

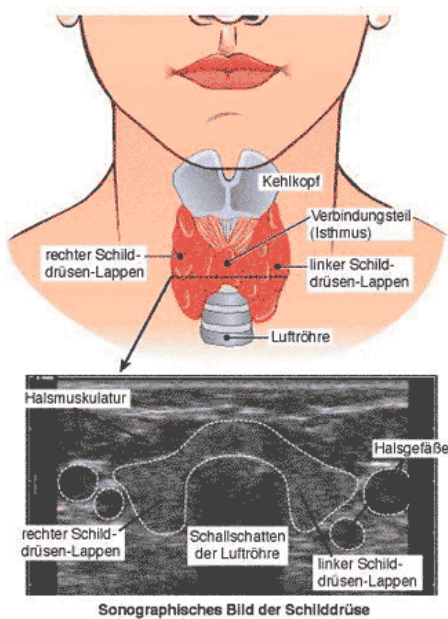
Die kranke Schilddrüse

K. Mann

Klinik für Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen

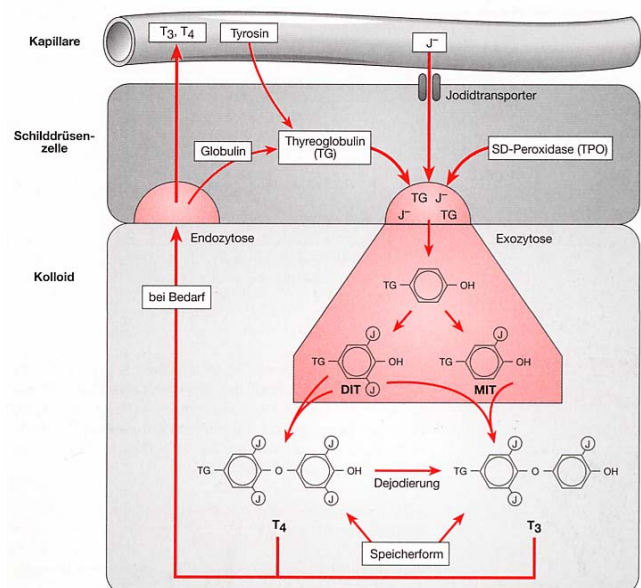
Wie funktioniert die normale Schilddrüse?

Die Schilddrüse ist ein kleines 10-20 g schweres hormonproduzierendes Organ, das besonders in Jodmangelgebieten, wie der Bundesrepublik Deutschland, häufig erkrankt. Neben Allgemeinmedizinern und Internisten bemühen sich vor allem Nuklearmediziner und Endokrinologen um die Diagnostik und Therapie der verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen. Selbsthilfeorganisationen, wie die Schilddrüsenliga (www.schilddruesenliga.de), geben in schwierigen Situationen den Patienten untereinander vielfältige Hilfestellungen.

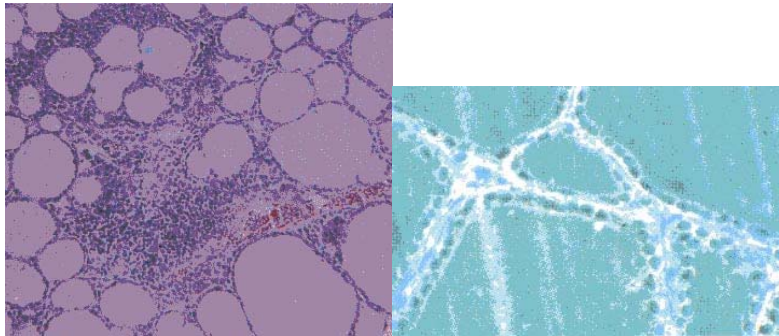


Die Schilddrüse liegt unterhalb des Schildknorpels vor der Luftröhre. Neben den beiden Schilddrüsenlappen gibt es noch einen Ausläufer nach oben, den Schilddrüsenisthmus. Hinter der Schilddrüse verlaufen die beiden Stimmbandnerven, die im Falle einer Operation gefährdet sind und bei Verletzung oder Zerrung in ihrer Funktion soweit gestört werden können, daß Heiserkeit auftritt. In den Händen geübter Chirurgen kommt dies glücklicherweise jedoch nur in ca. 1% der Fälle vor. Im Ultraschallbild kann man die Größe und Struktur sehr genau abbilden und die Beziehung zu den Halsgefäßen darstellen.

Ein wichtiger Bau-stein für die Bildung von Schilddrüsen-hormonen ist Jod, das aus der Nahrung aufgenommen wird und über die Blutbahn zur Schilddrüse gelangt. Hierfür gibt es einen besonderen in den letzten Jahren entdeckten Transportmechanismus. Es handelt sich hierbei um eine spezielle Pumpe den sog. Natriumjodid-sympporter, der Jod aktiv in die Zelle pumpt. Mit Hilfe eines speziellen Enzyms, der Schild-



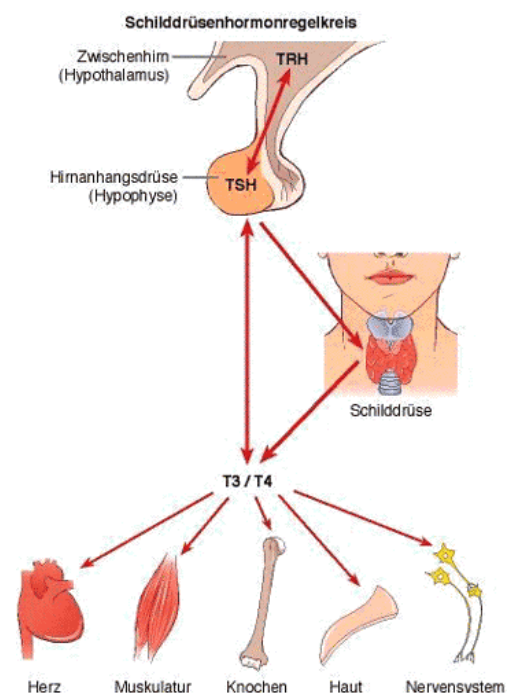
drüsenperoxidase, werden dann aus der Aminosäure Thyrosin das Vorhormon Thyroxin und das stoffwechselwirksame Hormon Triodthyronin, abgekürzt T_4 und T_3 , gebildet. Die Hormone werden in der Schilddrüsenzelle an einen Eiweißkörper, das Thyreoglobulin, gebunden und in der Schilddrüse gespeichert.



Die kleinste Einheit der Schilddrüse ist ein maulbeerartiges Häufchen an Schilddrüsenzellen mit einem Eiweißsee in der Mitte, der überwiegend aus Thyreoglobulin

besteht. Es handelt sich um den sog. Schilddrüsenfollikel. Entsprechend dem Hormonbedarf werden dann die Schilddrüsenhormone aus dem zentralen Speicher herausgelöst, durch sog. Endozytose wieder in die Schilddrüsenzellen aufgenommen und an die Blutbahn abgegeben. In der Blutbahn wird dann wiederum durch spezielle Enzyme aus dem Vorhormon T_4 das

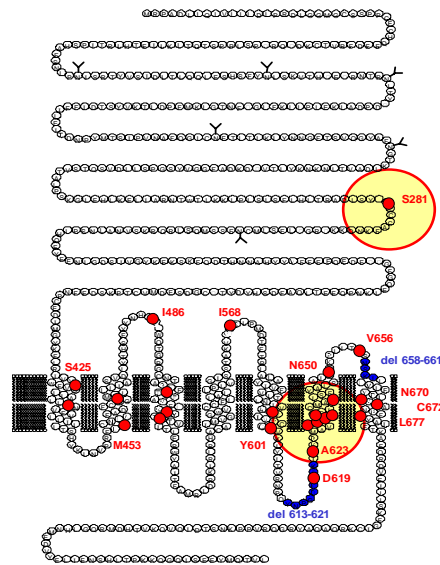
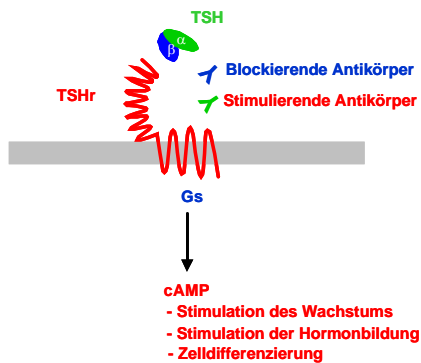
aktive Hormon T_3 . Die Hormonbildung unterliegt einem sehr feinen physiologischen Regelkreis und zwar über die Hirnanhangdrüse. Das dort gebildete Steuerhormon TSH sorgt in einem fein abgestimmten Regelkreis dafür, daß immer ausreichend Schilddrüsenhormon vorliegt. Bei zu niedrigen T_3 -/ T_4 -Spiegeln steigt der TSH-Spiegel an, und es kommt dann zu einer vermehrten Aufnahme von Jod in die Schilddrüse und zu einer vermehrten T_3 - und T_4 -Bildung in der Schilddrüse. Bei zu hoher T_3 - und T_4 -Ausschüttung wird TSH heruntergeregelt, und es wird so die Hormonbildung unterdrückt. Das System



jede Schilddrüsenzelle eine ganz bestimmte Bindungsstelle für das TSH trägt. Auf diese Bindungsstelle hat sich die Forschung in den letzten Jahren konzentriert und die Struktur und Funktion genau analysiert. Wir wissen heute, daß diese Struktur der TSH-Rezeptor Dreh- und Angelpunkt für viele Schilddrüsenkrankheiten ist. Der TSH-Rezeptor hat 7 transmembranale Schleifen und einen freien Anker nach außen, an dem das Hypophysenhormon TSH andockt und dadurch spezielle Signalwege in der Zelle anstößt. Die Aktivierung des TSH-Rezeptors

kann man sich wie ein Klappscharnier vorstellen, das durch TSH geöffnet wird und bei fehlendem TSH geschlossen wird.

Aktivierung des TSH-Rezeptors



TSh-Rezeptor (TSHr)

7 Schleifen in der Zellmembran
1 extrazellulärer Anteil
Bisher beschriebene somatische (nicht erbliche) TSHr-Mutationen

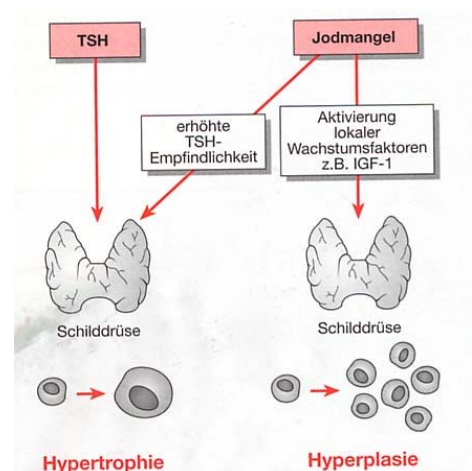
nach Paschke R.
Dtsch. Ärzteblatt

Wir wissen heute, daß Mutationen an verschiedenen Stellen des TSH-Rezeptors zu einer Störung der Beweglichkeit dieser Klappe führen. Wenn sie ständig offen steht, ist die Regulation durch TSH nicht mehr möglich, die Aktivierung ist ungebremst, und es entsteht eine Schilddrüsenüberfunktion. Man nennt dies eine konstitutive Aktivierung des TSH-Rezeptors, und die hieraus resultierende Erkrankung ist die sog. Schilddrüsenautonomie, eine knotige Veränderung der Schilddrüse mit Überfunktion.

Die Aktivierung erfolgt jedoch nicht nur durch TSH und durch Mutationen am Rezeptor, sondern auch durch ganz spezielle Antikörper, die für die Basedowsche Krankheit spezifisch sind. Es handelt sich hierbei um Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor, die ähnlich dem TSH die Klappe öffnen und so unkontrolliert die Schilddrüse aktivieren. Der Morbus Basedow ist die zweite wichtige Erkrankung mit Schilddrüsenüberfunktion. Selten gibt es auch Antikörper, die an den TSH-Rezeptor binden und die Funktion hemmen, so daß es hierdurch zu einer Schilddrüsenunterfunktion kommt.

Warum wächst die Schilddrüse?

Auch das Wachstum der Schilddrüse steht unter der Kontrolle von TSH. Wichtig sind jedoch auch bestimmte Wachstumsfaktoren in der Schilddrüse. Sie werden in Abhängigkeit von der Jodkonzentration in der Schild-



drüse in ihrer Aktivität angeregt oder unterdrückt. Der wichtigste Faktor eines unkontrollierten Wachstums, was zum Kropf führt, ist der alimentäre Jodmangel. Durch den Jodmangel werden verschiedene Wachstumsfaktoren, insbesondere IGF-I, aktiviert, und dies führt zu einer Vermehrung der Schilddrüsenzellen (Hyperplasie), aber auch zu einer Vergrößerung der einzelnen Schilddrüsenzellen (Hypertrophie).

In den letzten Jahren hat sich die Jodversorgung in der Bevölkerung erfreulicherweise wesentlich verbessert, so daß jetzt kaum mehr Jodmangel besteht, und hierdurch ist auch die Häufigkeit des Kropfes (sog. diffusen Struma), insbesondere bei Jugendlichen, stark zurückgegangen. Wir finden heute bei Jugendlichen nur noch in ca. 5% Kröpfe, vor 20 Jahren noch bei ca. 20%. Der Jodmangelkropf wandelt sich über viele Jahre häufig zu einer Knotenstruma, die dann besondere diagnostische und therapeutische Anforderungen stellt.

Struma

In einer umfangreichen Ultraschallscreening-Untersuchung (Papillon-Studie) konnte gezeigt werden, daß bei Männern und Frauen im Alter von 46-65 Jahre in 39,5% Knoten zu diagnostizieren waren. Hierbei besteht eine eindeutige Altersabhängigkeit. So fanden wir im

Häufigkeit der Struma in Deutschland Papillon Studie (n=17.159)

Alter	18-30 Jahre	46-65 Jahre
Häufigkeit Struma insgesamt	5,9%	23,7%
Knoten insgesamt	10,9%	39,5%

Heinz-Nixdorf Recall-Studie Strumaknoten >1 cm Altersabhängigkeit (n=1596)

Alter (Jahre)	N	Häufigkeit
45-49	223	22,9 %
50-59	553	28,8 %
60-69	624	29,7 %
70-74	196	36,7 %

Mit Unterstützung der Firma Merck AG, Darmstadt
Forum Schilddrüse e. V.

Mann K, Voigt J, Janßen O.E. et al. 2004

Rahmen der Heinz Nixdorf Recall-Studie bei 1.596 gescreenten Bürgern des Ruhrgebiets bis zu 36,7% Strumaknoten >1 cm. Die Diagnostik der Knotenstrumen stellt eine große Herausforderung dar, da sich hierunter auch Schilddrüsenkarzinome verbergen können.

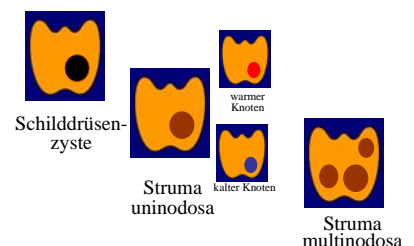


Symptome der Struma



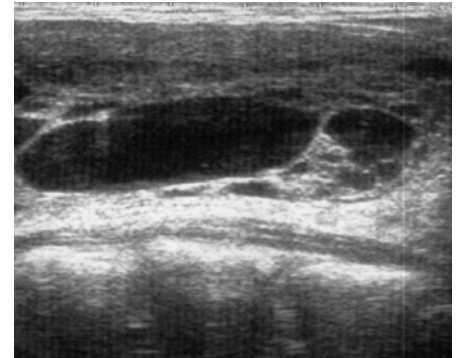
- Häufig keine Beschwerden
- Mißempfindungen am Hals z. B. bei geschlossenem Kragen
- Druck, Enge-, Kloßgefühl
- Schluckbeschwerden
- vermehrtes Räuspern
- Schmerzen (bei Thyreoiditis)
- Luftnot
- Stridor
- Heiserkeit
- obere Einflußstauung

Formen der Knotenstruma



Differentialdiagnostisch kommen in Frage Schilddrüsenzysten, die im Ultraschall leicht zu erkennen sind sowie sog. warme Knoten, deren Ursache wiederum die oben erwähnten TSH-Rezeptor-Mutationen mit Schilddrüsenautonomie darstellen. Warme Knoten können durch die Schilddrüsenzintigraphie heute sicher diagnostiziert und therapiert werden. Therapie der Wahl ist die Schilddrüsenoperation bei Lokalsymptomen. Sie kann heute auch minimal invasiv durchgeführt werden. Bei kleineren Knoten ohne Symptome führen wir eine Radiojodtherapie durch, die dazu führt, daß die Knoten um 30-50% kleiner werden und die damit verbundene Schilddrüsenüberfunktion sicher beseitigt wird. Der Kropf ohne Knoten, insbesondere bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, kann effektiv mit Jod in einer Dosierung von 200 µg täglich behandelt werden.

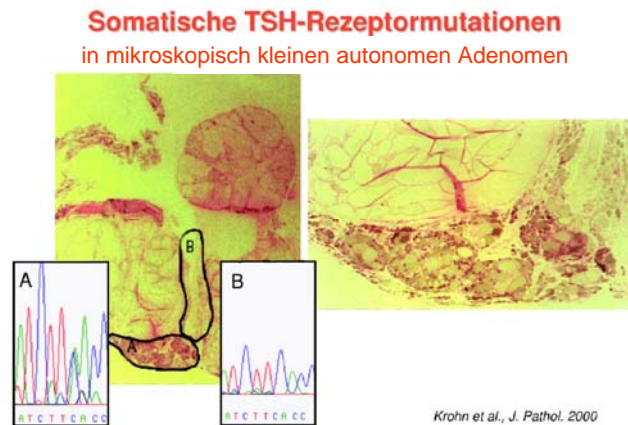
Struma nodosa cystica



Schilddrüsenkarzinome

Auf die Einzelheiten der Schilddrüsenkarzinome kann hier nicht eingegangen werden. Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist die sonographisch gezielte Feinnadelpunktion und die zytologische Untersuchung szintigraphisch kalter Knoten durch einen erfahrenen Pathologen. Die Therapie der Wahl beim Schilddrüsenkarzinom ist immer die vollständige Entfernung der Schilddrüse einschl. der Halslymphknoten. Im Anschluß daran erfolgt wiederum eine Radiojodtherapie, mit deren Hilfe das restliche Schilddrüsenengewebe und auch mögliche Metastasen beseitigt werden können. Die Prognose differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist heute sehr gut mit Überlebensraten von ca. 90% über zehn Jahre.

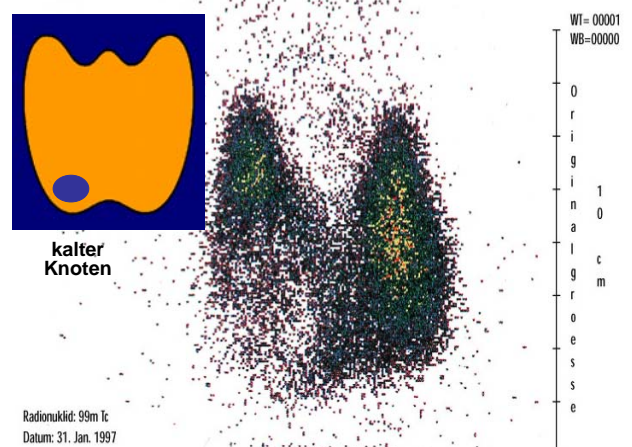
Schilddrüsenüberfunktion



Die Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) entsteht am häufigsten durch die Schilddrüsenautonomie. Autoradiographische Untersuchungen an Schilddrüsenquerschnitten konnten belegen, daß sich in Schilddrüsenknoten im Vergleich zum umgebenden normalen Gewebe vermehrt Jod anreichert und in diesen Bereichen die Hormonbildung stimuliert wird. Gerade in den Zellinseln der Knoten finden sich auch TSH-Rezeptor-Mutationen mit der oben beschriebenen funktionellen Aktivierung des Gewebes und Stimulation der Hormonbildung und des Knotenwachstums. Diese mikroskopischen Veränderungen sind bei größeren Knoten >1 cm funktionell mit dem Schilddrüsenzintigramm darstellbar. Anstatt Jod verwendet man in der Regel Technetium, das ähnlich wie Jod in die Schilddrüse aufgenommen wird. Wird in einem Knoten mehr als 2% Technetium innerhalb von 20 Minuten aufgenommen, ist von einer funktionell relevanten Schilddrüsenautonomie auszugehen.



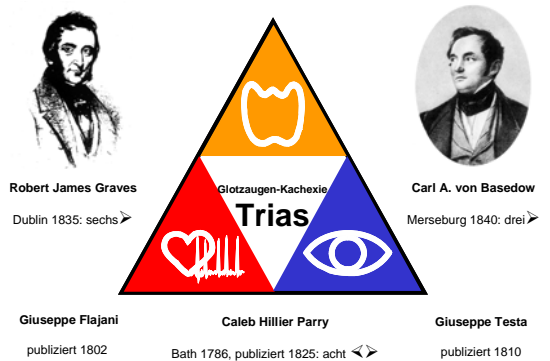
Das Wachstum der warmen Schilddrüsenknoten entwickelt sich über Jahre, bleibt lange unbemerkt und führt in vielen Fällen zur manifesten Schilddrüsenüberfunktion. Besonders angestoßen werden kann die Überfunktion bei warmen Knoten durch die Gabe von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln oder bestimmten Medika-



menten, wie dem jodhaltigen Amiodaron, das zur Therapie von Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird. Es ist deshalb notwendig, vor der Anwendung hoher Joddosen eine klinisch möglicherweise noch asymptomatische Schilddrüsenerkrankung auszuschließen.

Morbus Basedow

Der Morbus Basedow ist viel seltener als die Schilddrüsenautonomie. Im wissenschaftlichen Schrifttum finden sich frühe Beschreibungen von Hiller Parry 1786, Giuseppe Flajani 1802, Giuseppe Testa 1810, Robert James Graves, Dublin 1835, und Carl von Basedow, Merseburg 1840. Im englischen Schrifttum wird die Erkrankung als Graves Disease bezeichnet. Die wichtigsten Symptome sind Struma, ein schneller Puls (Tachykardie) und das Glotzauge (endokrine Orbitopathie). Eine sehr frühe Darstellung der endokrinen Orbitopathie stammt aus der Mongolei ca. 2000 Jahre vor Christus in der hier gezeigten Maske.



Hyperthyreose



Alle wichtigen Symptome der Basedowhyperthyreose hat ein Künstler des letzten Jahrhunderts, auch in Unkenntnis der medizinischen Hintergründe sehr eindrucksvoll dargestellt. Gewichtsverlust bis zur Kachexie, diffuse Struma, verstärktes Schwitzen und die typischen Zeichen der endokrinen Orbitopathie. Hierzu gehören Ober- und Unterlidschwellungen, Rötung und Brennen der Bindehaut, Druckgefühl hinter dem Auge, Kopfschmerzen und Bewegungsstörungen der Augenmuskeln bis hin zu Doppelbildern.

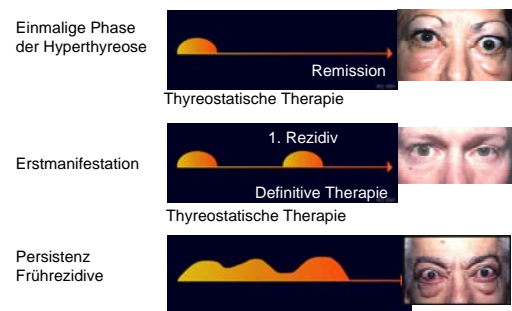
Durch den Druck der bei dieser Erkrankung stark geschwollenen Augenmuskeln und des Fettgewebes hinter dem Auge kann der Sehnerv so weit beengt werden, daß es zur Einschränkung der Sehkraft oder Gesichtsfeldeinschränkungen kommt. Hier muß dann rasch gehandelt werden. Eine enge Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Augenarzt ist dabei erforderlich. Spezielle augenärztliche Untersuchungen sind hier nötig. Das hervortretende Auge kann mit einem speziellen Gerät, dem Exophthalmometer, präzise vermessen werden. Die schweren entzündlichen Veränderungen an den Augen werden am besten mit Cortison behandelt. Die Cortisontherapie kann auch mit einer Strahlentherapie des Retroorbitalraums kombiniert werden. Viele Patienten leiden allerdings über Jahre an den Augenveränderungen. Wenn sich dann im Verlauf das entzündliche Gewebe hinter dem Auge verfestigt, sind Korrekturoperationen an den Augenmuskeln nötig, um die ansonsten bleibenden Doppelbilder zu beseitigen. Es sind jedoch nicht nur die Augenmuskeln geschwollen, sondern es ist auch das Fettgewebe hinter dem Auge stark vermehrt, und dies kann durch Kernspintomographie gut differenziert werden. Es macht dann in einigen Fällen Sinne, diesen Fettkörper zu entfernen. Ein Beispiel hierfür sind die Bilder einer jungen Frau vor und nach Fettkörperresektion. Auch die schweren Lidödeme können hierdurch wesentlich gebessert werden.



Die Verlaufsformen des Morbus Basedow sind unterschiedlich und schwer vorauszusagen. Für den Endokrinologen, Internisten oder Nuklearmediziner ist das Hauptproblem die Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion. Standardtherapie ist heute eine zunächst medikamentöse Behandlung mit Substanzen, die die Hormonbildung unterdrücken, sog. Thyreostatika. Im günstigen Fall kommt die Erkrankung unter der Behandlung innerhalb von Wochen zur

Ruhe. Leider entwickeln die Patienten in ca. 50% ein Rezidiv der Erkrankung. Dann helfen nur radikale definitive Maßnahmen. Hierzu gehören die fast vollständige chirurgische Entfernung der Schilddrüse oder eine Radiojodtherapie, die die Schilddrüse dauerhaft ausschaltet. Alle Patienten benötigen im Anschluß daran lebenslang eine Hormonersatztherapie mit Thyroxin. Die richtige und rechtzeitige Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion ist auch wichtige Voraussetzung für eine Beruhigung des Prozesses an den Augen. Beim Morbus Basedow handelt es sich um

Verlaufsformen des Morbus Basedow

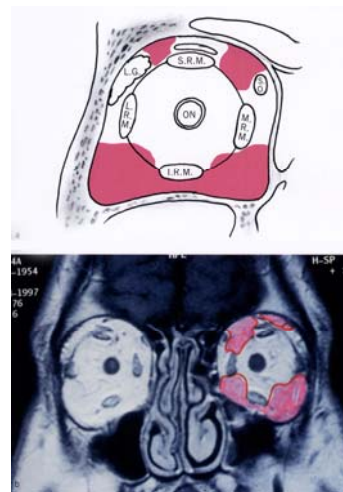
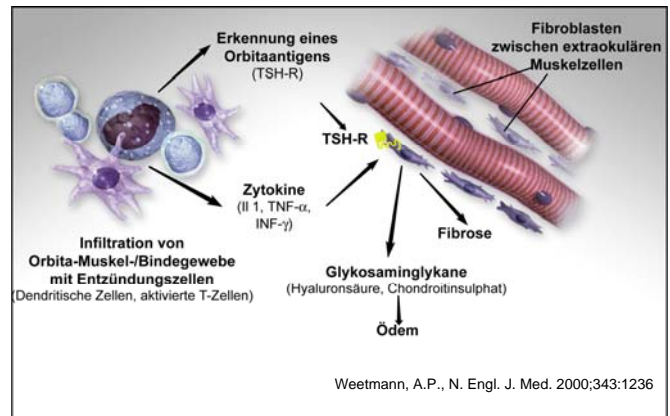


eine Autoimmunerkrankung, bei der, wie oben besprochen, Antikörper gegen den TSH-Rezeptor die Schilddrüse funktionell stimulieren, im Grunde also weniger eine Erkrankung der Schilddrüse selbst, als des Immunsystems. Die Immunerkrankung kann jedoch leider bis heute nicht ursächlich behandelt werden, so daß wir lediglich eine symptomatische Therapie zur Verfügung haben.

Der Frage, warum es zu den Symptomen und der Entwicklung eines Exophthalmus kommt, wird wissenschaftlich seit vielen Jahren nachgegangen. Ein wichtiger Mechanismus ist, daß spezielle immunkompetente Blutzellen (dendritische Zellen und aktivierte T-Lymphozyten) Muskeln und Bindegewebe der Augenhöhle infiltrieren und dort spezielle gewebsaktivierende Faktoren (Zytokine), freisetzen. Über diese Zellen kommt es auch zur Erkennung von körpereigenem Gewebe als Fremdgewebe und zum Anstoß eines Immunprozesses, einer Autoimmunerkrankung. Wie an der Schilddrüse, so ist auch im Fettgewebe hinter dem Auge der TSH-Rezeptor von

erheblicher Bedeutung. Für eine Stimulation des TSH-Rezeptors durch Antikörper kommt es zur vermehrten Bildung von sog. Glykosaminglykanen. Glykosaminglykane binden viel Wasser und führen zum Ödem. Ferner kommt es zur Aktivierung von Bindegewebszellen und zur Vermehrung von Bindegewebe zwischen den Muskelzellen sowie zur Vermehrung von Fettgewebe. All diese Faktoren führen zur Raumforderung in der kleinen Augenhöhle, zu Abflussstörungen der Lymphe und der kleinen Venen, zum Ödem und zur Stauung der Bindehaut (Konjunktivitis).

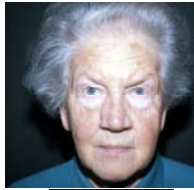
Pathogenese der endokrinen Orbitopathie



Fettverteilung in der Orbita

nach Olivari N 2001

Hypothyreose



Symptome der Hypothyreose

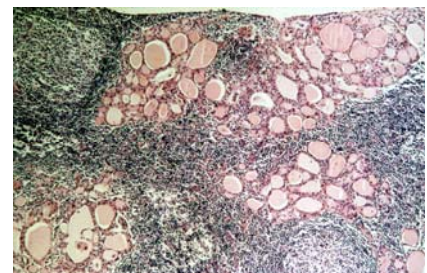
- Müdigkeit, Leistungsabfall
- Verlangsamter Puls
- Kälteempfindlichkeit, trockene Haut
- Verlangsamung
- Depressive Stimmung, Antriebsarmut
- Obstipation
- Ödeme
- Gewichtszunahme



Die Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) beginnt meistens schleichend und führt gerade bei älteren Patienten zu unspezifischen, zunächst diskreten Symptomen, die häufig lange verkannt werden. Hierzu gehören Müdigkeit, Leistungsabfall, eine allgemeine Verlangsamung, trockene Haut, Antriebsarmut

und eine depressive Verstimmung sowie eine mäßige Gewichtszunahme von einigen Kilogramm. Dies ist bedingt durch die verminderte Stoffwechselaktivität infolge verminderter Schilddrüsenhormonsynthese, die Entwicklung von Ödemen, einer Verschlechterung der Herzleistung mit verlangsamtem Puls und verminderter Pumpfunktion des Herzens.

Die Diagnose wird durch Bestimmung des erniedrigten freien T₄ (fT₄) und einer Erhöhung des TSH gestellt. Die häufigste zugrunde liegende Erkrankung ist die Immunthyreoiditis. Bei uns beobachten wir überwiegend die sog. atrophische Thyreoiditis, bei der langsam über Jahre das Schilddrüsenvolumen abnimmt und das Organ fast vollständig verschwindet. Die sog. hypertrophe Immunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) findet sich häufiger in den jodreichen angloamerikanischen Ländern und in Japan. Ursache hierfür ist wiederum eine Zerstörung der Schilddrüse durch autoimmunologische Prozesse. Ganz im Vordergrund stehen hier immunologisch aktive Blutzellen (zytotoxische T-Lymphozyten), die das Schilddrüsengewebe angreifen. Histologische Bilder der Immunthyreoiditis zeigen eine regional unterschiedlich dichte Durchsetzung der Schilddrüse mit Lymphozyten. Ein klinische messbares Zeichen der Immunthyreoiditis ist der Nachweis von Schilddrüsenantikörpern im Blut. Die entscheidenden Antikörper hierfür sind die sog.

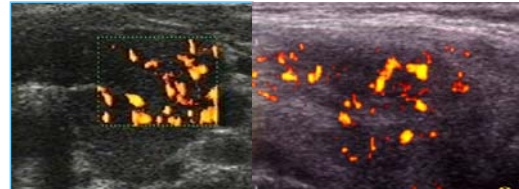


Schilddrüsenperoxidase-Antikörper, also Antikörper, die gegen das Enzym gerichtet sind, das für die Hormonsynthese verantwortlich ist. Bei über 90% der Patienten mit Immunthyreoiditis sind diese Antikörper nachweisbar. Daneben finden sich auch noch Antikörper gegen das Eiweiß im Schilddrüsenfollikel, das Thyreoglobulin.

Bei der klinischen Untersuchung ist besonders auffällig der verlangsamte Puls und eine Verlangsamung der Sehnenreflexe. Die Ultraschalluntersuchung zeigt dann das verkleinerte Organ und eine ausgeprägte Echoarmut, die durch die Infiltration mit Lymphozyten bedingt ist. Die Durchblutung ist gesteigert, was duplexsonographisch gut belegt ist.

Autoimmunhyperthyreose

Autoimmunthyreoiditis
TSH 42 mU/l



In allen Fällen einer manifesten Hypothyreose ist eine Hormonersatztherapie mit dem Schilddrüsenhormon Thyroxin erforderlich. Dies gilt natürlich auch für alle Situationen nach umfangreichere Schilddrüsenoperation und Radiojodtherapie. Die Gabe von Thyroxin entspricht der natürlichen Situation, und der Organismus bildet nach Bedarf ausreichend

das stoffwechselaktive Triodthyronin (T_3). Nur wenige Patienten kommen mit der Hormonersatztherapie nicht gut zurecht und benötigen ein Kombinationspräparat aus T_3 und T_4 . Extrem selten gibt es allergische Reaktionen gegen Hilfsstoffe in den Schilddrüsenhormonpräparaten. Hierfür stehen dann hilfsstofffreie Thyroxintropfen zur Verfügung.

Die Schilddrüsenkrankheiten sind vielfältig und die hier getroffene Auswahl kann nur einen kleinen Einblick geben. Wichtig ist, wie generell in der Medizin, eine frühzeitige klare Diagnose. Die therapeutischen Möglichkeiten sind ausgesprochen gut und viele Patienten heilbar.

Therapie der Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose)

- Fast immer Thyroxin (T_4)
- Ausnahmsweise T_4 und T_3
- Sehr selten Allergie auf Hilfsstoffe
- Jüngere Patienten rasche Aufsättigung mit T_4
- Ältere Patienten einschleichende Dosierung
- Verlaufskontrollen: Klinik, fT_4 , TSH

