsstörung durch Komedikation denken!

Eine verminderte Bioverfügbarkeit von Levothyroxin bei gleichzeitiger oraler Verabreichung ist für einige Medikamente bekannt, so z. B. für Aluminiumhydroxid-Antazida, Eisenpräparate, Cholestyramin und Sucralfat. Bisher weniger beachtet wird die verminderte Absorption von Levothyroxin bei gleichzeitiger Einnahme von Kalziumkarbonat. Wichtig ist dieses Phänomen vor allem für Patienten nach subtotaler Strumaresektion oder Thyreoidektomie, bei denen zusätzlich ein substituionspflichtiger Hypoparathyreoidismus besteht. In einer plazebokontrollierten Studie fand sich vier Stunden nach Einnahme von 1000 µg Levothyroxin allein bzw. zusammen mit 2000 mg Kalziumkarbonat ein Abfall der maximalen T₄-Absorption von 84 % auf 58 % (19). Mehrere Einzelbeobachtungen belegen, dass bei primärer Hypothyreose die zur Einstellung eines normalen TSH-

Serumspiegels erforderliche Levothyroxindosis deutlich höher ist, wenn die Einnahme zusammen mit Kalziumkarbonat (500 – 2000 mg) erfolgt (3, 17). Praktische Konsequenz ist logischerweise die zeitlich versetzte Einnahme beider Medikamente (> 3 Stunden).

5. Die Schilddrüsenfunktion beeinflusst über Enzyminduktion und Clearanceveränderungen den Medikamentenmetabolismus, was bei Dauermedikation durch Dosisanpassung zu berücksichtigen ist.

Besteht eine Hyperthyreose, sind der Stoffwechsel und die Ausscheidung vieler Medikamente (insbesondere auch der Thyreostatika und Betablocker!) beschleunigt, was in der Dosierung berücksichtigt werden muss. Beispielfähig führt die tägliche Gabe von 0,5 mg *Digoxin* über eine Woche bei Hyperthyreose zu einem Serumspiegel von nur 0,7 ng/ml, (gegenüber 1,5 ng/ml bei Hypothyreose) (4). Dieser Effekt ist auf eine erhöhte glomeruläre Clearance und auf beschleunigten Abbau zurückzuführen. Von erheblicher praktischer Bedeutung ist die gesteigerte Wirksamkeit von *Cumarinderivaten* (z. B. Marcumar^R) unter Hyperthyroxinämie, die wohl einer erhöhte Clearance von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zuzuschreiben ist. Dies (und umgekehrt der erhöhte Bedarf bei hypothyreoter Stoffwechsellage) muss sowohl bei der thyreostatischen Behandlung einer Hyperthyreose als auch bei der Schilddrüsenhormonsubstitution (primäre Hypothyreose, Z.n. Schilddrüsenkarzinom) zu einer entsprechenden Dosisanpassung führen.

Literatur

1. *Bähre, M. et al.*: Thyroid autonomy: sensitive detection in vivo and estimation of its functional relevance using quantified high-resolution scintigraphy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 117: 145–153
2. *Bruin de, T.W.*: Iodide-induced hyperthyroidism with computed tomography contrast fluids. *Lancet* 1994; 343: 1160–1161
3. *Butner, L.E. et al.*: Calcium carbonate-induced hypothyroidism (letter). *Ann Int Med* 2000; 132: 595
4. *Croxson, M.S. et al.*: Serum digoxin in patients with thyroid disease. *Brit Med J* 1975; 3: 566–569

5. *Gisslinger, H. et al.*: Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 363–67
6. *Hehrmann, R. et al.*: Hyperthyreoserisiko bei Kontrastmitteluntersuchungen, *Akt.Radiol* 1996; 6: 243–248
7. *Heufelder, A.E.; Wiersinga, W.M.*: Störungen der Schilddrüsenfunktion durch Amiodaron. *Dt.Ärztebl* 1999; 96: A-853–860
8. *Hintze, G. et al.*: Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 264–267
9. *Koh, L.K. et al.*: Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: Three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997; 7: 891–896
10. *Kreisig, T. et al.*: TcTUs zur Abschätzung des Hyperthyreoserisikos nach Iodkontamination von euthyreoten Strumapatienten mit kompensierter Autonomie. In: *Schilddrüse 91, de Gruyter Berlin-N.York* 1992: 393–399
11. *Nolte, M. et al.*: Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 337–341
12. *Reinwein, D. et al.*: Hyperthyroidism in Europe: clinical and laboratory data of a prospective multicentre survey. *J Endocrinol Invest* 1986; 9: 1–7
13. *Rendl, J.; Saller, B.*: Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel. *Dt. Ärzteblatt* 2001; 98: A402–406
14. *Sacchi, S. et al.*: Immune-mediated and unusual complications during interferon alpha therapy in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2401–2407
15. *Saglietti, G. et al.*: Occurrence of primary hypothyroidism in alpha-interferon treatment. *Recenti Prog Med* 1996; 87: 342–345
16. *Schneider, D. et al.*: Werden Patienten mit funktioneller thyreoidaler Autonomie durch Optimierung der täglichen Iodzufuhr gefährdet? In: *Schilddrüse 91, de Gruyter Berlin-N.York* 1992: 400–403
17. *Schneyer, C.R.*: Calcium carbonate and reduction of levothyroxine efficacy (letter). *JAMA* 1998; 279: 750
18. *Silvestri, F. et al.*: Development of autoimmune thyroid diseases during long-term treatment of hematological malignancies with alpha-interferons. *Haematologica* 1994; 79: 367–370
19. *Singh, N. et al.*: The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 2001; 11: 967–971
20. *Vallisa, D. et al.*: Autoimmune thyroid dysfunctions in hematologic malignancies treated with alpha-interferon. *Acta Haematol* 1995; 93: 31–35
21. *Vought, L. et al.*: Erythrosine: an adventitious source of iodide. *J Clin Endocr* 1972; 34: 747–752
22. *Wolff, J.*: Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacological Reviews* 1998; 50: 89–105

Kasuistik: Autoimmunthyreopathien als Komplikationen einer Interferon- α -Therapie bei chronischer Virushepatitis C

H. Rau

Praxis für Nuklearmedizin an den HSK, Wiesbaden

Kasuistik I

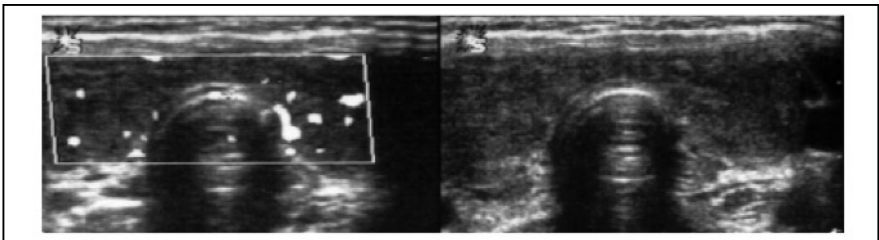
Anamnese

Eine 31-jährige Patientin wurde wegen einer chronischen Hepatitis C seit 8 Monaten mit Interferon- α und Ribavirin behandelt. Seit etwa 2 Monaten bestanden eine vermehrte innerliche Unruhe, eine Tachykardie, eine vermehrte Schwitzneigung sowie ein ungewollter Gewichtsverlust von 4 kg. Im Labor war dann ein supprimiertes TSH aufgefallen, und es erfolgte die Vorstellung zur weiteren Diagnostik und Therapie.

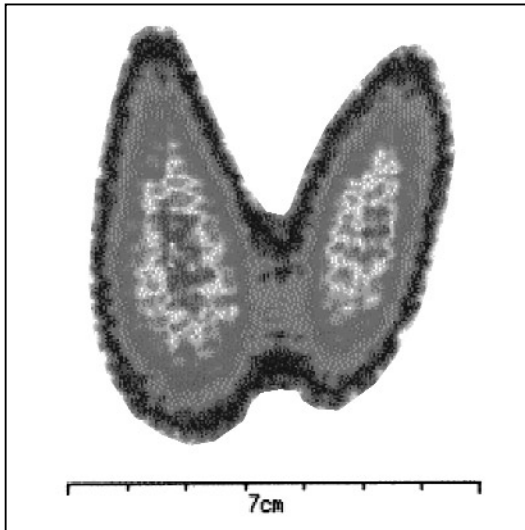
Befund

Normalgewichtige Patientin (BMI 24,1 kg/m²) mit klinisch hyperthyreotem Gesamteindruck (feinschlägiger Tremor, feuchte Hände, Ruhetachykardie um 100/min.). Rechtsseitig leicht vergrößerte Schilddrüse palpabel, auskultatorisch beidseits auffallendes Schwirren. Keine endokrine Ophthalmopathie.

Sonographisch zeigte sich eine mit 23 ml Gesamtvolumen leicht vergrößerte Schilddrüse. Das Schallmuster war echoarm und inhomogen. Fokale Läsionen waren nicht abgrenzbar.



Szintigraphisch fiel eine auf 8,5% erhöhte Technetium-Aufnahme bei volumenproportionaler Mehrbelegung des rechten Schilddrüsenlappens und insgesamt homogener Aktivitätsverteilung auf.



Im Labor fanden sich neben einer hyperthyreoten Stoffwechsellage mit supprimiertem TSH ($< 0,01 \mu\text{IU/ml}$, normal $0,35\text{--}4,5$) und erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen (fT3 $9,3 \text{ pg/ml}$, normal $2,0\text{--}4,2$; fT4 $26,8 \text{ pg/ml}$, normal $8,0\text{--}17,0$) auch erhöhte TPO- (1231 U/ml , normal $0\text{--}60$) und TSH-Rezeptor-Antikörper ($17,6 \text{ IU/l}$, normal $< 1,5$). Außerdem leicht erhöhte Transaminasen (GOT 35 U/l , normal < 15 ; GPT 42 U/l , normal < 17).

Diagnose: Autoimmunhyperthyreose vom Typ M. Basedow.

Therapie und Verlauf

Es wurde eine thyreostatische Therapie mit täglich $3 \times 10 \text{ mg}$ Carbimazol begonnen, die innerhalb von 8 Wochen auf eine Erhaltungsdosis von täglich $7,5 \text{ mg}$ reduziert werden konnte. Im Verlauf auch deutlich rückläufiges Schilddrüsenvolumen und Normalisierung des Schallmusters. Nach einjähriger Behandlung mit anhaltend euthyreoter Stoffwechsellage wurde ein Thyreostase-Auslassversuch unternommen. Allerdings ist 3 Monate später

ein Hyperthyreoserezidiv aufgetreten, so dass erneut thyreostatisch behandelt und die Patientin zwecks definitiver Therapie zur Radiojodbehandlung überwiesen werden musste. Ein halbes Jahr nach Abschluss der Radiojodbehandlung fanden sich bds. dann nur noch kleine Schilddrüsenreste, die Stoffwechsellage unter Euthyrox 150 µg war euthyreot und die Patientin wieder völlig wohlbehaftlich.

Kasuistik II

Anamnese

Wegen einer chronischen Virushepatitis C wurde eine 56-jährige Patientin seit 12 Monaten mit Interferon- α therapiert. Im Rahmen der Therapieüberwachung wurde ein Anstieg der bislang unauffälligen TPO-Antikörper auf 661 U/ml beobachtet. Die Stoffwechsellage war zu diesem Zeitpunkt euthyreot. Bei einer Kontrolluntersuchung berichtete die Patientin drei Monate später von zunehmender Müdigkeit und Leistungsschwäche sowie einer ungewollten Gewichtszunahme von 2 kg.

Befund

Übergewichtige Patientin (BMI 28,5 kg/m²) mit klinisch leicht hypothyreotem Gesamteindruck. Sonographisch imponierte eine normal große, symmetrische Schilddrüse mit 8 ml Gesamtvolumen; das Schallmuster war echoarm und inhomogen, Herdbefunde nicht abgrenzbar.

Laborchemisch zeigte sich eine latent hypothyreote Stoffwechsellage mit erhöhtem TSH (10,5 µIU/ml, normal 0,35 – 4,5) und normalen peripheren Schilddrüsenhormonen (fT3 3,1 pg/ml, normal 2,0 – 4,2; fT4 8,8 pg/ml, normal 8,0 – 17,0). Die TPO-Antikörper lagen jetzt bei > 3049 U/ml, normal 0 – 60).

Diagnose: Primäre Autoimmunhypothyreose.

Therapie und Verlauf

Durch Einleitung einer Schilddrüsenhormon-Substitutionsbehandlung mit täglich 75 µg Levothyroxin ließen sich eine euthyreote Stoffwechsellage

rasch wiederherstellen und eine Besserung der subjektiven Befindlichkeit sowie eine Stabilisierung des Körpergewichts erreichen. Wegen eines TSH-Anstiegs auf 3,5 $\mu\text{IU/ml}$ wurde nach 6 Monaten eine Dosisanpassung auf täglich 100 μg Levothyroxin vorgenommen. Einen Monat später lag das TSH dann wieder im therapeutisch gewünschten Bereich von 0,35–1 $\mu\text{IU/ml}$.

Diskussion

An der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse sind genetische wie auch Umweltfaktoren beteiligt (u. a. bestimmte HLA-Haplotypen, CTLA4-Polymorphismen, Rauchen, Stress, exzessive Jodversorgung). Das Zytokin Interferon- α wird zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen eingesetzt, hauptsächlich zur Therapie der chronischen Virushepatitis C. Häufig kommt es dabei zur (Aus-)Bildung von Schilddrüsen-Autoantikörpern und -Autoimmunerkrankungen (primäre Autoimmunhypothyreosen, destruktive Thyreoiditiden, seltener Autoimmunhyperthyreosen). Etwa 6 % aller Patienten mit einer chronischen Virushepatitis C entwickeln unter Therapie mit Interferon- α eine klinisch manifeste Schilddrüsenfehlfunktion (1, 2, 4–9, 11). Die Risikofaktoren für Schilddrüsen-Autoimmunerkrankungen unter einer Behandlung mit Interferon- α entsprechen denen unbehandelter Personen (10): Das relative Risiko für weibliches Geschlecht beträgt 4,4 (95 %-Konfidenzintervall: 3,2–5,9), das für erhöhte TPO-Autoantikörper vor Behandlungsbeginn 3,9 (95 %-Konfidenzintervall: 1,9–8,1).

Die verschiedenen Schilddrüsen-Autoimmunerkrankungen können jederzeit während der Interferon- α -Therapie auftreten. Der Median liegt etwa beim 17. Behandlungsmonat (9). Im Falle einer Autoimmunhypothyreose normalisiert sich die Schilddrüsenfunktion nach Beendigung der Interferon- α -Behandlung bei etwa 40–45 % der Patienten (3, 6). Bei Hyperthyreosen unter Interferon- α -Therapie ist die Differentialdiagnose TRAK-positiver Hyperthyreosen mit homogen erhöhter Aktivitätsaufnahme in der Schilddrüsen szintigraphie gegenüber transienten Hyperthyreosen infolge destruktiver Thyreoiditis wichtig. Bei positivem TRAK bzw. typisch erhöhter Aktivitätsaufnahme entspricht die Therapie nämlich den Grund-

sätzen beim M. Basedow, die transiente Hyperthyreose bei destruktiver Thyreoiditis hingegen ist rein symptomatisch zu behandeln und geht in eine meist substituionspflichtige Hypothyreose über.

Fazit für die Praxis

Die Interferon- α -Behandlung der chronischen Virushepatitis C ist mit einem erhöhten Risiko der Induktion/Verschlechterung von Autoimmunthyreopathien assoziiert. Die Chancen der Interferon- α -Therapie sind daher gegenüber den dargestellten Risiken abzuwägen. Insbesondere Frauen und Personen mit erhöhten TPO-Antikörpern sind alle 2–3 Monate zu überwachen (10). Bei Auftreten von Autoimmunthyreopathien kann die Interferon- α -Behandlung meist unverändert fortgeführt werden. Lediglich bei destruktiver Thyreoiditis ist eine Beendigung der Zytokintherapie in Betracht zu ziehen, und zwar wenn die Schilddrüsenfunktion erhalten werden soll.

Literatur:

1. *Deutsch, M.; Dourakis, S.; Manesis, E.K.; Gioustozi, A.; Hess, G.; Horsch, A.; Hadziyannis, S.*: Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 26:206–210, 1997
2. *Dumoulin, F.L.; Leifeld, L.; Sauerbruch, T.; Spengler, U.*: Autoimmunity induced by interferon- α therapy for chronic viral hepatitis. *Biomed Pharmacother* 53:242–4, 1999
3. *Fattovich, G.; Giustina, G.; Favarato, S.; Ruol, A.*: Investigators of the Italian Association for the Study of the Liver: A survey of adverse events in 11.241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 24:38–47, 1996
4. *Huang, M.J.; Tsai, S.L.; Huang, B.Y.; Sheen, I.S.; Yeh, C.T.; Liaw, Y.F.*: Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol* 50:503–9, 1999
5. *Kakizaki, S.; Takagi, H.; Murakami, M.; Takayama, H.; Mori, M.*: HLA antigens in patients with interferon- α induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 30:794–800, 1999
6. *Koh, L.K.H.; Greenspan, F.S.; Yeo, P.P.B.*: Interferon- α induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 7:891–6, 1997

7. *Marazuela, M.; Garcia-Buey, L.; Gonzalez-Fernandez, B.; Garcia-Monzon, C.; Arranz, A.; Borque, M.J.; Moreno-Otero, R.*: Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon- α therapy. *Clin Endocrinol* 44:635–42, 1996
8. *Marcellin, P.; Pouteau, M.; Benhamou, J.P.*: Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol* 22:364–9, 1995
9. *Okanoue, T.; Sakamoto, S.; Itoh, Y.; Minami, M.; Yasui, K.; Sakamoto, M.; Nishioji, K.; Katagishi, T.; Nakagawa, Y.; Tada, H.; Sawa, Y.; Mizuno, M.; Kagawa, K.; Kashima, K.*: Side effects of high dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 25:283–91, 1996
10. *Prummel, M.F.; Laurberg, P.*: Interferon- α and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 13:547–51, 2003
11. *Wong, V.; Fu, A.X.L.; George, J.; Cheung, N.W.*: Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol* 56:793–8, 2002

Jodsalzprophylaxe und Therapie der Struma: Stirbt die Knotenstruma aus?

K.-M. Derwahl*,
Medizinische Klinik,
St. Hedwig-Kliniken und Humboldt-Universität Berlin

Die Knotenstruma ist eine weltweit verbreitete, vorwiegend endemische Schilddrüsenerkrankung, deren Entwicklung (aber nicht Entstehung) im wesentlichen durch eine unzureichende Jodaufnahme mit der Nahrung erklärt wird (jüngste Übersicht bei *Derwahl und Studer*, 2000 [1]). Abhängig vom Schweregrad des Jodmangels entwickelt ein mehr oder weniger großer Anteil der jeweiligen Bevölkerung eine Knotenstruma. Die Knotenstruma steht am Ende eines pathogenetischen Spektrums, das mit einer diffusen Vergrößerung der Schilddrüse im Kindes- und Jugendalter beginnt und mit einer progressiven nodulären Umwandlung der Schilddrüse im höheren Alter endet. Zahllose experimentelle und klinische Untersuchungen haben im letzten Jahrhundert die enge Beziehung zwischen dem Jodmangel und der Entwicklung einer Knotenstruma nachgewiesen. Daher ist es nicht überraschend, dass die Knotenstruma häufig fälschlicherweise als *einfache* Folge einer unzureichenden Jodversorgung betrachtet wird (2–4).

Die Bedeutung des Jodmangels für die Pathogenese der Knotenstruma

Schilddrüsenknoten und die Knotenstruma sind nicht nur in Ländern mit Jodmangel häufig, sondern auch in Ländern mit guter oder ausreichender Jodversorgung, wo Schilddrüsenknoten ebenfalls die häufigsten Tumore sind. Da in Ländern mit ausreichender Jodversorgung die Schilddrüsen-

* Herrn Professor Studer (Bern), meinem verehrten akademischen Lehrer, einem der Pioniere in der Erforschung der Struma-Pathogenese, zum 75. Geburtstag gewidmet.

	Jodmangel- gebiet	Gebiet mit ausreichender Jodversorgung
Struma	häufig	selten
Autonomie (autonomes Adenom, hyperthyreote Knotenstruma)	häufig	sehr selten
Knoten – Volumen – Entwicklung mit zunehmendem Alter	häufig größer früher	relativ häufig kleiner später

Tab. 1: Knotenstruma bei Jodmangel und bei ausreichender Jodversorgung

knoten aber meist kleiner sind und daher nicht palpabel (Tabelle 1), konnte erst durch den breiten Einsatz der Ultraschalluntersuchung gezeigt werden, dass auch in Regionen mit ausreichender Jodversorgung, z. B. in den USA, altersabhängig bis zu der Hälfte der Bevölkerung und mehr Schilddrüsenknoten ausweisen (5, 6). In einer jüngsten Übersicht gehen *Welker und Orlov* (2003) davon aus, dass in den USA zwar nur 4–7 % der Bevölkerung palpable Schilddrüsenknoten ausweisen, aber dass bei Einsatz des Ultraschalls und damit der Darstellung nicht-palpabler Knoten die Prävalenz auf bis zu 67 % ansteigt. Diese Größenordnung entspricht der Prävalenz von Knoten in einer jüngsten Untersuchung aus Mecklenburg-Vorpommern (7), in der 4.310 Probanden im Alter von 20–79 Jahren untersucht wurden und in der bei mehr als der Hälfte aller Frauen jenseits des 70. Lebensjahres Schilddrüsenknoten nachgewiesen wurden. Dass der Jodmangel sich im wesentlichen auf die Größe der Knoten, nicht aber auf die Anzahl auswirkt, bestätigt auch eine Studie aus Dänemark, die Schilddrüsenknoten bei zwei Populationen aus Regionen mit unterschiedlicher Jodversorgung analysiert hat (8). In dieser epidemiologischen Untersuchung von insgesamt 4.649 Probanden fanden sich im Ultraschall bei 30 % der Probanden in beiden Regionen Schilddrüsenknoten, aber die Knoten im Gebiet mit ausgeprägterem Jodmangel waren größer und häufiger palpabel (9,8 % in der Region mit geringen, und 14,8 % in der Region mit mäßigem Jodmangel).

Diese Untersuchungen machen deutlich, dass Schilddrüsenknoten nicht schlichte Folge des Jodmangels sind und lassen vermuten, dass auch nach Beseitigung des Jodmangels in Deutschland Schilddrüsenknoten weiterhin zu den häufigsten endokrinen Tumoren zählen werden.

Bestätigt wird diese Schlussfolgerung auch durch jüngste Untersuchungen in Ländern, in denen in den letzten Jahrzehnten der Jodmangel beseitigt wurde (s. unten).

Welche Bedeutung hat aber dann der Jodmangel für die Pathogenese der Knotenstruma?

Im Rahmen dieses Übersichtsreferates kann nur auf die wesentlichen Zusammenhänge eingegangen werden; eine ausführliche Darstellung der Pathogenese der Knotenstruma findet sich in verschiedenen Übersichtsarbeiten (1, 4, 9).

In Abbildung 1 ist die Entstehung der Knotenstruma in Jodmangelgebieten und in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung einander gegenübergestellt. Zusammenfassend geht das Konzept der Pathogenese der Knotenstruma davon aus, dass der Jodmangel als *Verstärker* in der Entstehung von Schilddrüsenknoten wirksam wird und als *Akzelerator* den Prozess der Pathogenese der Knotenstruma beschleunigt. In Abhängigkeit von der genetischen Disposition und in Wechselwirkung mit einem mehr oder weniger ausgeprägten Jodmangel wird die Progredienz der Knotenentstehung verzögert bzw. beschleunigt. Dabei läuft der Prozess der Pathogenese der Knotenstruma unter den Bedingungen des Jodmangels in verschiedenen Stufen ab (1, 10). Der Jodmangel, dem alle Follikelzellen der Schilddrüse ausgesetzt sind, führt zunächst zu einer diffusen und homogenen Vergrößerung der Schilddrüse, charakterisiert durch hyperplastische Follikel mit einem geringen Kolloidgehalt. Diese Jodmangel-bedingten Änderungen erklären jedoch nicht die Entstehung der Knotenstruma, die aus gut abgegrenzten, miteinander verwachsenen Knoten unterschiedlicher Größe und Struktur, weitgehend normalen, unstimulierten Geweben und bindegewebigen Strukturen mit nur wenigen intakten Follikel aufgebaut ist (10).

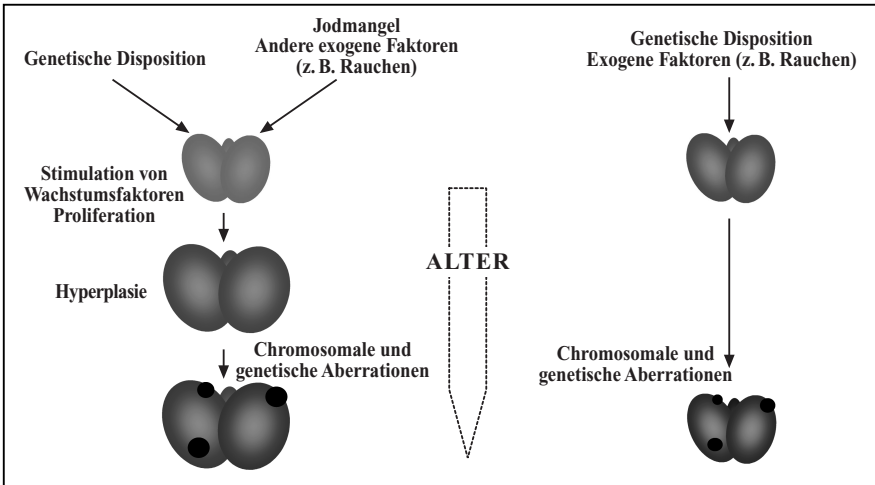


Abb. 1: Pathogenese der Knotenstruma unter den Bedingungen des Jodmangels und in Regionen mit ausreichender Jodversorgung.

Links: Bei genetischer Disposition kommt es unter dem Einfluss von Jodmangel und anderer exogener Faktoren, z. B. des Rauchens, zu einer Zellhypertrophie und einer Zellhyperplasie. Durch Stimulation von Wachstumsfaktoren kommt es zur Zellproliferation und in der Folge zu einer Hyperplasie und dem klinischen Bild einer Struma. Bei der Proliferation von Schilddrüsenfollikelzellen treten chromosomale und genetische Aberrationen auf, die die Basis für die Entstehung von Schilddrüsenknoten sind. Das Auftreten von Schilddrüsenknoten ist, wie in anderen Organen, z. B. in der Prostata, auch Ausdruck des Alterungsprozesses mit dem Auftreten diverser genetischer Fehlsteuerungen.

Rechts: Auch bei ausreichender Jodversorgung kann es bei genetisch disponierten Patienten unter dem zusätzlichen Einfluss exogener Faktoren, z. B. des Rauchens, in einer primär normal großen Struma zum Auftreten von Knoten kommen. Auch unter diesen Bedingungen trägt der Alterungsprozess dazu bei, dass es vermehrt zu chromosomalen und genetischen Aberrationen kommt und infolge dieser Fehlfunktionen zur Knotenbildung. Diese genetischen Veränderungen betreffen sowohl die Steuerung des Wachstums und die Tumorsuppression als auch Störungen in der Apoptose, den sog. programmierten Zelltod (modifiziert nach *Derwahl und Studer* [1, 2]).

Dieser makroskopischen Heterogenität steht eine Mikrostruktur gegenüber, die aus mikrofollikulären, makrofollikulären oder sogar soliden Gewebsteilen aufgebaut ist. Zwischen den Zellelementen finden sich bindegewebige, degenerative oder sogar nekrotische Veränderungen, die pseudonoduläre Strukturen generieren können (10).

Diese makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen der Knotenstruma sind Folge eines unkoordinierten, teils autonomen Wachstums, das unabhängig von dem primär einwirkenden Jodmangel ist. Andererseits beeinflusst der Jodmangel das Wachstum der entstandenen Knoten, in dem der Jodmangel zu einer vermehrten Expression und Synthese von Wachstumsfaktoren führt, die das Wachstum der entstandenen Knoten verstärkt und so die epidemiologisch nachgewiesenen Größenunterschiede der Knoten in Gebieten mit Jodmangel und ausreichender Jodversorgung erklären können. Die Entstehung von Schilddrüsenknoten in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung ist bei genetischer Disposition (Abbildung 1) im wesentlichen Folge eines Alterungsprozesses, dessen molekulare Grundlagen noch weitgehend unbekannt sind. Förderlich für den Prozess der Strumagenese sind neben dem Jodmangel als wichtigstem Faktor weitere exogene Risikofaktoren, u. a. auch das Rauchen.

Molekulargenetische Analysen haben im letzten Jahrzehnt ergeben, dass die meisten Knoten einer Schilddrüse klonal sind, d. h., aus einer Ursprungszelle hervorgegangen und damit echte, benigne Tumore sind. Entsprechend beziehen sich die molekularen Veränderungen in Schilddrüsentumoren, wie bei allen anderen Tumoren auch, auf die Rezeption und Transkription von wachstumsstimulierenden Signalen, ihre Regulation (einschließlich der Expression von Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren), auf die mutationale Aktivierung der Expression von Signalproteinen und auf regulatorische Veränderungen interagierender Signalwege (Übersicht bei 11, 12).

Übergang vom Jodmangel zur ausreichenden Jodversorgung

Die Jodsalzprophylaxe, die Jodierung des Speisesalzes und die Verwendung jodierten Speisesalzes in der Lebensmittelindustrie, in einigen Ländern die Jodierung des Trinkwassers sowie die therapeutische Gabe von Jodid führen kurz-, mittel- und langfristig zu einer erheblichen Veränderung der Pathologie der Schilddrüse (Tabelle 2). Dazu gehört der Rückgang der Schilddrüsen- und Knotenvolumina, die abnehmende Häufigkeit autonomer Adenome und der multifokalen Autonomie als Ursache der Hyperthyreose, die Zunahme von Autoimmunerkrankungen der Schild-

drüse, des Morbus Basedows und der Hashimoto-Thyreoiditis, sowie ein Wechsel im Spektrum der Schilddrüsenkarzinome.

Während in vielen Ländern, unter anderem auch in unseren Nachbarländern Schweiz und Österreich, der Jodmangel bereits beseitigt ist und eine ausreichende Jodversorgung vorliegt, wird erst gegenwärtig in Deutschland das Stadium einer ausreichenden Jodversorgung erreicht (7). Allerdings ist es Mitte der 90er Jahre in der Schweiz bereits wieder zu einer Verschlechterung der Jodversorgung durch den geringeren Verbrauch von jodiertem Speisesalz gekommen (13). Ähnliche Ergebnisse wurden auch aus Österreich und anderen Ländern berichtet.

Rückgang der Schilddrüsenvolumina unter ausreichender Jodversorgung

Die Gabe von Jodid und die konsequente Jodsalzprophylaxe führt bei Kindern und Jugendlichen zu einer weitgehenden Normalisierung der Schilddrüsenvolumina und damit zu einer Rückbildung der Struma. Dies konnte eindrucksvoll in Österreich nachgewiesen werden, wo die Jodsalzprophylaxe den Jodmangel beseitigt hat (14). Dass die Normalisierung der Jodzufuhr zu einem normalen Schilddrüsenvolumen bei Kindern und Jugendlichen führt, zeigte auch die Berliner Schulkinderstudie, die bei den untersuchten Kindern normale Schilddrüsenvolumina und eine normale Jodausscheidung nachwies (15). Deutlich wird dieser Trend der Auswirkung einer verbesserten Jodversorgung auch in der oben zitierten Studie von *Völzke und Mitarbeitern* (2003), in der in der Altersgruppe von 20–24 Jahren nur noch bei 6,1 % der Männer und 10,1 % der Frauen eine Struma nachweisbar war.

Limitierend für die Jodidwirkung bei einer Struma ist dabei der Übergang von einer Zellhypertrophie und beginnenden Zellhyperplasie hin zu einer irreversiblen Hyperplasie der Schilddrüsenfollikel (1, 17). Analog zur irreversiblen Hyperplasie in lange bestehenden Strumen ist auch für Schilddrüsenknoten gezeigt worden, dass ihr Volumen und ihr Wachstum weder durch Jodid noch durch Schilddrüsenhormone wesentlich zu beeinflussen sind (16). Aus pathophysiologischer Sicht ist auch dies nicht zu erwarten,

	Jodmangel	bei verbesserter bis guter Jodversorgung
Struma		
– Erwachsene	häufig	seltener (keine Rückbildung großer Strumen)
– Kinder / Jugendliche	relativ häufig	selten
Autonomie		
– Autonomes Adenom	häufig bis sehr häufig	seltener
– Multifokale Autonomie	häufig bis sehr häufig	deutlich seltener
Knoten	häufig	relativ häufig (altersabhängig)
Morbus Basedow	häufig	häufiger
Hashimoto-Thyreoiditis	seltener	häufiger

Tab. 2: Schilddrüsenerkrankungen bei Jodmangel (außer schwerem Jodmangel) und Veränderungen unter verbesserter Jodversorgung

da sowohl die fortgeschrittene Hyperplasie als auch Schilddrüsenknoten ganz überwiegend gutartigen Neoplasien entsprechen (17).

Entwicklung der Schilddrüsenautonomie unter Verbesserung der Jodversorgung

In zahlreichen Ländern konnte gezeigt werden, dass die verbesserte Jodversorgung der Bevölkerung passager zu einer Zunahme der Hyperthyreose aufgrund einer Autonomie führt. Dies wird pathophysiologisch dadurch erklärt, dass die langbestehende Struma und Knotenstruma durchsetzt ist von unzähligen, aufgrund ihrer geringen Größe häufig szintigraphisch nicht nachweisbaren autonomen Arealen (10), die durch Optimierung der Jodzufuhr eine Funktionssteigerung erfahren. In Österreich war das maximale Risiko einer Hyperthyreose aufgrund einer Schilddrüsenautonomie nach zwei Jahren erreicht; anschließend nahm die Frequenz von Hyperthyreosen aufgrund von Autonomien wieder ab (18). Da in Gebieten

mit ausreichender Jodversorgung Schilddrüsenautonomien sehr selten sind (Tabelle 1), ist nach einem passageren Anstieg der Hyperthyreosehäufigkeit mit zunehmender Verbesserung der Jodversorgung auch mit einem Rückgang der Autonomie zu rechnen. In der Schweiz kam es mit Verbesserung der Jodzufuhr innerhalb von 15 Jahren von 1976–1991 zu einer Abnahme der Häufigkeit autonomer Adenome von 41 % auf 17 % (19).

Aufgrund der immer noch sehr hohen Prävalenz der Knotenstruma in Deutschland, insbesondere im mittleren und höheren Lebensalter mit Überwiegen des weiblichen Geschlechtes, ist nur mit einem sehr langsamen Rückgang der Autonomie-bedingten Hyperthyreosen zu rechnen, da der Prozess der Bildung autonomer Areale in einer Knotenstruma ebenfalls nicht reversibel ist.

Autoimmunität und Zunahme von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse unter verbesserter Jodversorgung

Es ist seit langem bekannt, dass in Gebieten mit normaler Jodversorgung Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, insbesondere der Morbus Basedow und die Hashimoto-Thyreoiditis häufiger sind als in Gebieten mit Jodmangel (20). Es ist ferner gut dokumentiert, dass eine Jodideinnahme zu einem Anstieg von Schilddrüsen-Autoantikörpertitern führt und Autoimmunprozesse triggern kann (21). In einer Multicenterstudie in Österreich, die von 1987–1995 bei insgesamt 400.000 Einwohnern die Folgen der verbesserten Jodversorgung analysierte, wurde gezeigt, dass drei Jahre nach Verdoppelung des Jodidanteils am Salz das höchste relative Risiko für die Entwicklung eines Morbus Basedow erreicht wurde und dieses Risiko in den Folgejahren konstant blieb (22). Ähnliche Beobachtungen wurden hinsichtlich der steten Zunahme der Hashimoto-Thyreoiditis gemacht.

Wechsel im Spektrum von Schilddrüsenkarzinomen unter verbesserter Jodversorgung

Während sich die Häufigkeiten differenzierter Schilddrüsenkarzinome in Gebieten mit Jodmangel und ausreichender Jodversorgung nicht vonein-

ander unterscheiden, gibt es doch erhebliche Unterschiede in der Verteilung der verschiedenen histologischen Typen (23). Während in Gebieten mit Jodmangel folliculäre Schilddrüsenkarzinome überwiegen, weisen in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung differenzierte Schilddrüsenkarzinome ganz überwiegend eine papilläre Struktur auf (20). Inwieweit der Jodmangel bzw. Jod die Pathogenese von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen beeinflusst, ist noch weitgehend unbekannt. In Österreich führte die Verbesserung der Jodzufuhr zu einer Veränderung des Verhältnisses von papillären zu folliculären Schilddrüsenkarzinomen von 0:2 vor 1963 zu 4:0 nach 1990 (22). Durch die relative Zunahme papillärer Karzinome kommt es zu einer Verbesserung der Prognose dieser Karzinome. Dazu passt auch die Abnahme anaplastischer Schilddrüsenkarzinome (20).

Fazit für die Praxis:

1. Eine Jodidtherapie und langfristig und mittelfristig eine ausreichende Jodsalzprophylaxe führt zur Normalisierung des Schilddrüsenvolumens bei Kindern und Jugendlichen. Wenn die Struma in das Stadium der fortgeschrittenen Hyperplasie eingetreten ist, führt Jodid bei Erwachsenen nicht mehr zu einer völligen Rückbildung der Struma. Schilddrüsenknoten, die in ihrer überwiegenden Mehrzahl echten benignen Neoplasien entsprechen, sind durch Jodid und/oder Levothyroxin in ihrem Volumen und ihrer Größe nur sehr bedingt beeinflussbar.
2. Eine ausreichende Jodidversorgung, so haben Beispiele in verschiedenen Ländern gezeigt, führt vorübergehend zu einer Zunahme der Hyperthyreose vom Autonomietyp; mittel- und langfristig werden das autonome Adenom und die multifokale Autonomie und damit auch die durch sie bedingten Hyperthyreosen immer seltener.
3. Durch eine Jodidtherapie und durch eine verbesserte Jodversorgung der Bevölkerung kommt es zu einem Anstieg der Schilddrüsenautoantikörper und bei entsprechender genetischer Dispo-

sition zu einer Triggerung von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. Dies führt zu einer Zunahme des Morbus Basedow als langfristig häufigste Form der Hyperthyreose und zu einer Zunahme der Hashimoto-Thyreoiditis.

4. Mit zunehmend besserer Versorgung der Bevölkerung mit Jodid werden die prognostisch günstigeren papillären Schilddrüsenkarzinome sehr viel häufiger als follikuläre Schilddrüsenkarzinome. Dieses Verhältnis entspricht der Inzidenz dieser differenzierten Karzinome in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung.
5. Aufgrund der in Deutschland immer noch sehr hohen Prävalenz von Schilddrüsenknoten und der Knotenstruma in der Bevölkerung und der daher bereits vorhandenen thyreoidalen Autonomie, wird das autonome Adenom und die multifokale Autonomie noch weit mehr als ein Jahrzehnt im Zentrum der Schilddrüsendiagnostik und Therapie stehen.
6. Auch nach Beseitigung der endemischen Struma durch gute Jodversorgung der Bevölkerung bleiben Schilddrüsenknoten die häufigsten endokrinen Tumoren. Wie in anderen endokrin abhängigen Organen (z. B. der Prostata) ist die Entwicklung von Schilddrüsenknoten altersabhängig und wird beeinflusst durch eine genetische Disposition sowie exogene Risikofaktoren (das Rauchen).

Literatur:

1. *Derwahl, M.; Studer, H.:* Multinodular goitre: 'much more to it than simply iodine deficiency'. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 14:577–600., 2000
2. *Delange, F.; Ermans, A.M.:* Iodine deficiency. *The Thyroid.* Braverman LE, and Uttinger R, editors. Lippincott, J. B., Philadelphia. 368–390, 1991
3. *Medeiros-Neto, G.:* Iodide deficiency disorders. *Endocrinology.* Vol. 1. DeGroot LJ, editor. Saunders, W. B., Philadelphia. 811–833, 1995

4. *Derwahl, M.; Studer, H.:* Nodular goiter and goiter nodules: Where iodine deficiency falls short of explaining the facts. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 109:250–260., 2001
5. *Mazzaferrri, E.L.:* Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 328:553–559., 1993
6. *Welker, M.J.; Orlov, D.:* Thyroid nodules. *Am Fam Physician.* 67:559–566., 2003
7. *Volzke, H.; Ludemann, J.; Robinson, D.M.; Spieker, K.W.; Schwahn, C.; Kramer, A.; John, U.; Meng, W.:* The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid.* 13:803–810., 2003
8. *Knudsen, N.; Bulow, I.; Jorgensen, T.; Laurberg, P.; Ovesen, L.; Perrild, H.:* Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol.* 143:485–491., 2000
9. *Derwahl, M.; Studer, H.:* Pathogenesis and treatment of multinodular goitre. *Thyroid cancer.* Fagin J, editor. Kulwer Academic Publisher, Boston. 580–589, 1998
10. *Studer, H.; Ramelli, F.:* Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. *Endocr Rev.* 3:40–61., 1982
11. *Derwahl, M.; Broecker, M.; Kraiem, Z.:* Clinical review 101: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:829–834., 1999
12. *Bidey, S.P.; Hill, D.J.; Eggo, M.C.:* Growth factors and goitrogenesis. *J Endocrinol.* 160:321–332., 1999
13. *Als, C.; Luscher, D.; Gerber, H.; Brander, L.; Lauber, K.; Rosler, H.:* [Why is iodine deficiency once again present in the Berne region?]. *Schweiz Med Wochenschr.* 127:18–22., 1997
14. *Heinisch, M.; Kunnig, G.; Asbock, D.; Mikosch, P.; Gallowitsch, H.J.; Kresnik, E.; Gomez, I.; Unterweger, O.; Lind, P.:* Goiter prevalence and urinary iodide excretion in a formerly iodine-deficient region after introduction of statutory iodization of common salt. *Thyroid.* 12:809–814., 2002
15. *Liesenkotter, K.P.; Kiebler, A.; Stach, B.; Willgerodt, H.; Gruters, A.:* Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 105 Suppl 4:46–50., 1997
16. *Quadbeck, B.; Pruellage, J.; Roggenbuck, U.; Hirche, H.; Janssen, O.E.; Mann, K.; Hoermann, R.:* Long-term follow-up of thyroid nodule growth. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 110:348–354., 2002
17. *Derwahl, M.; Studer, H.:* Hyperplasia versus adenoma in endocrine tissues: are they different? *Trends Endocrinol Metab.* 13:23–28., 2002
18. *Mostbeck, A.; Galvan, G.; Bauer, P.; Eber, O.; Atefie, K.; Dam, K.; Feichtinger, H.; Fritzsche, H.; Haydl, H.; Kohn, H.; Konig, B.; Koriska, K.; Kroiss, A.; Lind, P.; Markt, B.; Maschek, W.; Pesl, H.; Ramschak-Schwarzer, S.; Riccabona, G.; Stockhammer, M.; Zechmann, W.:* The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. *Eur J Nucl Med.* 25:367–374., 1998
19. *Als, C.; Rosler, H.:* [Toxic adenomas of the thyroid gland becoming less frequent in Berne]. *Schweiz Med Wochenschr.* 125:1495–1499., 1995

20. *Hedinger, C.:* Geographic pathology of thyroid diseases. *Pathol Res Pract.* 171:285–292., 1981
21. *Kahaly, G.; Dienes, H.P.; Beyer, J.; Hommel, G.:* Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:4049–4053., 1997
22. *Lind, P.; Kumnig, G.; Heinisch, M.; Igerc, I.; Mikosch, P.; Gallowitsch, H.J.; Kresnik, E.; Gomez, I.; Unterweger, O.; Aigner, H.:* Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid.* 12:903–907., 2002
23. *Hofstätter, F.:* Frequency and morphology of malignant tumours of the thyroid before and after the introduction of iodine prophylaxis. *Virchows Arch.* 385:263–270, 1980

Neue Therapien in der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen – Was ist belegt?

R. Gärtner

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München

Einleitung

Sowohl für die adjuvante Behandlung der Autoimmunthyreoiditis, der Jodmangelstruma als auch der schwer beherrschbaren Hyperthyreose gibt es neue Therapieansätze, die durch prospektive, placebo-kontrollierte Studien in ihrer Wirksamkeit bestätigt wurden.

Im Rahmen jeglicher Entzündungsreaktionen werden vermehrt freie Sauerstoffradikale gebildet, der Einsatz von Antioxidantien bietet sich daher als mögliche Therapie an. Während antioxidativ wirkende Vitamin- und Spurenelement-Mischpräparate meist nur im Tierversuch eingesetzt wurden, allerdings mit wenig Erfolg, hat sich die hoch dosierte Selensubstitution bei Autoimmunthyreoiditis in klinischen Studien als sehr wirksam erwiesen. Eisen ist essentiell für die Bildung und Aktivität der Schilddrüsenspezifischen Peroxidase. Eisenmangel beeinflusst daher neben Jod- und Selenmangel die Schilddrüsenfunktion. Diese beiden bisher wenig beachteten Spurenelemente rücken zunehmend in das Interesse neuerer Therapieansätze.

L-Carnitin, eine natürlich vorkommende quartäre Aminosäure hemmt die periphere Schilddrüsenhormonwirkung. Es kann daher effektiv zur Therapie hyperthyreoter Symptome eingesetzt werden. Somit stehen uns heute mehrere, völlig neue, interessante Therapieansätze in der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen zu Verfügung, die im Folgenden vorgestellt werden.

Selen ist ein essentielles Spurenelement für die Bildung von antioxidativ wirkenden Enzymen in der Schilddrüse, Selenmangel korreliert mit einer erhöhten Inzidenz von atrophischer Thyreoiditis und papillärem Schilddrüsenkarzinom.

Selen ist ein essentielles Spurenelement, das für die Aktivität einer Reihe von Enzymsystemen verantwortlich ist, die wesentlich für die Aufrechterhaltung der Redox-Homöostase im Plasma, im Zytosol und im Zellkern sind (13, 14).

Es ist schon seit mehr als 20 Jahren aus den ehemaligen Gebieten von Belgisch-Kongo bekannt, dass ein ausgeprägter Selenmangel zu einer Destruktion von Schilddrüsenzellen führt. Kinder hatten in diesen Gebieten bereits atrophische Schilddrüsen und bei gleichzeitig bestehendem Jodmangel einen myxoedematösen Kretinismus ohne Struma. Eine kombinierte Gabe von Selen und Jodid konnte bei diesen Kindern die Schilddrüsenfunktion aufrechterhalten und den Kretinismus verhindern, Jodid allein dagegen nicht (5, 6, 7, 9, 20).

Heute wissen wir, dass Selen als Selenocystein, der 21. Aminosäure, in das wirksame Zentrum der Selenoenzyme eingebaut wird. Zu diesen Selenoenzymen, die für die Schilddrüse wichtig sind, gehören die drei bekannten Dejodinasen (1, 3) und die Glutathion-Peroxidasen (GPx), von denen wir mittlerweile vier verschiedene kennen (24). Die zytoplasmatische GPx ist in der Schilddrüse in großen Mengen vorhanden und bedingt auch den hohen Selengehalt der Schilddrüse. Die Schilddrüse gehört zu den Organen mit dem höchsten Selengehalt. Die GPx in der Schilddrüsenzelle ist dafür zuständig, das während der Schilddrüsenhormonsynthese überschüssig gebildete H_2O_2 zu reduzieren und die Oxidation von intrazellulären Proteinen und Lipiden zu verhindern und somit die Zelle vor der durch freie Radikale induzierten Zellschädigung zu bewahren (4).

Die Dejodinasen sind für die Konversion von T4 zu T3 verantwortlich. Sie werden im Gegensatz zur GPx bevorzugt auch bei mildem Selenmangel weiterhin noch unverändert gebildet. Eine verminderte Aktivität der Dejodinasen kommt nur bei extremem Selenmangel, wie wir ihn in Deutschland praktisch nicht finden, vor (24, 25).

Ein Selenmangel lässt sich anhand einer verminderten GPx-Aktivität im Plasma nachweisen. In allen europäischen Ländern und auch in Deutschland liegt nach den letzten Studien ein milder bis moderater Selenmangel vor (27). Empfohlen wird eine tägliche Mindestaufnahme von 1 µg Selen pro kg Körpergewicht. Selen muss mit der täglichen Nahrung aufgenommen werden. Es ist im Gemüse und Getreide meist in Form von Selenomethionin enthalten, wobei die Selenaufnahme der Nutzpflanzen sowohl vom Selengehalt des Bodens als auch dessen chemischer Beschaffenheit abhängt. Infolge der intensiven Landwirtschaft in Europa enthalten die Böden aber kaum noch Selen. Außerdem bildet Selen im sauren Milieu mit Quecksilber, Eisen und Aluminium unlösliche Komplexe, die von den Pflanzen nicht resorbiert werden können. Somit trägt auch die Umweltbelastung mit zum Selenmangel in der Nahrungskette bei. In der Tierzucht wird Selen schon lange den Mineralstoffgemischen beigemischt, da die Erfahrung gezeigt hatte, dass die Tiere weniger krankheitsanfällig sind und sich besser für die Zucht eignen, wenn sie ausreichend Selen zugeführt bekommen. Daher sind Fleisch, Milch und Milchprodukte und Eier bessere Selenquellen als pflanzliche Lebensmittel. Auch Meeresfrüchte und Meeresfische enthalten mehr Selen, da dies im Meerwasser reichlich enthalten ist (29).

Die tägliche Zufuhr liegt in Deutschland etwa bei 35–50 µg pro Tag, je nachdem wie sich die tägliche Nahrung zusammensetzt. Im Durchschnitt wird somit zuwenig aufgenommen. Mehr als 400 µg pro Tag als Dauerzufuhr sollten nicht überschritten werden (upper recommended level), dies entspricht etwa der Hälfte der maximal verträglichen Dosis (upper tolerable level) von 800 µg pro Tag.

Vom Selenmangel sind also besonders Vegetarier betroffen oder Personen, die wenig Meeresfrüchte und Fleischprodukte zu sich nehmen. Patienten mit z. B. Darmerkrankungen, parenteraler Langzeit-Ernährung oder schweren Allgemeinerkrankungen haben einen höheren Selenbedarf (29).

In einer kürzlich publizierten französischen Studie konnte gezeigt werden, dass Frauen mit sehr niedrigen Selenspiegeln signifikant kleinere und sonographisch echoarme Schilddrüsen haben, was darauf hinweist, dass bei ihnen eine Autoimmunthyreoiditis vorliegt (10).

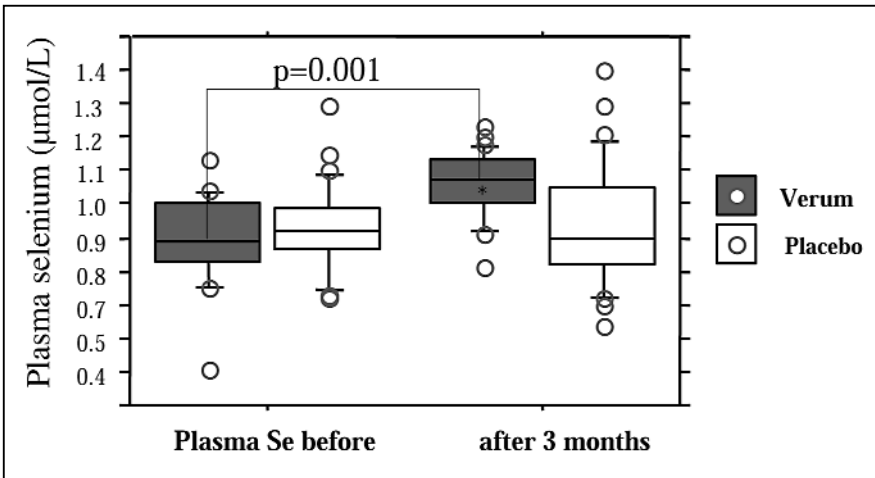


Abb. 1: Serum-Selen Spiegel vor und nach 3-monatiger Substitution mit 200 µg Natrium-Selenit pro Tag (Gärtner 2002)

In retrospektiven Untersuchungen aus Norwegen konnte auch nachgewiesen werden, dass ein Selenmangel mit einer höheren Inzidenz von papillären Schilddrüsenkarzinomen einhergeht (19). Dies ist pathophysiologisch verständlich, denn freie Radikale können eine Schädigung der DNS und damit eine maligne Entartung hervorrufen. Dies ist auch in vielen anderen Organen wie z. B. der Prostata, dem Colon und der weiblichen Brust gezeigt worden (15, 29). Inwieweit aber eine Selensubstitution die Entwicklung des Schilddrüsenkarzinoms verhindern kann, ist bislang nicht belegt. Hierfür wären auch sehr lange angelegte Interventionsstudien notwendig. In Frankreich und den USA sind solche Studien bereits initiiert, deren primäres Endziel aber nicht die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinomes ist, sondern Colon- und Prostatakarzinom, da diese häufiger und relevanter sind (27).

Eine Selensubstitution bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis vermindert die entzündliche Aktivität in der Schilddrüse.

Ausgehend von der Tatsache, dass auch ein milder Selenmangel zu einer höheren Inzidenz und Aktivität einer Autoimmunthyreoiditis beiträgt, führ-

ten wir eine prospektiv-randomisierte und geblindete Studie bei 70 Patienten mit einer floriden Autoimmunthyreoiditis durch (1?). Die Patienten erhielten entweder 200 µg Natrium-Selenit pro Tag oder Placebo für drei Monate. Primäres Studienziel war, den Verlauf der thyreoidalen Peroxidase-Antikörper (TPO-Ak)-Konzentrationen, sekundäres Studienziel den Verlauf der Thyreoglobulin-Antikörper (TgAk)- und Schilddrüsenhormon-Konzentrationen sowie Echomuster und Perfusion in der farbkodierten Duplex-Sonographie der Schilddrüse zu ermitteln. Patienten mit einer Autoimmunthyreoiditis haben ein charakteristisches, hypodenses Echomuster (22), das mit der Aktivität der Erkrankung korreliert. Eingeschlossen und randomisiert wurden Patienten entsprechend ihrer TPO-Ak Konzentrationen, die >350 U/l sein sollten. Alle Patienten waren mit Levothyroxin substituiert, so dass TSH im Normbereich lag. Sie wurden gebeten, keine weiteren Vitamine oder Spurenelemente einzunehmen.



Unter Natrium-Selenit stiegen die Serum-Selenkonzentrationen signifikant an, lagen aber im Normbereich (Abb. 1). Die TPO-Ak-Konzentrationen fielen signifikant auf 64 % ($p < 0,013$) des Ausgangswertes ab (Abb. 2),

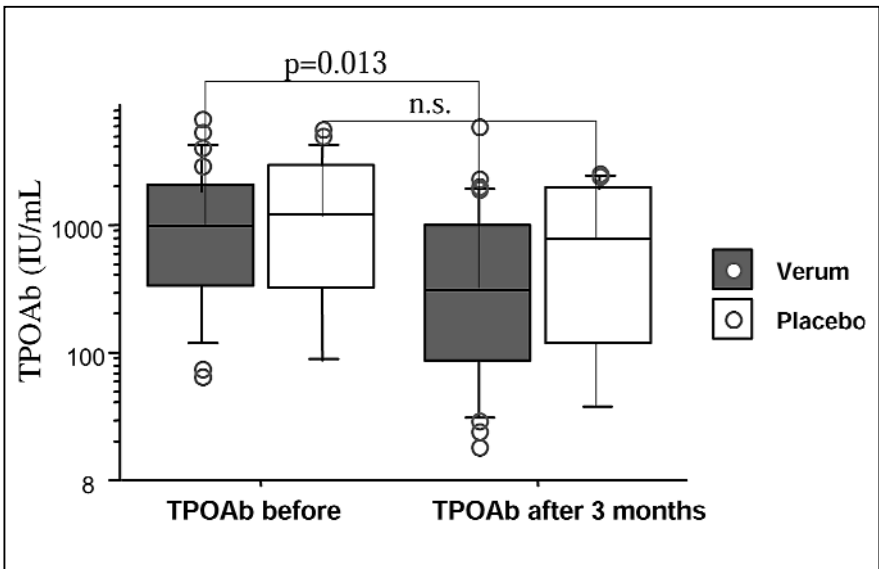


Abb. 2: TPO-Ak-Konzentrationen vor und nach 3-monatiger Therapie mit 200 µg Natrium-Selenit (Gärtner 2002)

und bei neun von 36 Patienten normalisierten sich sowohl Ultraschallmuster als auch Antikörpertiter (Tg-Ak und TPO-Ak < 10 U/ml) im Gegensatz zu nur zwei von 34 Patienten, die Placebo erhielten.

In einer cross-over Folgestudie konnte wir jetzt zeigen, dass eine längere Selen substitution zu einem weiteren signifikanten Abfall der TPO-AK Konzentrationen führt, ein Absetzen aber zu einem Wiederanstieg innerhalb von drei Monaten (18) (Abb. 3).

Das durch einen Fragebogen zur Befindlichkeit evaluierte Wohlbefinden (SF 12 = 12 Fragen zur Evaluierung der Lebensqualität vor und nach einer Intervention) besserte sich ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) unter der Selen substitution (Abb. 4). Viele der Patienten litten auch an Allergien

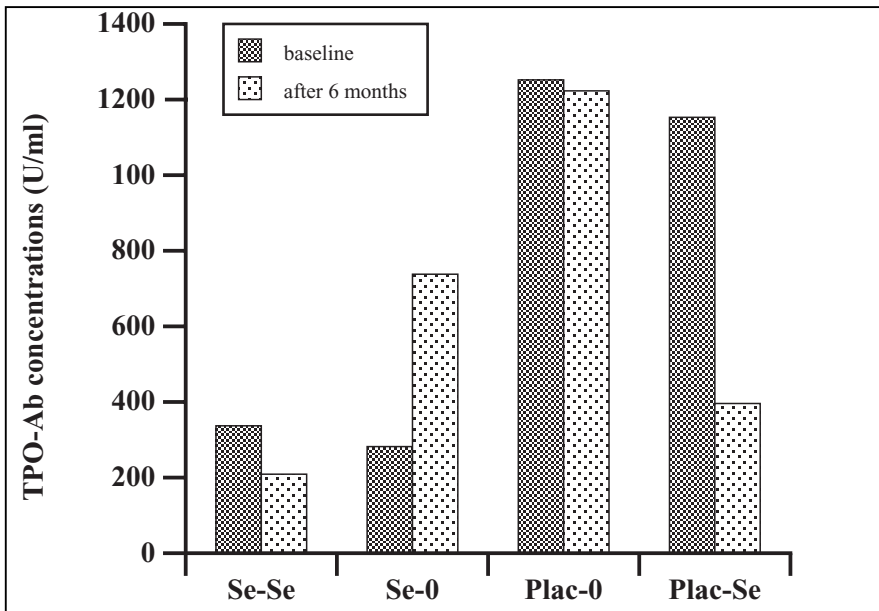


Abb. 3: Follow-up Studie, TPO-Ak Konzentrationen bei Patienten mit weiterhin 200 µg Natrium-Selenit für sechs Monate (Se-Se), sechs Monate nach Absetzen von Natrium-Selenit (Se-0), ohne Natrium-Selenit (Plac-0) und sechs Monate Natrium-Selenit bei vorheriger 3-monatiger Placebo-Behandlung (Plac-Se) (Gärtner 2004)

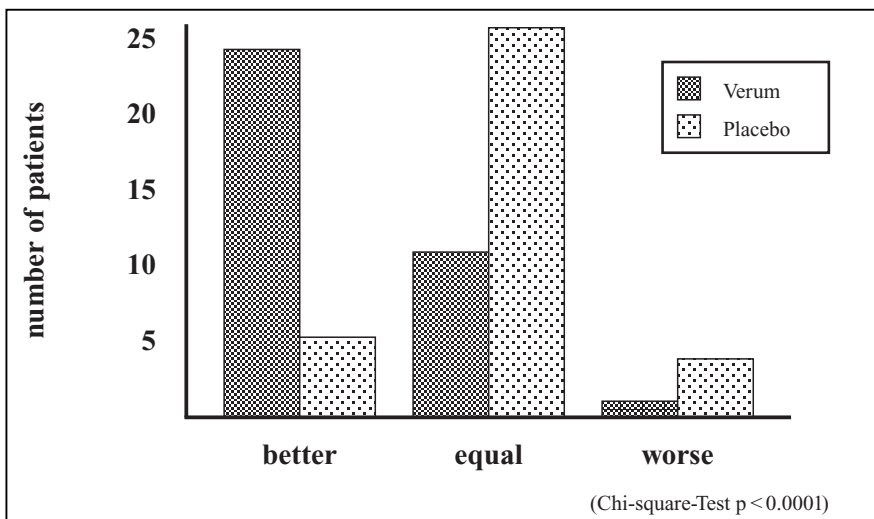


Abb. 4: Lebensqualität unter Natrium-Selenit (verum) gegenüber Placebo (Gärtner 2002)

oder anderen Autoimmunerkrankungen, die sich unter einer Selensubstitution besserten. Dies war möglicherweise ein zusätzlicher Grund, warum sich die Patienten insgesamt wohler fühlten, und nicht der Abfall der TPO-Ak Konzentrationen. Abgesehen davon konnte in kontrollierten Studien schon früher gezeigt werden, dass eine Zufuhr von 200 μg Selen das Wohlbefinden bei depressiven Patienten bessern kann (27).

In einer unabhängig davon durchgeführten, ähnlich randomisierten Studie in Griechenland (11) wurden 70 Patienten mit Autoimmunthyreoiditis mit 200 μg Selenomethionin oder Placebo über sechs Monate behandelt. Auch hier kam es zu einem signifikanten Abfall der TPO-Ak Konzentrationen im Serum um 46% nach drei Monaten und um 55,5% nach sechs Monaten.

Das im Selenomethionin enthaltene Selen wird ebenso wie Natrium-Selenit in Selenoenzyme eingebaut, allerdings etwas langsamer und es kommt zu einem Anstieg der GPx-Aktivität. Es besteht also offensichtlich kein wesentlicher Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Darreichungsformen. Wichtig ist offenbar nur die absolute Selenzufuhr. Die Plasma-Selen Spiegel der behandelten Patienten waren in beiden Studien im oberen Nor-

malbereich. Unerwünschte Wirkungen traten unter der Seleneinnahme in beiden Studien nicht auf.

Inwieweit Patienten mit einem M. Basedow ebenfalls von einer Selensubstitution profitieren, muss in einer prospektiven Studie erst noch belegt werden. Eigene Erfahrungen sprechen bisher für einen sehr guten Erfolg, insbesondere auch auf den Verlauf der endokrinen Orbitopathie.

Zur Aufrechterhaltung einer normalen Schilddrüsenfunktion ist neben Jod auch Eisen erforderlich.

Eisen ist ein wesentlicher Bestandteil der Schilddrüsenperoxidase (TPO). Die TPO hat eine Hämgruppe mit Eisen im aktiven Zentrum. Bisher ging man davon aus, dass ein geringer Eisenmangel keinen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion hat. Wir konnten in einer aktuellen prospektiven Studie zeigen, dass Frauen mit einem Eisenmangel (Ferritin $< 30 \mu\text{g/l}$), unabhängig davon ob bereits eine Anämie vorliegt, ein signifikant erniedrigtes, wenn auch noch normales FT4 und FT3 haben bei leicht erhöhtem TSH. Auch konnte bei Kindern gezeigt werden, dass bei Vorliegen eines Eisenmangels (Ferritin $< 20 \mu\text{g/l}$) eine Jodidsubstitution nicht zur Strumaverkleinerung führt, sondern erst nach Ausgleich des Eisenmangels (33). Dies ist klinisch bedeutsam, da bei der Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen bisher Ferritin nicht mit zur Routinediagnostik gehörte. Nach den neueren Erkenntnissen gehört dies aber unbedingt mit dazu, da gerade junge Frauen häufig neben dem Jodmangel auch einen Eisenmangel aufweisen. Bei Ferritinspiegeln $< 30 \mu\text{g/l}$ sollte also auch zur Strumaprophylaxe oder Strumatherapie neben der Jodidsubstitution unbedingt auch der Eisenmangel behoben werden (34).

Antioxidantien wie Vitamin A, C und E haben keinen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion.

Mischpräparate von antioxidativ wirkenden Vitaminen wie Vitamin E, C, β -Caroten, Zink und Selen wurden in der Behandlung des M. Basedow ebenfalls bereits eingesetzt. Die Ergebnisse zeigen zwar eine antioxidative

Wirkung z. B. durch Reduzierung der MDA (Malonaldehyd) Konzentrationen im Serum und des oxidierten LDL, beides Marker für den oxidativen Stress. Eine direkte Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion oder den Verlauf der endokrinen Orbitopathie konnte aber nicht nachgewiesen werden. Ein Vitaminmangel ist weniger ausgeprägt bei normaler Ernährung als ein Selenmangel, und die Selenzufuhr in diesen Mischpräparaten ist zu gering, liegt immer unter 50 µg Selen (21).

L-Carnitin hemmt die Schilddrüsenhormon-Wirkung.

L-Carnitin ist eine quartäre Aminosäure, die erstmals im Muskel nachgewiesen wurde, daher der Name (von carnis = Fleisch). Es ist vor allem notwendig, um Fettsäuren in die Mitochondrien zu transportieren, wo das Fett dann „verbrannt“ wird und als Energielieferant dient. Es kann auch überschüssige, langkettige Fettsäuren binden und als Actylcarnitine über die Niere ausscheiden. In hohen Dosen kann es somit die Blutfettwerte bessern, wirkt günstig bei ischämischen Herzkrankheiten, steigert die Insulinsensitivität, wirkt immunstimulierend und reduziert den oxidativen Stress (23, 26, 32).

L-Carnitin kommt wegen seiner Bedeutung für die Energiegewinnung in jeder Zelle des Organismus vor. Es kann im Körper selbst synthetisiert werden, hierfür ist Vitamin C, B6, B12, Niacin und Folsäure notwendig. Bei Mangel eines dieser Vitamine ist die Carnitinsynthese vermindert. Patienten mit Lebercirrhose und chronischer Niereninsuffizienz sowie alle Patienten mit einem katabolen Zustand haben einen Carnitinmangel (12). Mit der Nahrung wird es vorwiegend mit dem Fleisch aufgenommen, weswegen reine Vegetarier weniger Carnitin zur Verfügung haben.

Wegen seiner Wirkung als „Fettverbrenner“ und Muskelanabolikum wird die Einnahme von 0,5 – 1 g L-Carnitin vornehmlich in Fitness-Studios und Bodybuilding-Einrichtungen vermarktet. Auch zur Gewichtsreduktion wird es propagiert, und es soll auch das Leben verlängern, da bei sehr alten Patienten höhere Carnitinspiegel im Serum nachgewiesen wurden (23). Kontrollierte Studien zu keinem dieser Effekte existieren.

Es ist schon länger bekannt, dass L-Carnitin in höheren Dosen die Schilddrüsenhormonwirkung hemmen kann. Kürzlich konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit iatrogenen Hyperthyreose gezeigt werden, dass sich sowohl die meisten klinischen Zeichen als auch Serumparameter der Hyperthyreose unter einer Substitution von 2 bzw. 4 g L-Carnitin täglich signifikant besserten (2). Typische Symptome wie Nervosität, Schlaflosigkeit, Tremor, Tachykardie, Palpitation und Gewichtsverlust waren signifikant reduziert bzw. vollständig beseitigt. Der Anstieg der Leberenzyme, Ferritin und SHBG war aufgehoben, ebenso wie das Absinken von Osteocalcin und vor allem auch der Knochendichte über der LWS. Die Substitution mit 4 g pro Tag war dabei nicht wesentlich besser als 2 g pro Tag. Diese sehr beeindruckenden Ergebnisse zeigen zum ersten Mal die Wirksamkeit einer körpereigenen Substanz in der Therapie von typischen Symptomen und Zeichen einer Hyperthyreose. L-Carnitin hat keine negativen eher positive Wirkungen, vor allem bei Vorliegen einer Herzkrankung. Natürlich ist es keine kausale Therapie, die volle Wirksamkeit setzt erst nach zwei Wochen ein, hält aber mindestens vier Monate unter Substitution an. Eine adjuvante Substitution mit 2 g L-Carnitin pro Tag bei Patienten mit schwer beherrschbarer Hyperthyreose, z. B. unter Amiodarontherapie oder bei der thyreotoxischen Krise scheint daher sinnvoll. Auch bei Patienten nach Thyreoidektomie wegen eines Karzinomes, die unter TSH-suppressiver Therapie symptomatisch werden, bietet sich die L-Carnitin Therapie an.

Inwieweit Gesunde, die wegen anderer Indikation (Gewichtabnahme, Fettabbau, Anabolikum) täglich bis zu 1 g L-Carnitin einnehmen, eine Störung der Schilddrüsenfunktion haben, ist bisher nicht untersucht worden.

Fazit für die Praxis

In zwei unabhängig voneinander kürzlich publizierten, Placebo-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine Substitution mit 200 µg Selen pro Tag, entweder in Form von Natrium-Selenit oder Selenomethionin oral verabreicht, die Aktivität einer Autoimmunthyreoiditis signifikant reduzieren kann. Die Lebensqualität der behandelten Patienten war ebenfalls im Vergleich zur L-Thyroxin Substitution allein signifikant gebessert. Unerwünschte Wirkungen traten unter einer auch 6-monatigen Substitution nicht auf. Somit steht heute die höher dosierte Selensubstitution als adjuvante Therapie der Autoimmunthyreoiditis zur Verfügung. Inwieweit sich bei Patienten mit noch Euthyreose bei Nachweis von TPO-AK die Entwicklung einer Hypothyreose verhindern lässt, muss in größeren Studien noch gezeigt werden.

Patienten mit Eisenmangel (Ferritin < 30 µg/l) haben eine verminderte TPO-Aktivität und erniedrigte FT4, FT3 und erhöhte TSH-Spiegel. Bei diesen Patienten sollte neben Jod zur Therapie der Struma auch Eisen substituiert werden, denn eine reine Jodsubstitution ist wegen der verminderten TPO-Aktivität und damit eingeschränkten Schilddrüsenhormonsynthese nicht wirksam.

L-Carnitin in Dosen von 2 – 4 g pro Tag hemmt die periphere Schilddrüsenhormonwirkung. Die typischen Zeichen der Hyperthyreose, wie Tachykardie, Palpitationen, Tremor, Gewichtabnahme und auch der Knochensubstanzverlust sind unter L-Carnitin nach zweiwöchiger Therapie normalisiert. Die L-Carnitin-Therapie bietet sich daher als adjuvante Therapie bei allen schwer therapierbaren Hyperthyreosen, wie z. B. unter Amiodaron oder bei thyreotoxischen Krisen, an.

Literatur:

1. Behne, D.; Kyriakopoulos, A.; Meinhold, H.; Köhrle, J.: Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 173: 1143–9, 1990
2. Benvenuga, S.; Ruggeri, R.M.; Russo, A.; Lapa, D.; Campenni, A.; Trimarchi, F.: Usefulness of L-Carnitine, a natural occurring peripheral antagonist of thyroid hormone action, in iatrogenic hyperthyroidism: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3579–3594, 2001
3. Berry, M.J.; Banu, L.; Larsen, P.R.: Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature* 349: 438–440, 1991
4. Cheng, W-H.; Fu, Y.X.; Porres, J.M.; Ross, D.A.; Lei, X.G.: Selenium-dependent cellular glutathione peroxidase protects mice against a pro-oxidant-induced oxidation of NADPH, NADH, lipids, and protein. *FASEB J.* 13: 1467–1475, 1999
5. Contempre, B.; Duale, N.L.; Dumont, J.E.; Ngo, B.; Diplock, A.T.; Vanderpas, J.: Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clin Endocrinol Oxf.* 36: 579–83, 1992
6. Contempre, B.; Denef, J.F.; Dumont, J.E.; Many, M.C.: Selenium deficiency aggravates the necrotizing effects of a high iodide dose in iodine deficient rats. *Endocrinology.* 132: 1866–8, 1993
7. Contempre, B.; Dumont, J.E.; Denef, J.F.; Many, M.C.: Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur J Endocrinol.* 133: 99–109, 1995
8. Contempre, B.; Dumont, J.E.; Ngo, B.; Thilly, C.H.; Diplock, A.T.; Vanderpas, J.: Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *J Clin Endocrinol Metab.* 73: 213–5, 1995
9. Contempre, B.; Le-Moine, O.; Dumont, J.E.; Denef, J.F.; Many, M.C.: Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF-beta). *Mol Cell Endocrinol.* 124: 7–15, 1996
10. Derumeaux, H.; Valeix, P.; Castetbon, K.; Bensimon, M.; Boutron-Ruault, M.C.; Arnaud, J.; Hercberg S.: Association of selenium with thyroid Volume and echostructure in 35- to 60-Year-old French adults. *Eur J Endocrinol.* 148: 309–15, 2003
11. Duntas, L.H.; Mantzou, E.; Koutras, D.A.: Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 148: 389–393, 2003
12. Evangeliou, A.; Vlassopoulos, D.: Carnitine metabolism and deficit – when supplementation necessary? *Curr Pharm Biotechnol* 4: 211–9, 2003
13. Flohé, L.; Andreessen, J.R.; Brigelius-Flohé, R.; Maiorino, M.; Ursini, F.: Selenium, the element of the moon, in life and earth. *IUBMB Life* 49: 411–20, 2000
14. Flohé, L.; Aumann, K-D.; Steinert, P.: Role of selenium in the enzymatic reduction of hydroperoxides. *Phosphorous Sulfur Silicon.* 136–138: 25–42, 1998

15. *Ganther, H.E.*: Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis* 20: 1657–1666, 1999
16. *Gärtner, R.; Gasnier, B.C.H.; Dietrich, J.W.; Krebs, B.; Angstwurm, M.W.A.*: Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1687–1691, 2002
17. *Gärtner, R.*: Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen. *Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Internist* 43: 635–653, 2002
18. *Gärtner, R.; Gasnier, B.*: Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *BioFactors* (in press) 2004
19. *Glatte, E.; Thomassen, Y.; Thoresen, S.O.; Haldorsen, T.; Lund-Larsen, P.G.; Theodorsen, L.; Aaseth, J.*: Prediagnostic serum selenium in a case-control study of thyroid cancer. *Int J Epidemiol* 18: 45–9, 1989
20. *Goyens, P.; Golstein, J.; Nsombola, B.; Vis, H.; Dumont, J.E.*: Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxoedematous endemic cretinism. *Acta Endocrinol Copenh.* 114: 497–502, 1987
21. *Guerra, L.N.; Moiguer, S.; Karner, M.; de Molina, M.C.; Sreider, C.M.; Burdman, J.A.*: *IUBMB Life* 51: 105–9, 2001
22. *Hayashi, N.; Tamaki, N.; Konishi et al.*: Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound.* 14: 123–6, 1986
23. *Kelly, G.S.*: L-Carnitine: therapeutic applications of a conditionally-essential amino acid. *Altern Med Rev* 3: 345–60, 1998
24. *Köhrle, J.; Brigelius-Flohé, R.; Böck, A.; Gärtner, R.; Meyer, O.; Flohé, L.*: Selenium in biology: facts and medical perspectives. *Biol Chem* 381: 849–64, 2000
25. *Kucharzewski, M.; Braziewicz, J.; Majewska, U.; Gozdz, S.*: Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res.* 88: 25–30, 2002
26. *Ramsay, R.R.*: The role of the carnitine system in peroxisomal fatty acid oxidation. *Am J Med Sci* 318: 28–35, 1999
27. *Rayman, M.P.*: The importance of selenium to human health. *Lancet.* 356: 233–41, 2000
28. *Reimund, J.M.; Hirth, C.; Koehl, C.; Baumann, R.; Duclos, B.*: Antioxidant and immune status in active Crohn's disease. A possible relationship. *Clin Nutr.* 19: 43–8, 2000
29. *Schrauzer, G.N.*: Selen – Neue Entwicklungen aus Biologie, Biochemie und Medizin. *Johann Ambrosius Barth Verlag. Heidelberg–Leipzig* 1998
30. *Spallholz, J.E.; Boylan, L.M.; Larsen, H.S.*: Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann NY Acad Sci.* 587: 123–39, 1990
31. *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
32. *Vaz, F.M.; Wanders, R.J.*: Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J* 361: 417–29, 2002

33. *Zimmermann, M.B.; Zeder, C.; Chaouki, N.; Saad, A.; Torresani, T.; Hurrell, R.F.*: Dual fortification of salt with iodine and microencapsulated iron: a randomized, double-blind, controlled trial in Moroccan schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 77:425–32, 2003
34. *Zimmermann, M.B.; Köhrle, J.*: The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 12:867–78, 2002

