

Hyperthyreose

Herrn Prof. Dr. med. G. Heberer
in Verehrung zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

Definition

Die Hyperthyreose ist eine krankhaft erhöhte Aktivität der Schilddrüse mit vermehrter Hormonbildung und entsprechendem Schilddrüsenhormon-Überschuß an den Zielzellen des Körpers. Diesem können verschiedene pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen. Zwei Formen der Hyperthyreose sind heute klar gegeneinander abgrenzbar

- die Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow („immunogene“ Hyperthyreose) und
- die Hyperthyreose bei autonomen Adenomen der Schilddrüse.

Daneben spielt vor allem die „nicht-immunogene“ hyperthyreote (Knoten-) Struma eine Rolle (s. Problemfälle).

Pathogenese

Morbus Basedow

Der Morbus Basedow wird nach dem heutigen Kenntnisstand als Autoimmunerkrankung vom organspezifischen Typ verstanden, deren Besonderheit in der Bildung von Schilddrüsen-stimulierenden Autoantikörpern der IgG-Klasse liegt (VOLPÉ 1978), im Unterschied zur Autoimmuntthyreoditis, bei der die autoimmunologische Destruktion der Drüse im wesentlichen den Verlauf bestimmt. Diese Immunglobuline unterhalten die Schilddrüsenüberfunktion oder sie können –TSH-unabhängig– die Schilddrüsenfunktion gerade so weit stimulieren, daß die Schilddrüsenhormon-

Spiegel im Normalbereich liegen (persistierende TSH-Suppression). Die TSH-Sekretion ist in jedem Fall ruhiggestellt (Abb. 1), solange die Hyperthyreose nicht beseitigt ist.

Die Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow kann mit einem endokrinen Exophthalmus und einem sog. prätibialen zirkumskripten Myxödem einhergehen und tritt auffallend häufig

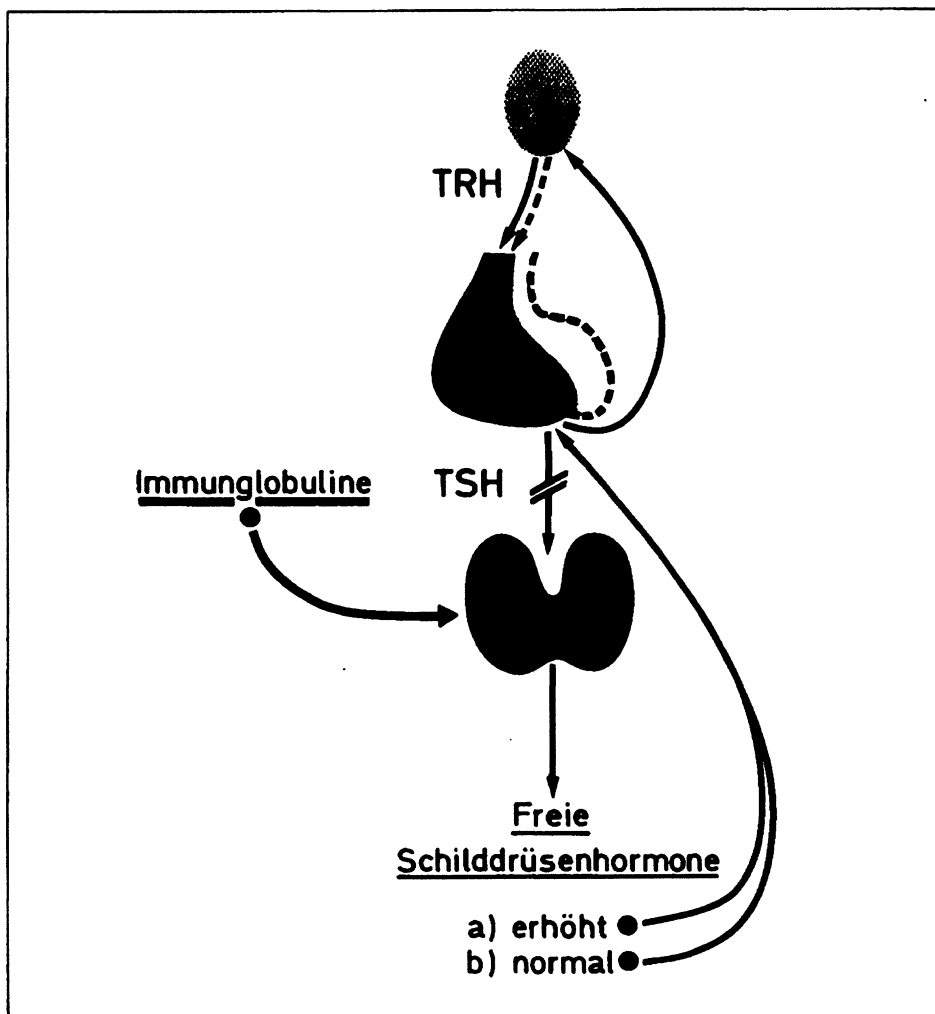


Abb. 1: Schematische Darstellung der Beziehung zwischen den peripheren Schilddrüsenhormonspiegeln und der TSH-Sekretion bzw. den Schilddrüsenstimulierenden Immunglobulinen bei „immunogener“ Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow.

mit anderen Autoimmunerkrankungen vom organspezifischen Typ gemeinsam auf. In der Pathogenese des endokrinen Exophthalmus scheint ebenfalls ein autoimmunologischer Prozeß eine Rolle zu spielen, möglicherweise unter Beteiligung von Thyreoglobulin und Thyreoglobulin-Antikörpern. Die Aktivität der Schilddrüsen-stimulierenden Immunglobuline und die Hyperthyreose einerseits und der Verlauf des endokrinen Exophthalmus andererseits stehen jedoch in keiner heute erkennbaren, obligaten funktionellen und zeitlichen Beziehung. Es gibt keine Anhaltspunkte, geschweige denn Beweise für die Existenz einer hypophysären exophthalmogenen Substanz.

Autonome Adenome

Die Pathogenese des autonomen Adenoms bzw. der multifokalen disseminierten Schilddrüsenautonomien hängt mit dem alimentären Jodmangel zusammen. Die BRD ist heute noch ein Jodmangelgebiet (Abb. 2). Die alimentäre Jodaufnahme in der BRD liegt zwischen 30 und 70 µg pro Tag und beträgt somit nur 25–30% des von der WHO empfohlenen Optimums der täglichen Jodaufnahme von 150–200 µg. Deshalb ist die BRD auch heute noch ein Strumaendemiegebiet mit einer mittleren Strumahäufigkeit von 15% bei männlichen Jugendlichen (Abb. 3).

In Jodmangelgebieten fällt die außergewöhnliche Häufigkeit der autonomen Adenome auf. In München fanden wir von August 1975 bis März 1979 neben 500 Patienten mit einer Hyperthyreose anderer Ursache 201 Patienten mit dekompensierten autonomen Adenomen, d. h., daß 29% der Hyperthyreose (Hyperthyreose-Risiken) auf sicher diagnostizierte autonome Adenome zurückgeführt werden konnten.

In Bereichen mit ausreichender alimentärer Jodversorgung wird dagegen ein autonomes Adenom (gutartiger Spontantumor) als Ursache für eine Hyperthyreose nur in wenigen Prozenten nachgewiesen.

Wir neigen zu der pathogenetischen Interpretation, daß es sich bei dem

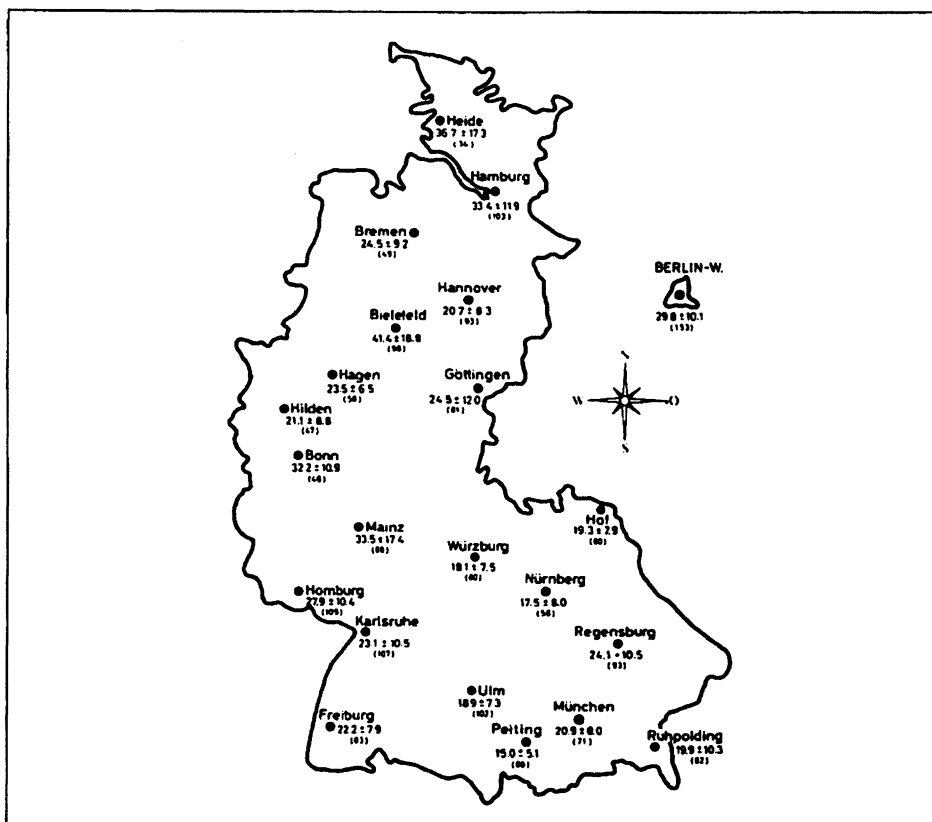


Abb. 2: Urin-Jod-Ausscheidung (µg pro g Kreatinin) bei 13–15jährigen Schulkindern (die Anzahl der untersuchten Kinder in Klammern). Aus HABERMANN, J. et al.: Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 1350.

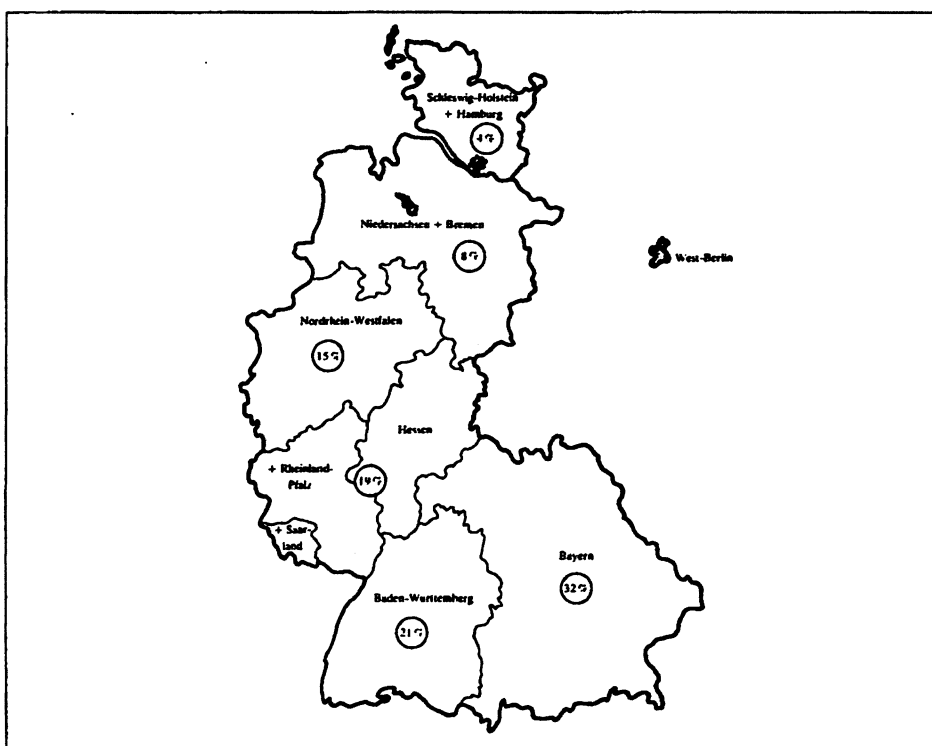


Abb. 3: Kropfhäufigkeit bei Gemusterten in der BRD. Aus HORSTER, F. A. et al.: Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 8.

„Mehr“ an autonomen Adenomen im endemischen Jodmangelgebiet um hyperplasiogene Tumoren im Sinne einer „fehlgesteuerten Anpassungshyperplasie“ handelt. Aus dieser pathophysiologischen Interpretation leitet sich der logische Schluß ab, daß durch eine geeignete Jodprophylaxe vor allem in der jüngeren Bevölkerungsgruppe die Häufigkeit der blinden Strumen als Vorerkrankung zu senken sei und damit das Auftreten von autonomen Adenomen auch seltener werde.

In Neuseeland konnte denn auch gezeigt werden, daß die Jodprophylaxe zu einem Verschwinden der autonomen Adenome führt. Allerdings beobachtete man in Tasmanien, daß durch die Jodierung des Brotes und die Verwendung von Jodophoren zur Desinfektion von Milchgefäßen ein passagerer leichter Anstieg der Hyperthyreoserate bei den über 40jährigen auftrat. Indirekte Hinweise, wie ein Fehlen des endokrinen Exophthalmus, bzw. des Nachweises Schilddrüsen stimulierender Immunglobuline im Blut dieser Hyperthyreose-Patienten ließen darauf schließen, daß diese Zunahme der Hyperthyreosen Träger autonomer Adenome oder ihrer Vorstufen betraf (Abb. 4).

Auch für die BRD ist eine passagere Zunahme der Hyperthyreose bei Patienten mit bis dahin larvierten autonomen Adenomen zu erwarten, wenn die gesetzliche Prophylaxe mit zusätzlichen 100 µg Jod/Tag eingeführt wird. Die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie hält die Einführung der gesetzlichen Prophylaxe mit jodiertem Kochsalz insofern für erforderlich, als das Hyperthyreose-Risiko sehr begrenzt und passager ist. Außerdem soll der enorm hohe Prozentsatz an Struma und damit auch das gehäufte Vorkommen an autonomen Adenomen endlich wie in anderen Ländern gesenkt werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung hat diese Empfehlung in den Ernährungsbericht 1976 übernommen, und der Bundesgesundheitsrat hat sich der Empfehlung der Sektion Schilddrüse insofern angeschlossen, als die zusätzliche alimentäre Aufnahme von 100 µg Jod/Tag befürwortet wird. Das

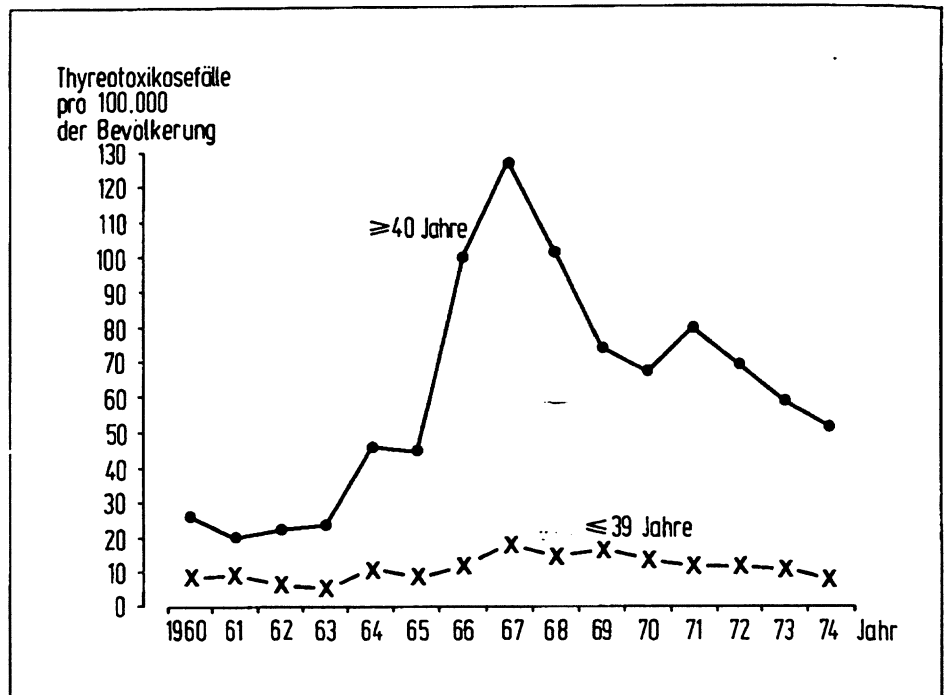


Abb. 4: Zunahme der Hyperthyreoserate, bezogen auf die Gesamtbevölkerung der betroffenen Region in Tasmanien in Zusammenhang mit der Jodierung des Brotes und der Verwendung von Jodophoren zur Desinfektion in der Milchindustrie in den Jahren 1964–1974. Die transitorische Zunahme der manifesten Hyperthyreose von 0,3 auf 1,3‰ betrifft die Bevölkerungsgruppen jenseits des 39. Lebensjahres.

Aus STEWART, J. C. et al.: Brit. med. J. 1 (1976) 372.

Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit bereitet zur Zeit eine Änderung der derzeit gültigen Diätverordnung vor.

drei- bis fünfmal häufiger zu finden als bei Männern.

Symptomatik

Die Hyperthyreose im Sinne der Definition ist vor allem charakterisiert durch Bewegungsüberfluß, Adynamie, Tremor, feuchte warme Haut, Wärmeempfindlichkeit, Gewichtsabnahme bei meist gutem Appetit und häufigem Stuhlgang. Es besteht zumeist eine Ruhe-Tachykardie, sowie eine Neigung zu tachykarden Herzrhythmusstörungen. Die kardialen Symptome können bei älteren Patienten und besonders bei autonomen Adenomen isoliert ganz im Vordergrund des klinischen Bildes stehen.

Beide Formen der Hyperthyreose sind im Münchner Krankengut bei Frauen

Diagnostik

Während die Differentialdiagnose der Hyperthyreoseformen vor allem mit Hilfe klinischer Untersuchungen und der in-vivo-Diagnostik erfolgt, dient die in-vitro-Hormonanalytik der Absicherung einer Hyperthyreose, genauer gesagt, der Feststellung des Ausmaßes des Schilddrüsenhormon-Überschusses im Serum.

Differentialdiagnose der Hyperthyreose-Formen

Nach diagnostischer Abklärung einer Hyperthyreose sollte man diese der entsprechenden Schilddrüsenkrankheit zuordnen, d. h. dem Typ des Mor-

bus Basedow, bzw. einem autonomen Adenom, da deren Therapie sehr unterschiedlich ist. Ein gewisser Anteil von Erkrankungen, der keiner der beiden Formen ausreichend sicher zuzuordnen ist, muß deskriptiv erfaßt werden, z.B. als „nicht-immunogene“ hyperthyreote Knotenstruma (s.u.).

Sicherung der Zuordnung zum Typ des Morbus Basedow

Da der Nachweis der Schilddrüsen stimulierenden Immunglobuline im Serum aufwendig, methodisch nicht ausgereift und nur mit einer Treffsicherheit von 60–80 % bei optimaler Technik möglich ist, ist die Zuordnung zum Typ des Morbus Basedow im allgemeinen nur indirekt möglich:

- durch den Ausschluß anderer Hyperthyreoseformen, wie z. B. der autonomen Adenome und
- durch die Beachtung positiver Hinweise wie z. B.
 - der endokrine Exophthalmus
 - das zirkumskripte, prätibiale Myxödem
 - die schwirrende Struma
 - Schilddrüsen-Autoantikörper und
 - die Koinzidenz mit anderen Autoimmunerkrankungen.

Der endokrine Exophthalmus (Tab. 1) wird als beweisendes Zuordnungskriterium angesehen, und zwar nicht nur, wenn das Vollbild der Erkrankung beidseitig ausgeprägt ist (Abb. 5), sondern auch bei diskreter Ausbildung z. B. mit einer Oberlidretraktion und einem Periorbitalödem (Abb. 6) und bei einseitigem endokrinen Exophthalmus (Abb. 7).

Das Schwester-Symptom des endokrinen Exophthalmus ist das symmetrisch ausgebildete sog. **prätibiale zirkumskripte Myxödem** (Abb. 8), welchem morphologisch das gleiche lymphozytäre-plasmazelluläre Infiltrat in der Haut zugrunde liegt, wie im periokulären Gewebe bei Vorliegen eines endokrinen Exophthalmus.

Die schwirrende Struma ist fast ausschließlich bei der Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow zu beobachten. Die **Schilddrüsen-Autoantikörper** gegen Thyreoglobulin und gegen mikrosomales Schilddrüsen-Antigen sind bei etwa 60 % der Patienten mit

I	Oberlidretraktion (Dalrymplesches Phänomen), Konvergenzschwäche
II	mit Bindegewebsteilnahme (Lidschwellung, Chemosis, Tränenträufeln, Photophobie)
III	mit Protrusio bulbi sive bulborum (pathologische Hertel-Werte, mit und ohne Lidschwellungen)
IV	mit Augenmuskelparesen (Unschärf- oder Doppeltsehen)
V	mit Hornhautaffektionen (meist Lagophthalmus mit Trübungen, Ulzerationen)
VI	mit Sehausfällen bis Sehverlust (Beteiligung des N. opticus)

Tab. 1: Stadieneinteilung der endokrinen Ophthalmopathie der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 2249.



Abb. 5: Ausgeprägter beidseitiger endokriner Exophthalmus mit Protrusio bulbi, Periorbitalödem, Konjunktivitis, Chemosis und Blockierung der äußeren Augenmuskeln: „Paresen“.



Abb. 6: Diskreter beidseitiger endokriner Exophthalmus mit Oberlidretraktion rechts und beidseitigem Periorbitalödem. Es besteht eine große (schwirrende) Struma.

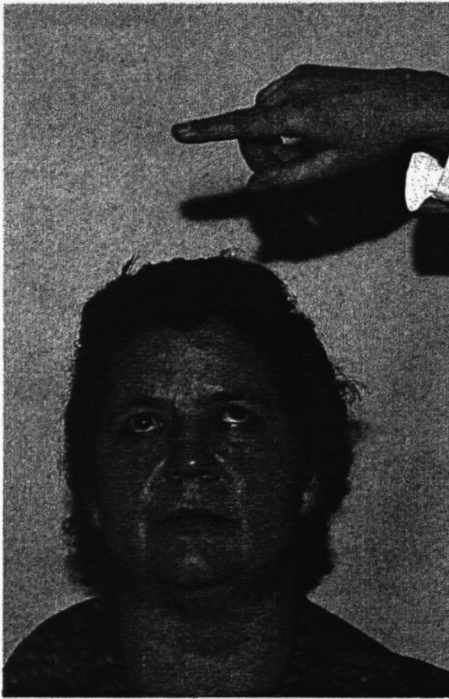


Abb. 7a: Patientin mit einem einseitigen endokrinen Exophthalmus rechts mit Blockade des M. rectus inferior: Doppelsehen beim Blick nach oben.

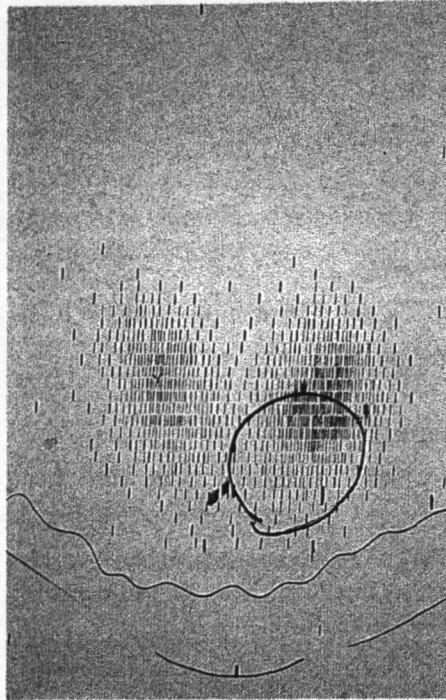


Abb. 7b: Radiojod-Szintigramm der Rezidiv-Struma dieser Patientin mit kaltem Knoten. Es handelt sich um ein Rezidiv als T₃-Hyperthyreose: T₄ 3,6 µg/dl, T₃U 27%, fT₄I 0,97; T₃ 250 ng/dl; Thyreoglobulin-Antikörper-Titer 1:400000.



Abb. 8: Beidseitiges sog. prätibiales zirkumskriptes Myxödem bei Morbus Basedow.

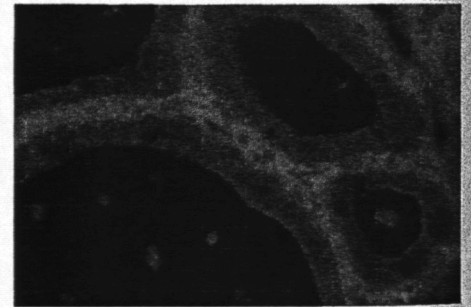
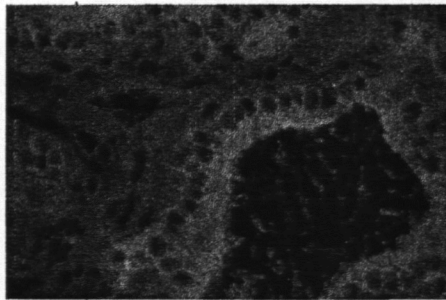
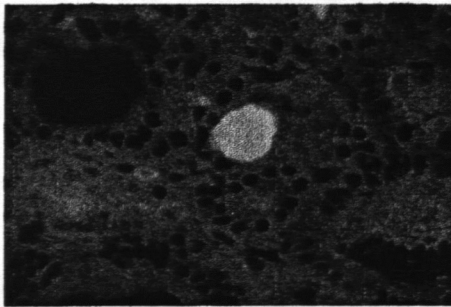


Abb. 9: Qualitativer Autoantikörper-Nachweis mit der Immunfluoreszenz-Technik. Wir verdanken diese Abbildungen Herrn Prof. Dr. med. H. THOENES.

einem Morbus Basedow in niedrigen Titern nachweisbar, wobei die Trefferquote der Immunfluoreszenz-Technik nach unserer Erfahrung besser ist (Abb. 9 a-c).

Eine **Koinzidenz mit anderen Autoimmunerkrankungen** vom organspezi-

fischen Typ, wie der Vitiligo, dem Morbus Addison (Abb. 10), dem insulinabhängigen Diabetes mellitus und auch der Myasthenia gravis mit positivem Antikörpernachweis gegen Azetylcholin-Rezeptorprotein spricht für einen Morbus Basedow.

Sicherung der Diagnose autonomes Adenom (in-vivo-Diagnostik)

Ergibt sich, ausgehend vom ^{99m}Technetium-Szintigramm der Schilddrüse (Basisdiagnostik, Abb. 11 und 12) der Verdacht auf ein kompensiertes autonomes Adenom, so

wird ein Radiojod-Zweiphasen-Test mit Szintigraphie und Bestimmung der Impulsraten über dem heißen Knoten und dem paranodulären Gewebe abgeschlossen. Vier Wochen später wird der Schilddrüsenhormon-Suppressionstest mit vergleichender Messung der Radiojodspeicherung und der Impulsraten an gleichen Punkten durchgeführt. Damit gelingt der Nachweis der regionalen intrathyreoidalen Autonomie. In diesem Zusammenhang ist wichtig, daß auch bei Patienten mit szintigraphisch abgeklärtem kompensiertem autonomem Adenom und bereits supprimiertem endogenem TSH die Radiojodspeicherung des paranodulären Gewebes im T_3 -Suppressionstest auf etwa 20% der Speicherung im heißen Knoten supprimiert werden kann. Gegenwärtig kann bei uns durch die Kombination einer regionalen Impulsratenbestimmung (oder besser dem regionalen ^{99m}Tc -Technetium-Uptake, Gammakamera) mit der sonographischen Bestimmung der regionalen Schilddrüsen-Gewebedicke der sog. Impulsraten-Dicke-Quotient (ID-Q) über dem autonomen Areal bestimmt werden (Abb. 11). Mit diesem Verfahren wird die Abklärung des Verdachts auf unilokulär-nodöse (und multilokuläre) kompensierte autonome Adenome wesentlich vereinfacht. Damit ist die Absicherung mit dem Suppressionstest nur noch bei einem Teil der Fälle erforderlich.

Ergibt das ^{99m}Tc -Szintigramm den Verdacht auf ein dekompenziertes autonomes Adenom, so kann die Basisuntersuchung um ein empfindlichkeitsmoduliertes (übersteuertes) Szintigramm mit der gleichen inkorporierten Aktivität sofort erweitert werden, um das paranoduläre Gewebe sichtbar zu machen. Auch hier zeichnet sich als Fortschritt die Sonographie zum Nachweis des szintigraphisch nicht sichtbaren paranodulären Gewebes ab (Abb. 11, Abb. 12). Ebenso bietet sich die Fluoreszenz-Szintigraphie an, die durch den Nachweis von stabilem intrathyreoidalem Jod das paranoduläre Gewebe sichtbar werden läßt.

Problemfälle der differentialdiagnostischen Zuordnung von Hyperthyreosen zum Morbus Basedow bzw. zu den

autonomen Adenomen.

Bei multinodösen Strumen mit Hyperthyreose ohne positive Hinweise für einen Morbus Basedow, kann zur Zeit die Differentialdiagnose zwischen „immunogener“ Hyperthyreose und multiplen autonomen Adenomen bzw. diffusen Autonomien z. B. auf Grund von Mikroadenomen nicht gesichert werden.

Bei multiplen autonomen Adenomen ist möglicherweise durch die Bestimmung des Impuls-Dicke-Quotienten über den Impuls-Maxima die Diagnostik zu verbessern.

Die übrigen Fälle werden mit der Bezeichnung „nichtimmunogene“ hyperthyreote (Knoten-) Struma belegt. Maskierte autonome Adenome entziehen sich bereits der Verdachtsdiagnose, da sie im Szintigramm nicht durch eine vermehrte Impulsanreicherung auffallen.

Die vorausgegangene Applikation von jodhaltigen Röntgen-Kontrastmitteln kann zur Umwandlung kompensierter in dekompenzierte autonome Adenome führen, kann aber auch die szinti-



Abb. 10: Koinzidenz des Morbus Basedow mit anderen Autoimmunkrankheiten vom organspezifischen Typ: Vitiligo und primäre NNR-Insuffizienz.

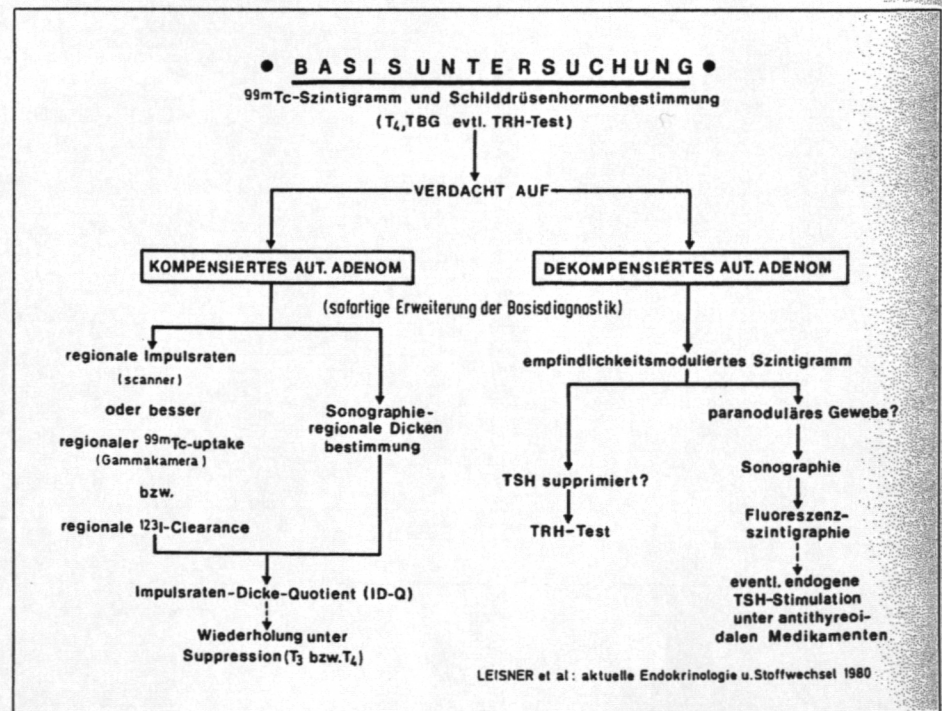


Abb. 11: Untersuchungsablauf bei Verdacht auf autonomes Adenom der Schilddrüse.

Aus LEISNER, B., W. IGL, P. C. SCRIBA: Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel (1980).

graphische Diagnostik unmöglich machen (z.B. teil-blockierte Schilddrüse).

Hormonanalytischer Nachweis der Hyperthyreose

Die Basisdiagnostik (Abb. 11, Abb. 13) beinhaltet

- die Bestimmung von Gesamt-Thyroxin: T₄
- die Bestimmung von Thyroxin-bindendem Globulin: TBG
- den T₃-in-vitro-Test: T₃U
- die Berechnung des T₄/TBG-Quotienten
- die Berechnung des Index der freien Schilddrüsenhormone.

Ein erhöhtes Gesamt-Thyroxin sichert die „klassische Hyperthyreose“, sofern der freie Anteil des Thyroxins auch erhöht ist. Daher gehört zur Basisdiagnostik der T₃-in-vitro-Test bzw. die direkte Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG-RIA). Ein erhöhter T₄/TBG-Quotient (Abb. 13) bzw. ein erhöhter Index der freien Schilddrüsenhormone sind die diagnostisch wichtigsten indirekten Größen zur Abschätzung des erhöhten freien Thyroxin-Anteils.

Mit dem die Diagnostik erweiternden TRH-Stimulationstest kann man, wenn das thyreotrope Hormon (TSH-RIA) stimulierbar ist, eine floride Hyperthyreose ausschließen, nicht jedoch ein autonomes Adenom der Schilddrüse.

Bei kompensierten autonomen Adenomen ist in der Mehrzahl, d.h. bei etwa zwei Drittel der Fälle die TSH-Sekretion stimulierbar, allerdings bei etwa einem Drittel der Patienten nur subnormal.

Bei dekompenzierten autonomen Adenomen mit und ohne erhöhte Schilddrüsenhormon-Spiegel ist die TSH-Sekretion bei über 90 % der Patienten nicht stimulierbar. Man muß vermuten, daß die Suppression der TSH-Sekretion bei dekompenzierten autonomen Adenomen mit normalen Schilddrüsenhormon-Spiegeln (normaler T₄/TBG-Quotient in etwa 50 % der Fälle, zusätzlich normale T₃-RIA-Werte bei etwa 30 %) durch eine phasenhafte Hyperthyreose mit an-

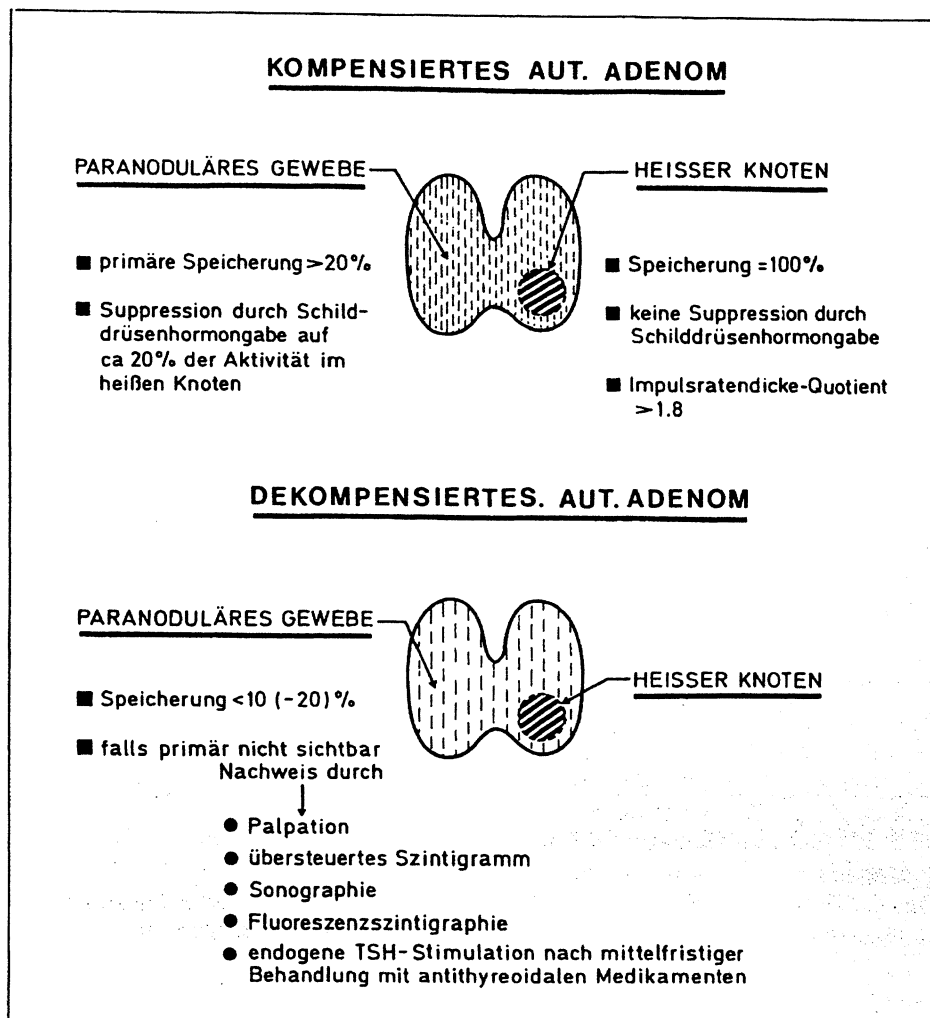


Abb. 12: Schematische Darstellung der nuklearmedizinischen Charakteristik kompensierter und dekompenzierter autonomer Adenome.

schließender Persistenz der Suppression entsteht.

Bei der Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow kann die TSH-Sekretion auch ruhiggestellt sein, ohne daß eine aktuelle Schilddrüsen-Überfunktion im Sinne erhöhter Schilddrüsenhormonwerte im Serum vorliegt, wenn nämlich durch die unregulierte Stimulation der Schilddrüse durch Immunglobuline die Schilddrüsenhormon-Spiegel gerade im Normalbereich gehalten werden (Abb. 1). Es resultiert die der euthyreoten Autonomie vergleichbare persistierende Suppression der TSH-Spiegel.

Der Trijodthyronin-Spiegel (T₃-RIA) im Serum ist diagnostisch nur in speziellen Fällen bedeutsam: Ein normaler T₃-Spiegel schließt zwar eine flori-

de Hyperthyreose praktisch aus, ein erhöhter T₃-Spiegel bei normalem Thyroxin-Spiegel und normalem T₄-Quotienten spricht jedoch nur bei supprimiertem TSH für eine Trijodthyronin-Hyperthyreose. Sehr viel häufiger kommt er bei blander Struma als „kompensatorische T₃-Mehrsekretion“ mit stimulierbarer TSH-Sekretion vor und ist hier diagnostisch ohne Bedeutung (Abb. 14).

Therapie der Hyperthyreose

Bei der Behandlung der Formen der Schilddrüsenüberfunktion unterscheidet man zwischen der Hyperthyreose

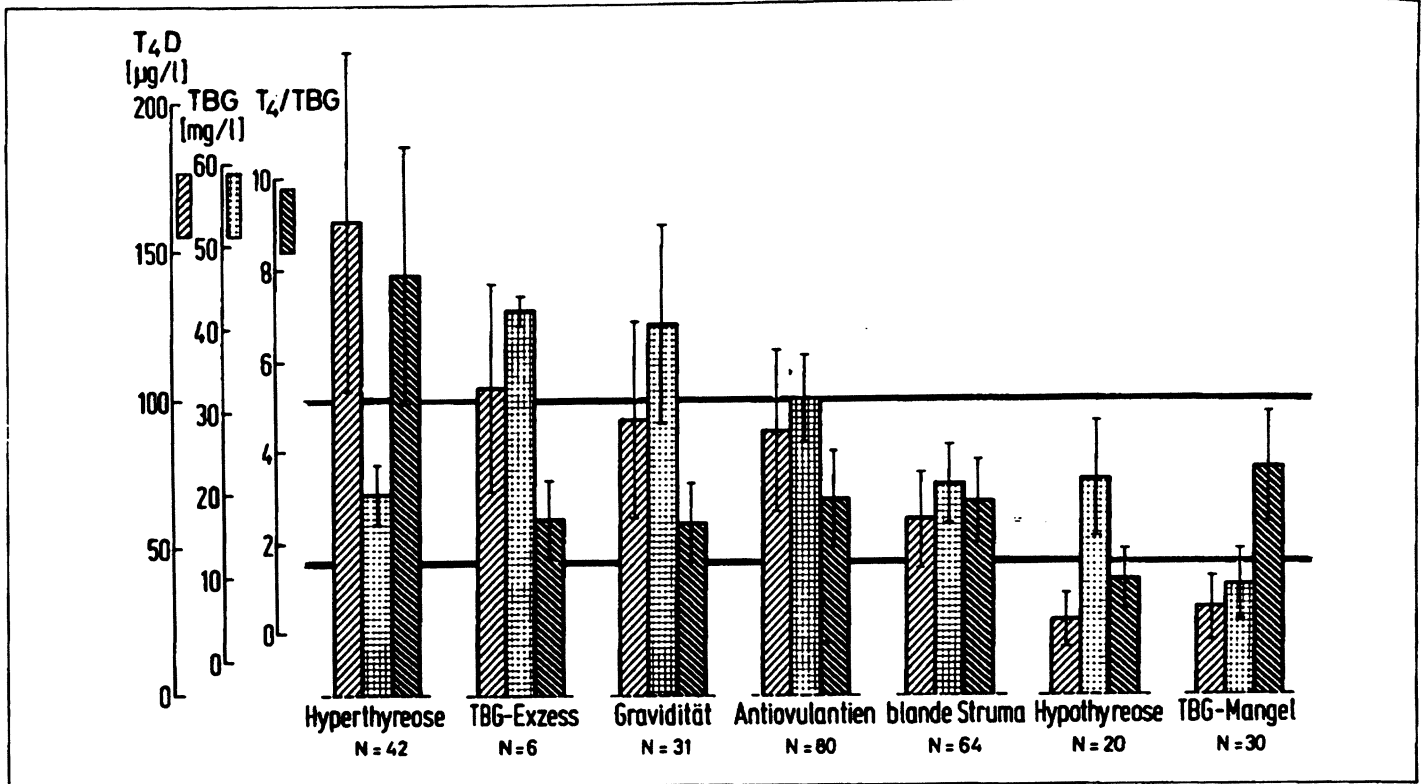


Abb. 13: Gesamt-Thyroxin (T₄D), Thyroxin-bindendes Globulin (TGB) und T₄/TGB-Quotient bei primären quantitativen Veränderungen der TGB-Spiegel und bei Hyperthyreose bzw. Hypothyreose. Der T₄/TGB-Quotient ist nur bei Hyperthyreose erhöht und nur bei Hypothyreose erniedrigt. 1. Säule T₄, 2. Säule TGB, 3. Säule T₄/TGB-Quotient. Aus HORN, K. et al.: Klin. Wschr. 55 (1977) 881.

vom Typ des Morbus Basedow und der Hyperthyreose bei autonomen Adenomen.

Behandlung des Morbus Basedow

Bei dieser Form der Schilddrüsen-Überfunktion ist jede Therapie symptomatisch. Man kann die Schilddrüsenhormon-Synthese medikamentös hemmen oder das Schilddrüsenhormon produzierende Gewebe durch Radiojod-Behandlung oder chirurgische Resektion reduzieren. Die Immunglobuline, welche die Hyperthyreose unterhalten, sind therapeutisch noch nicht gezielt beeinflussbar. Daher ist bei dieser Form der Schilddrüsen-Überfunktion prinzipiell nach den o. a. Therapiemaßnahmen mit einer höheren Rezidivrate zu rechnen, was bei autonomen Adenomen praktisch entfällt.

Die bevorzugten Indikationen für die einzelnen Behandlungsformen sind in Tab. 2 aufgeführt.

Medikamentöse Behandlung

Die primäre Langzeitbehandlung mit antithyreoidalen Medikamenten muß zumindest 6 Monate (6–18 Monate) konsequent und unter Beachtung der möglichen Nebenwirkungen durchgeführt werden. Trotzdem ist mit einer Rezidivquote zwischen 40 und 50 % zu rechnen. Da diese Form der Behandlung bei geringer therapeutischer Effizienz gravierende Nebenwirkungen haben kann, ist sie den in Tab. 2 aufgeführten besonderen Krankengruppen vorbehalten. Sie wird nach Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage auf die Erhaltungsdosis reduziert (Tab. 3) und mit einer geringen Schilddrüsenhormondosis zur Vermeidung von Hypothyreose (und Strumawachstum) kombiniert. In der Schwangerschaft sollte wegen

des diaplazentaren Übertritts die antithyreoidale Dosis minimal gehalten werden und auf die Kombination mit Schilddrüsenhormonen, die die Plazenta schlecht passieren, verzichtet werden.

Die Verwendung von Lithium zur Langzeitbehandlung der Schilddrüsen-Überfunktion kann wegen der geringen therapeutischen Breite nicht empfohlen werden.

Operative Behandlung

Die operative Strumaresektion, deren Indikationen in Tab. 2 aufgeführt sind, berücksichtigt folgende Grundsätze: Ausmaß der Schilddrüsenresektion: Die postoperative Hypothyreose ist leichter zu behandeln als eine persistierende Hyperthyreose.

Daraus folgt:

- Bei der Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow kann man großzügiger resezierern als bei der blanden Struma; der verbleibende

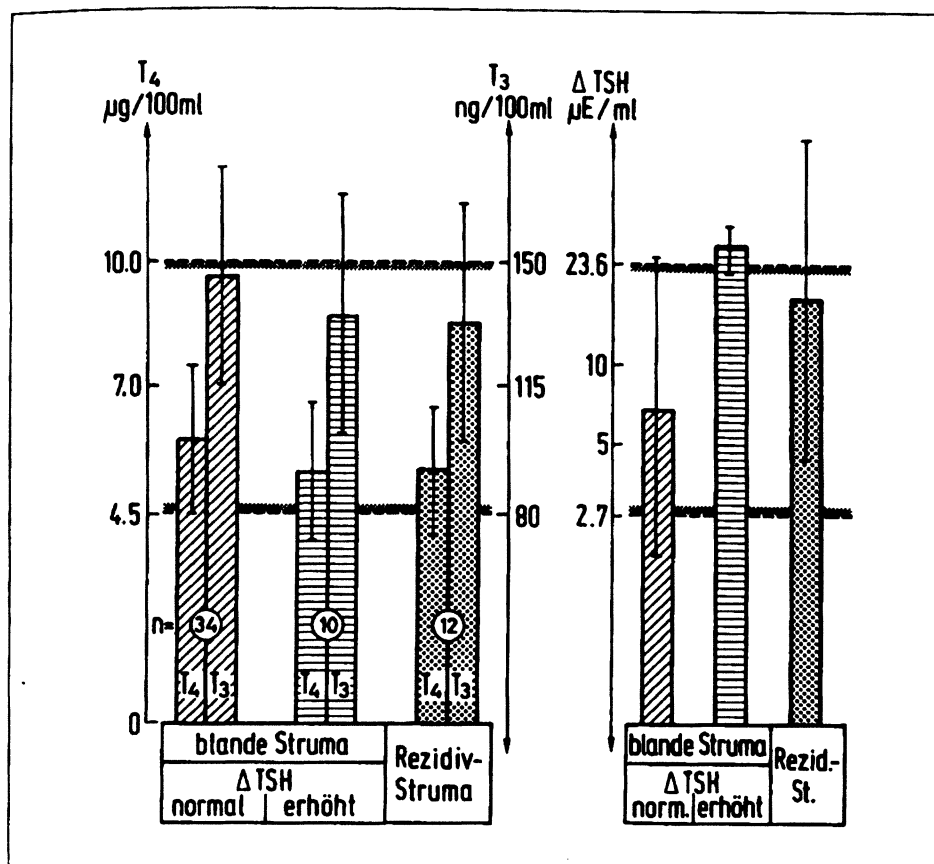


Abb. 14: Schilddrüsenhormonspiegel (linke Säulengruppe) und Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel (rechte Säulengruppe) im TRH-Test bei Patienten mit blander Struma bzw. Rezidivstruma.

Die waagrechten Balken stellen die obere bzw. untere Grenze der Normalbereiche ($\bar{x} \pm s$) der angeführten Methoden dar.

Im Mittel sind in allen Gruppen die T₄-Spiegel etwas niedrig und die T₃-Spiegel, besonders bei blander Struma und normalem TSH, im Sinne der kompensatorischen T₃-Mehrsekretion erhöht.

Aus HORN, K.: Trijodthyronin: Bestimmung und pathophysiologische Bedeutung. Urban und Schwarzenberg, 1976.

Geweberest sollte etwa 3x2x1 cm groß sein.

- Bei hochtitrigem positivem Antikörpernachweis sollte etwas mehr Gewebe zurückgelassen werden.
- Bei der hyperthyreoten Knotenstruma, die weder eindeutig der Schilddrüsen-Überfunktion vom Typ des Morbus Basedow noch den autonomen Adenomen der Schilddrüse zuzuordnen ist, sollte der verbleibende Geweberest wie bei der blanden Struma ca. 4x2, bzw. 5x1,5 cm betragen.

Voraussetzung für die operative Behandlung der Hyperthyreose vom Typ

des Morbus Basedow ist die antithyreoidale Vorbehandlung bis zur Euthyreose. Man orientiert sich an den klinischen Hyperthyreose-Zeichen und an den Schilddrüsenhormonwerten (T₄/TBG-Quotient). Das Ziel der Vorbehandlung ist im allgemeinen in 2-3 Wochen erreicht. Dabei kommen wir meist mit den antithyreoidalen Medikamenten (Tab. 3) aus und haben die Jodbehandlung nach PLUMMER, d.h. die sog. „Plummerung“ nur bei stark schwirrender Struma, z. B. nach antithyreoidaler Langzeitmedikation eingesetzt. Die alleinige Behandlung mit β-Re-

zeptorenblockern zur symptomatischen Senkung der Herzfrequenz kann nicht befürwortet werden, da ohne schilddrüsenwirksame Therapie die thyreotoxische Krise postoperativ oder nach Radiojodbehandlung nicht ausreichend sicher vermieden werden kann.

Die Operationsindikation bei diffuser Struma Grad I-II ist umstritten. Sie wird in der Münchner internistischen und nuklearmedizinischen Arbeitsgruppe jedoch großzügig gestellt, insbesondere im Hinblick auf die Nebenwirkungen der antithyreoidalen Behandlung.

Vorteile der Operation:

- rasche Wirksamkeit bei etwa 90 % der Patienten
- geringe Rezidivquote von 1-2 % und
- sichere Beseitigung mechanischer Symptome.

Nachteile der Operation:

- Lokale Nebenwirkungen wie
 - permanente Rekurrensparese und
 - permanenter Hypoparathyreoidismus.

Diese Komplikationen nehmen bei Zweiteingriffen deutlich zu.

Ein weiterer Nachteil ist die Hypothyreose-Rate, die - gemessen an den peripheren Schilddrüsenhormonspiegeln und der TSH-Sekretion - bei 20 bis 40 % liegt; dabei handelt es sich vor allem um leichtere Hypothyreosen. Vermutlich spielt die Größe des verbleibenden Schilddrüsenrestes, der 6 cm nicht unterschreiten sollte, eine Rolle.

Die Verteilung der verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen auf die insgesamt 1891 Schilddrüsenoperationen, die zwischen 1960 und 1976 in der Chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführt wurden, ist in Abb. 15 dargestellt.

Bei der Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow bzw. bei hyperthyreoten Knotenstrumen (N = 316) wurden in 92,3 % eine beidseitige subtotale Resektion, in 5,4 % eine subtotale einseitige Resektion und bei 2,2 % andere Verfahren angewendet. Die dabei auftretenden Komplikationen sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Die funktionellen Ergebnisse der operativen Behandlung konnten bei einer

Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. F. Pfeiffer
 Leiter der Abtlg. für Innere Medizin I
 Zentrum für Innere Medizin
 der Universität Ulm
 Steinhövelstraße 9
 7900 Ulm

m. f.:

Welcher Funktionsmechanismus steuert den Schilddrüsenstoffwechsel und welche Aufgaben haben die Schilddrüsenhormone im basalen Stoffwechselhaushalt?

Prof. Pfeiffer:

Die Schilddrüsenhormone sind zentrale Hormone des Stoffwechsels, die für den normalen Ablauf der Verbrennungsvorgänge in einem letztlich noch nicht ganz geklärten biochemischen Mechanismus verantwortlich sind. Bei Mangel an Schilddrüsenhormonen können gewisse basale Regulationen des Stoffwechsels noch über Jahre und Jahrzehnte stattfinden; sie sind also keine vitalen Hormone. Dennoch sind die Lebensäußerungen in einer Weise beeinträchtigt, daß Krankheitserscheinungen auch beim erwachsenen Menschen daraus resultieren können. Beim wachsenden Organismus kommt es zu schwersten Entwicklungsstörungen, d.h. es kommt auf einer bestimmten Entwicklungsstufe zum Stillstand. Bei bestimmten Formen des Zwergwuchses, dessen Ursache primär ein Mangel an Wachstumshormonen ist, liegt recht häufig auch ein Defizit an Schilddrüsenhormonen vor.

m. f.:

Ist die Schilddrüse entscheidend an der körperlichen und geistigen Entwicklung des Menschen beteiligt?

Prof. Pfeiffer:

Selbstverständlich. Ein Kind mit sog. kongenitaler Athyreose ist ein Kretin, ein geistiger und körperlicher Zwerg, der nicht fähig ist zu denken, d.h. es fehlt die normale geistige Entwicklung. Das Krankheitsbild des angeborenen Kretinismus konnte erst durch die Substitution von Schilddrüsenhormonen positiv beeinflusst werden. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es den

Kretin sowohl unter den Jugendlichen als auch unter den Erwachsenen insbesondere in den gebirgigen Ländern.

m. f.:

In welcher Form kann die Hyperthyreose auftreten?

Prof. Pfeiffer:

Die Hyperthyreose ist ein Krankheitsbild, das beim Menschen mit bestimmten Lebenskrisen in Verbindung stehen kann und sich auszeichnet durch die vermehrte Produktion von Schilddrüsenhormonen (Thyroxin-T₄ und Trijodthyronin-T₃) weit über den Bedarf hinaus. Sie kann durch allgemeine Überaktivität des Schilddrüsengewebes zustande kommen (diffuse Hyperthyreose) oder durch abgegrenzte Überfunktion eines Schilddrüsentils (autonomes Adenom).

Hinsichtlich auslösender Faktoren unterscheiden wir zwei Formen der diffusen Schilddrüsenüberfunktion:

- Die spontan auftretende Hyperthyreose in bestimmten Krisenzeiten wie Pubertät, Eheschließung, Schwangerschaft und Klimakterium.
- Die iatrogene Hyperthyreose bei plötzlichem Jodeinbruch (z. B. nach Gallenblasen- und Nierendarstellungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln).

Eine Hyperthyreose kann ähnlich wie beim Diabetes auch durch psychische Traumen ausgelöst werden (Schreck-basedow oder Schreckdiabetes). Belegte Fälle sind gering. Ich selbst habe die Entwicklung schwerer Basedow-Krisen nach Schreckerlebnissen beobachtet. Die Zusammenhänge sind jedoch schwer zu klären. Es wäre denkbar, daß analog zu einer iatrogen ausgelösten Hyperthyreose auch hier bereits latente Überfunktionen vorliegen, die aufgrund psychischer Traumen entgleisen und dadurch klinisch

relevant werden. Pathogenetisch scheinen bei solchen Hyperthyreosen innige Zusammenhänge zwischen dem vegetativen Nervensystem, der Psyche und der Endokrinologie speziell eines solchen Organes zu bestehen. Bei der jodinduzierten Hyperthyreose handelt es sich meist auch um latente Formen, die bei Überangebot von Jod dekomensieren. In Jodmangelgebieten sind andere pathogenetische Mechanismen bekannt. Durch Jodmangel bedingt kann sich eine lokale Schilddrüsenhyperplasie entwickeln, die bei Jodangebot plötzlich „wild werden“ kann, d.h. es entsteht ein heißer Knoten, der intensiv angebotenes Jod rafft (autonomes Adenom).

Diese Hyperthyreose kann auch in Form von disseminierten Mikroadenomen auftreten.

Schließlich kann auch die durch Viren hervorgerufene Thyreoiditis eine Phase der Hyperthyreose entwickeln.

m. f.:

Ist die Hyperthyreose labormäßig erfassbar?

Prof. Pfeiffer:

Das vermehrte Auftreten von T₄ und T₃ ist heute meßbar. Ebenso meßbar ist der Bindungsgradient (die Schilddrüsenhormone werden durch Bindung an Eiweißkörper transportiert).

Diese 3 Parameter geben einen exakten Einblick in die pathophysiologischen Mechanismen der Schilddrüse. So gibt es bei der spontan auftretenden Hyperthyreose eine T₄-T₃ Form, wenn T₄ und T₃ vermehrt vorkommen bzw. eine T₃-Form, wenn T₃ isoliert vermehrt auftritt. Die T₃-Überfunktion wird gerne übersehen. Sie wurde in den letzten Jahren in steigendem Umfang beobachtet. Möglicherweise kommt sie durch eine vermehrte Konversion von T₄ zu T₃ zustande.

Der Nachweis eines übergeordneten Faktors, der die Schilddrüsenhormonproduktion anregt, ist für das Verständnis des Schilddrüsenstoffwechsels von großer Bedeutung. Man glaubte zunächst, daß TSH dieser Faktor sei.

Seit einigen Jahren vertritt man jedoch die Ansicht, daß bei der typischen Basedow-Hyperthyreose ein pathologisches Immunglobulin auftritt, das die Schilddrüse bis zur Überfunktion hin stimuliert (TSI = Thyreoidea stimulierendes Immunglobulin). Demnach ist die Basedow-Hyperthyreose in die Gruppe der Immunerkrankungen einzureihen. Das TSH selber ist bei der Hyperthyreose durch die erhöhten Schilddrüsenhormonspiegel supprimiert und läßt sich auch durch das TRH (Thyreotropin releasing hormone) nicht stimulieren.

m. f.:

Man spricht heute von „immunogenen“ Hyperthyreosen. Welche Rolle spielen die Schilddrüsen-stimulierenden Immunglobuline im Schilddrüsenstoffwechsel?

Prof. Pfeiffer:

Prof. Paul BASTENIE aus Brüssel fand als erster lymphozytäre Infiltrationen im Schilddrüsenewebe biopsierter Schilddrüsen. Er beschrieb eine durch Antikörper bedingte Schilddrüsenunterfunktion. Der Prototyp dieser Antikörper findet sich bei der HASHIMOTO-Thyreoiditis. Die Immunthyreoiditis wird generell leicht erkannt. Sie kann durchaus auch mit Autoantikörpern zu tun haben, ohne daß man Autoantikörper gegen verschiedene Schilddrüsenantigene entdeckt.

Wir haben bei zahlreichen Schilddrüsenüberfunktionen vom Typ des Morbus Basedow biopsiert und fanden die klassische Hyperplasie mit der ent-

sprechenden Epitheldarstellung, den Kolloidanreicherungen usw. und dazwischen Inseln von lymphozytären Infiltrationen. Bis heute wissen wir noch nicht, ob diese lymphozytären Ansammlungen durch TSI hervorgerufen werden oder ob sie mit zu den Funktionsänderungen der Schilddrüse gehören. Diese Befunde sind jeweils mit hohen Antikörpertitern verbunden. Darüber wird noch gearbeitet.

m. f.:

Wie kommt es zu dem gehäuften Auftreten von Strumen in Gebirgsgebieten?

Prof. Pfeiffer:

Die Schilddrüse ist eines der Organe, das unsere Wanderung in der Evolution aus dem Meer heraus aufs Festland belegt. Sie ist eine Art von Jodfangeinrichtung, womit sie selektiv Jod in einem Umfang zu speichern vermag, daß die Jodanreicherung auch in jodarmen Gegenden garantiert ist. Die ersten Gebiete, die bei dem Auftauchen der Landmasse aus dem Meer jodfrei wurden, sind die Berge, weil sie nicht mehr dauernd von jodhaltigem Wasser umspült werden. Daraus erklärt sich, warum alle Gebirge der Erde Jodmangelgebiete sind, bzw., daß es in allen Gebirgsgebieten der Erde zu Jodmangelzuständen bzw. zu Jodmangelkröpfen kommen kann.

m. f.:

Wo gibt es heute noch Jodmangelgebiete bzw. wie sieht die Sanierung aus?

Prof. Pfeiffer:

In der BRD gibt es noch Jodmangel bis hinauf auf die Höhe von Kassel. Um das gehäufte Vorkommen von autonomen Adenomen wirksam zu beeinflussen, empfiehlt die Sektion

Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie eine gesetzliche Jodprophylaxe mit jodiertem Kochsalz. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung hat sich dieser Empfehlung angeschlossen, ebenso wie der Bundesgesundheitsrat. Eine Änderung der derzeit gültigen Diätverordnung ist in Vorbereitung. Die zu erwartende passagere Zunahme von Hyperthyreosen wird mit einkalkuliert.

m. f.:

Wie hoch ist der Prozentsatz an Kröpfen?

Prof. Pfeiffer:

Aufgrund einer generellen Bestimmung der Schilddrüsenhormone bei Ärzten, die sich in den Ärztesammlungen freiwillig einer Blutentnahme unterzogen, neige ich zu der Ansicht, daß die Schilddrüsenhormonspiegel bei etwa 3% der sog. „normalen Bevölkerung“ unter der Norm liegen. Der Prozentsatz an Kröpfen ist regional verschieden. Die Häufigkeit der Jodmangelstruma liegt in Süddeutschland zwischen 20 und 30%.

m. f.:

In den Nachkriegsjahren kam es zu einer ausgesprochenen Kropfwelle mit hyperthyreotem Charakter. Nach den Hungerjahren vermutete man als Auslöser Vitamin-A-Mangel. Aufgrund welcher Umstände kam es nach Ihrer Meinung zu diesen Hyperthyreosen?

Prof. Pfeiffer:

Wenn die Menschen unterernährt sind oder sogar echt hungern wie in den Nachkriegsjahren mit durchschnittlich 700 Kal./Tg., antwortet der Organis-

mus mit Einsparungsmaßnahmen, u. a. auch mit einer pathologischen anatomisch nachweisbaren Schrumpfung des Schilddrüsengewebes. Der Anatom STIEVE beschreibt diese Veränderungen in einer Publikation, wobei er Autopsiematerial von KZ-Insassen verwendete. Wir kennen das Krankheitsbild beim Menschen unter dem Begriff der Anorexia nervosa. Gleichzeitig mit der Gewebsschrumpfung kommt es zu einer extremen Reaktion der Schilddrüsenaktivität, um den gesamten basalen Stoffwechsel nach unten zu drücken und zu schützen. Durch diese Einstellung des Organismus auf die Krisensituation und die Reduktion der Verbrennungsvorgänge überlebten ein Großteil der Unterernährten. Mit der Währungsreform bzw. der Normalisierung der Lebensverhältnisse kamen auch die Kalorien wieder. Im Rahmen der Stoffwechselreaktivierung entwickelten sich klinisch relevante Hyperthyreosen aus bisher latenten Überfunktionen oder als Folge von jodhaltigen Nahrungs- und Gebrauchsmitteln. Möglicherweise hat auch der Vitamin A-Mangel eine Rolle gespielt. Hinweise zu dieser Annahme geben die gehäufte Zahl von Fällen mit Nachtblindheit.

m. f.:

Welche Therapiemaßnahmen empfehlen Sie bei der Behandlung der Hyperthyreose?

Prof. Pfeiffer:

Zur Behandlung stehen uns drei Möglichkeiten zur Verfügung: Initial Thyreostatika, als Alternative Operation und Radiojod.

Grundsätzlich sollte man zuerst mit Thyreostatika behandeln. Nach Errei-

chen eines Ruhezustands wird der Patient $1/4$ – $1/2$ jährlich einbestellt, Gewicht und Puls kontrolliert bzw. hormonell versorgt. In der Ruhephase wird man entscheiden, ob weitere Maßnahmen wie Operation oder Radiojod noch notwendig sind.

Bei jüngeren Menschen würde ich immer eine Operation vorziehen, da diese nur einen geringfügigen einseitigen Eingriff darstellt und die Patienten nachher keine ständige Kontrolle benötigen. Evtl. muß man substituieren.

Patienten, die kreislaufgefährdet oder über 50 Jahre alt sind, werden in der Regel 3x im Abstand von 4–5 Monaten mit Radiojod behandelt.

Bei allen 3 Verfahren muß man mit Schilddrüsenunterfunktionen rechnen in Höhe von 5–7%. Ein weiterer Nachteil sind die regelmäßigen Leukozytenzählungen, um evtl. Schäden am Knochenmark zu kontrollieren.

Bei Hyperthyreosen mit endokriner Ophthalmie ist der postoperative Abfall der Schilddrüsenhormonspiegel mit einer extremen Erhöhung des Exophthalmus producing factor (EPF) verbunden. Mit hohen Jodgaben fängt man in der Regel diese kritische Situation ab. Man muß u.U. noch sehr lange mit Schilddrüsenhormonen substituieren, um den EPF herunterzudrücken.

Natürlich wird das anatomische Substrat bei der Therapiewahl immer eine Rolle spielen, d. h., einen Knotenkropf operiert man leichter als eine diffuse Struma.

m. f.:

Verordnen Sie auch diätetische Maßnahmen, besonders im Hinblick auf die Rezidiventwicklung?

Prof. Pfeiffer:

Nein!

m. f.:

Unter welchen Umständen kommt es zu einer thyreotoxischen Krise? Welches sind die ersten Anzeichen einer Krise? Ist die Krise ein klinischer Notfall? Wie sehen die Sofortmaßnahmen aus?

Prof. Pfeiffer:

Die thyreotoxische Krise ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die unbedingt stationär behandelt werden muß. Wenn man keine erfahrenen Endokrinologen zur Hand hat, sollte man diese zum Konzil hinzuziehen. Auslösende Faktoren sind bereits besprochen worden. Erwähnenswert ist eine nicht fachgerecht durchgeführte Jodtherapie, mit der man einen Morbus Basedow in eine Krise verwandeln kann.

Bei Patienten, die unter 50 Jahre alt sind, zeigt sich das klassische Bild des Morbus Basedow mit Exophthalmus, fliegender Hitze, Tremor der Hände, Tachykardien und profusen Schweißausbrüchen. Sie nehmen extrem an Gewicht ab, und ihre Sprache wirkt inkohärent. Patienten, die über 50 Jahre alt sind, zeigen diese Symptomatik nicht. Sie entwickeln jedoch eine frühzeitige Schädigung des Reizleitungssystems und u.U. eine bis jetzt nicht zu klärende absolute Arrhythmie. Auch diese Symptomatik kann unmittelbar in die Krise übergehen. Der Tod erfolgt durch Kreislaufzusammenbruch.

Die Behandlung besteht aus Endojodin i.v., Gaben von Thyreostatika, Betablockern und Kortison. Der Patient gehört ca. 4–5 Tage in eine Intensivstation unter Monitorkontrolle. Leitsymptom ist die Pulsfrequenz. Wenn die Frequenz unter 100 kommt, kann der Patient verlegt werden.

In schweren Fällen müssen die stark erhöhten Schilddrüsenhormone durch Hämoperfusion mit Aktivkohle aus dem Blut herausgefiltert werden.

Antithyreoidale Medikamente

- ohne Struma
- kleine diffuse Struma ohne mechanische Symptome
- Gravidität
- Kinder
- schwere Formen und zur Vorbereitung der Operation oder Radiojodbehandlung (bei letzterer auch Intervalltherapie)
- Jodkontamination

Operation

- große noduläre Struma
- Struma mit mechanischen Symptomen
- Struma mit kalten Bezirken im Szintigramm
- Gravidität
- Rezidive nach antithyreoidaler Therapie (Kinder)

Radiojod

- Alter > 40 Jahre
- ohne Struma
- mittelgroße diffuse Struma
- Rezidive nach antithyreoidaler oder operativer Therapie
- Kontraindikationen gegen Operation
- ausgeprägte Allergie gegen antithyreoidale Medikamente

Tab. 2: Bevorzugte Indikationen für die einzelnen Therapieformen bei diffuser Hyperthyreose. (Nach EMRICH, D. et al.: Dtsch. med. Wschr. 102 [1977] 1261).

Substanzen	Initialdosis mg	Erhaltungsdosis mg
Methimazol [†]	40 – 120	5 – 15
Carbimazol	40 – 60	5 – 15
Propylthiouracil	350 – 600	50 – 100
Perchlorat	800 – 1500	–

[†] Methimazol ist das einzige parenteral anwendbare Medikament (s. auch Tab. 8)

Tab. 3: Antithyreoidale Medikamente und ihre gebräuchliche Dosierung in der Langzeittherapie.

stichprobenartig durchgeführten Nachuntersuchung von 73 der 316 Patienten überprüft werden (Tab. 5). Bei 8,3 % der Patienten bestand eine rezidivierende oder persistierende Hyperthyreose. Die Rate der manifesten Hypothyreosen lag bei 8,3 %, während eine präklinische Hypothyreose – anhand der erhöhten TSH-Sekretion nachgewiesen – bei weiteren 20,4 % der Patienten vorlag.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese Untersuchungen bei insgesamt 46 Patienten während einer laufenden Schilddrüsenhormon-Behandlung (z.T. als unreflektierte „Strumarezidivprophylaxe“) durchgeführt wurden, so daß in unbehandeltem Zustand vermutlich einige der 33 hier als euthyreot eingeordneten Patienten einen Schilddrüsenhormonmangel haben dürften. Zusätzlich war bei insgesamt 16 Patienten wegen vollständiger oder fast vollständiger Suppression der TSH-Sekretion unter Schilddrüsenhormon-Behandlung die Frage nach der Euthyreose nicht sicher zu beantworten. Bei diesen Patienten ist zweifelhaft, ob sie Schilddrüsenhormone brauchen.

Radiojodbehandlung

Die Radiojodbehandlung wird seit 1965 in der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München mit einer Dosis von 600 rad durchgeführt. Die Patienten mit einer klinisch relevanten Hyperthyreose werden ebenso wie vor der Operation medikamentös bis zur Euthyreose vorbehandelt. Die Indikationen zur Radiojodtherapie sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Die Ergebnisse der Behandlung wurden stichprobenartig an 78 Patienten 6 Monate bis 10 Jahre nach der Radiojodbehandlung überprüft. Es zeigte sich, daß 21,8 % der Patienten noch eine manifeste Schilddrüsen-Überfunktion mit erhöhten Thyroxin- und/oder Trijodthyronin-Spiegeln hatten. Bei zusätzlichen 19 % der Patienten fand sich eine persistierende Suppression der TSH-Sekretion ohne erhöhte Schilddrüsenhormon-Spiegel, so daß bei insgesamt 40,8 % der Patienten die Schilddrüsen-Überfunktion nicht sicher beseitigt war.

Bei 5,1 % fand sich eine klinisch mani-

Art der Komplikation	Autonome Adenome %	Morbus Basedow %	Hyperthyreote Knotenstruma %
Rekurrensparese passager	3,6	6,1	4,1
Rekurrensparese permanent	0,6	1,4	0
Tetanie permanent	0	0,7	0
Tracheotomie	0	0,7	0
Re-Eingriff	0,3	2,7	0,6

Anm. d. Red.:
Die lokalen Nebenwirkungen sind nicht vollständig und zum Teil Eingriffe.

Tab. 4: Lokale Komplikationen bei der Operation von Patienten mit autonomen Adenomen (N = 309), Patienten mit einer Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow (N = 147) und Patienten mit einer hyperthyreoten Knotenstruma (N = 169); in Prozent der jeweiligen Gesamtzahl.

Hormonelle Behandlung der Patienten vor der Operation	Patienten	Rezidiv- oder Resthyperthyreose	Euthyreose	Hypothyreose manifest (T ₄ -Mangel)	Hypothyreose präklinisch (TSH erhöht)
keine Schilddrüsenhormone	15	3	6	2	4
Schilddrüsenhormone	46	3	33	2	8
Schilddrüsenhormone und Antioyulantien	12	—	7	2	3
insgesamt	73	6	46	6	15
Prozentuale Verteilung		8,3 %	63 %	8,3 %	20,4 %

Tab. 5: Funktionelle Ergebnisse der operativen Therapie der Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow.

festen Hypothyreose, bei weiteren 15,4 % sprachen erhöhte TSH-Spiegel für eine präklinische Hypothyreose. Nach Beurteilung der peripheren Schilddrüsenhormon-Spiegel erschei-

nen etwa 73,1 % der Patienten euthyreot. Legt man dagegen die normale Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion mit entsprechendem Hormonspiegel als diagnostisches Kriterium

zugrunde, so verringert sich dieser Anteil der euthyreoten Patienten auf etwa 27 %.

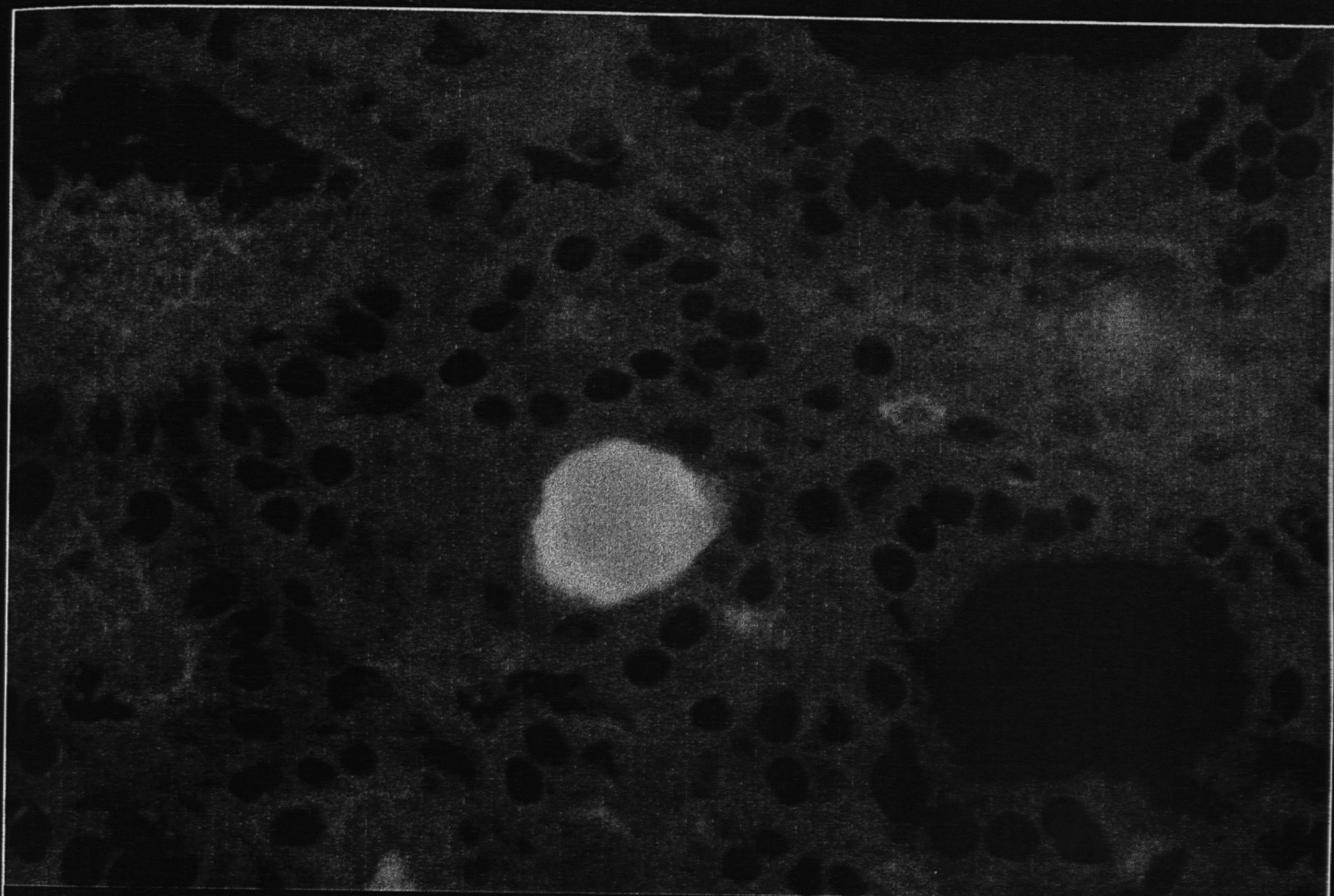


Abb. 9a: Positiver Nachweis von Thyreoglobulin-Antikörpern.

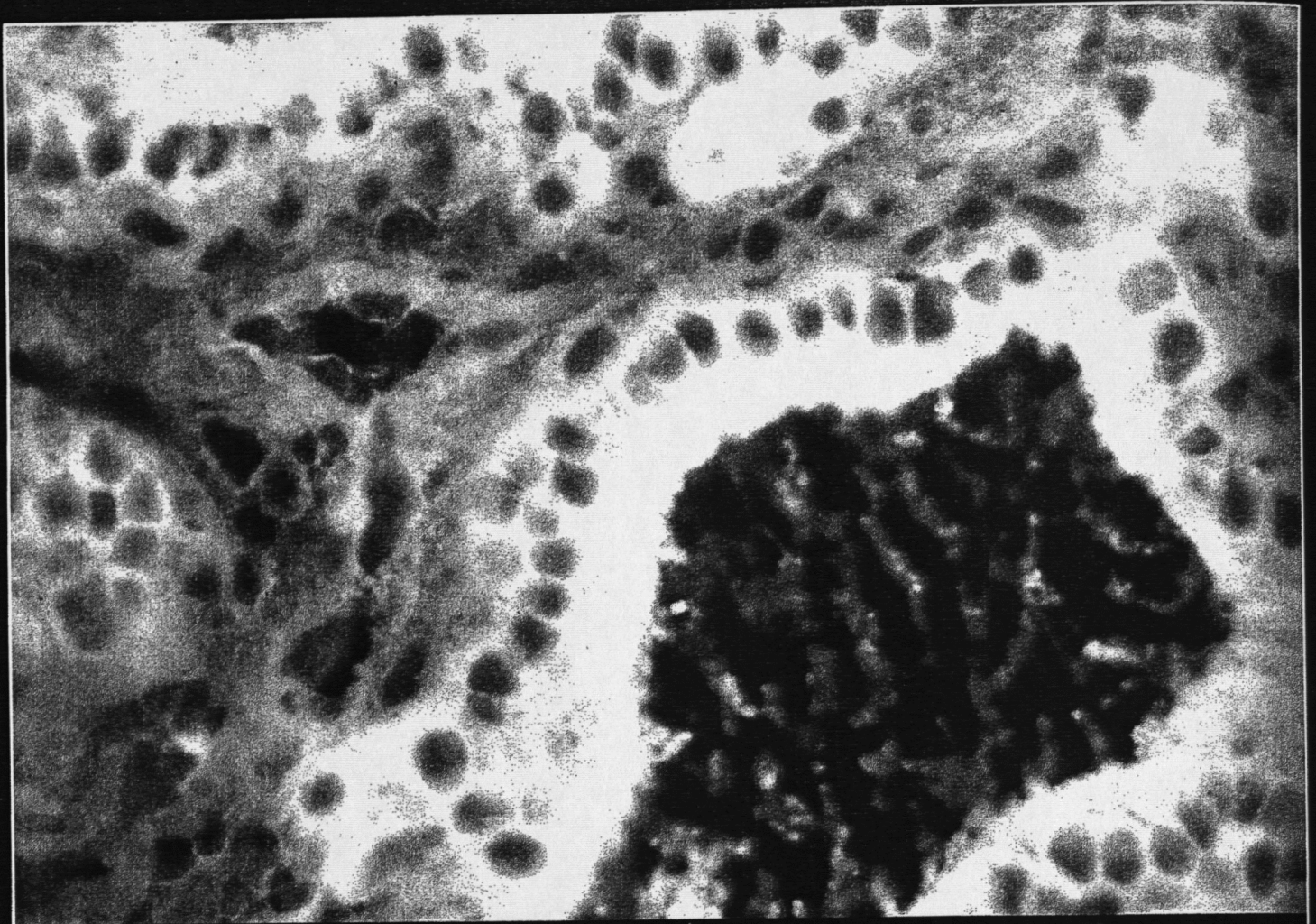


Abb. 9b: Positiver Nachweis von mikrosomalen Antikörpern.

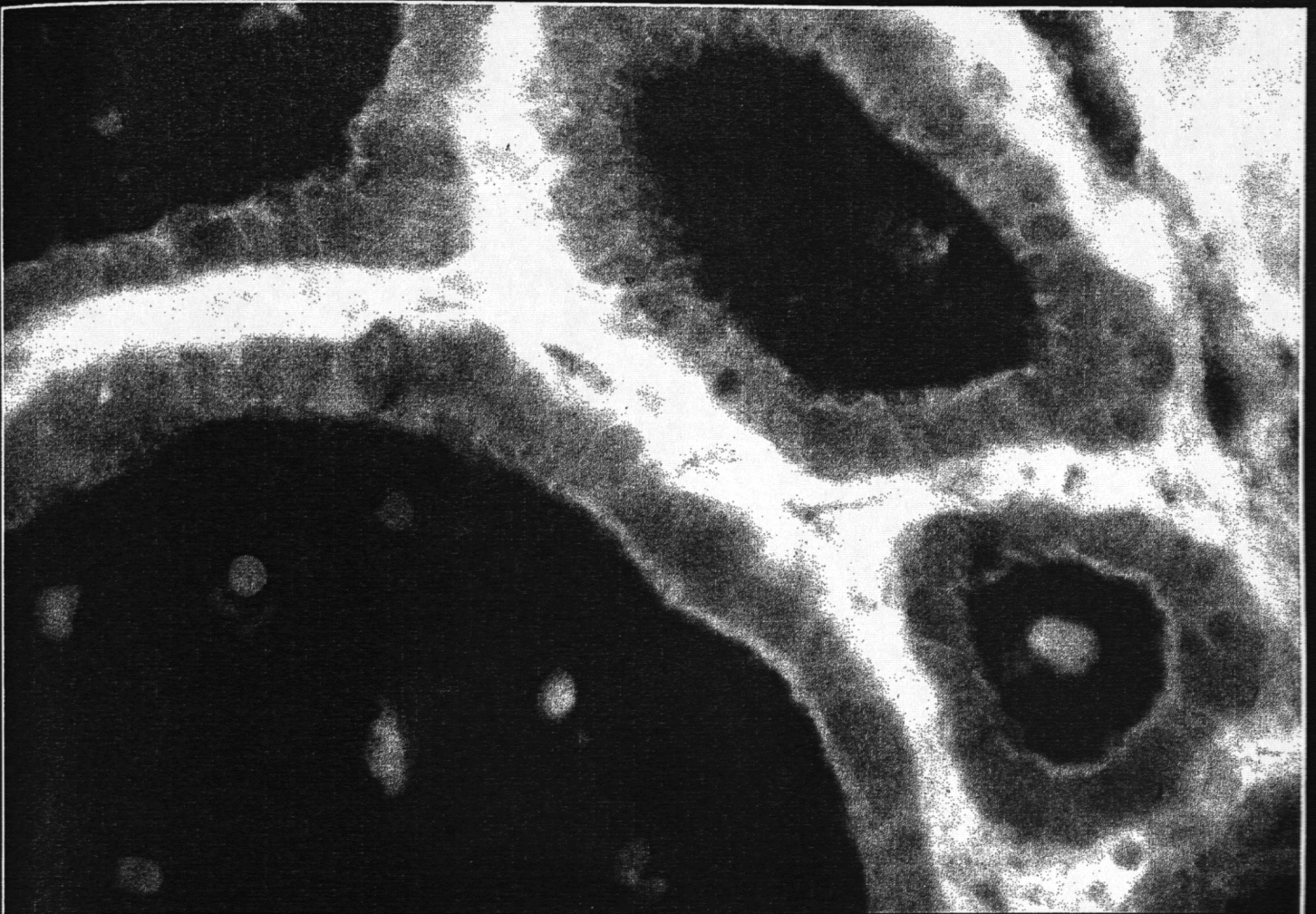


Abb. 9c: Negativ-Kontrolle.

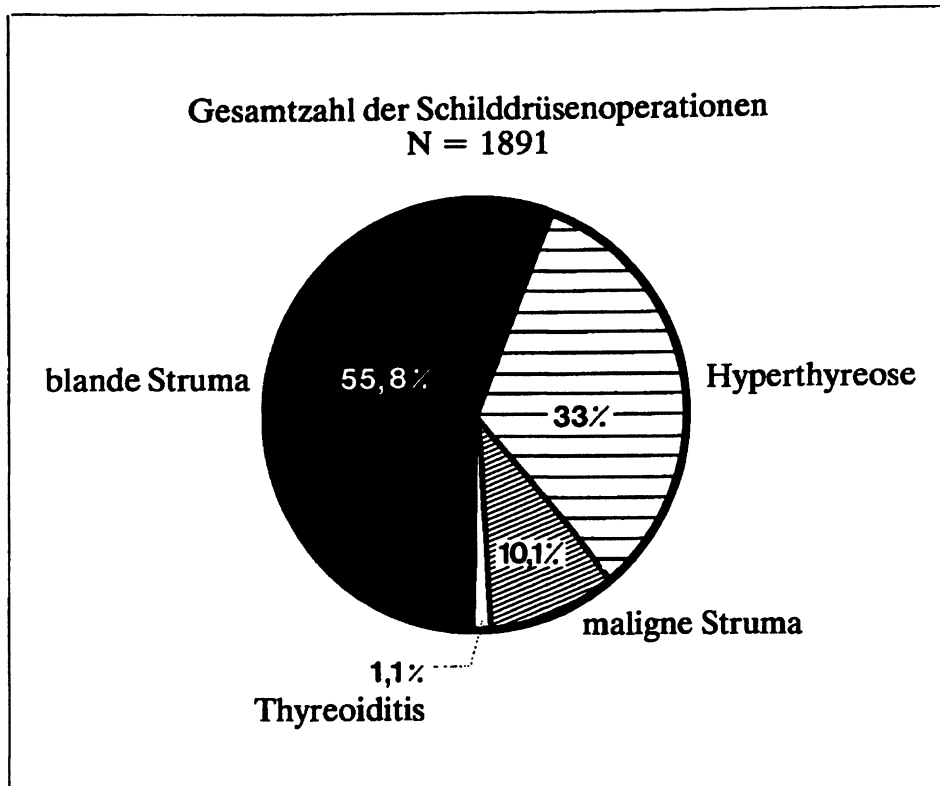


Abb. 15: Verteilung der verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen auf 1891 Schilddrüsen-Operationen, die zwischen 1960 und 1976 in der Chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführt wurden.

Vergleich der Ergebnisse der Radiojodbehandlung und der Strumaresektion

In den beiden verglichenen Patientengruppen ist die Hypothyreoserate nach Radiojodbehandlung etwas niedriger, besonders wenn man berücksichtigt, daß unter den postoperativ mit Schilddrüsenhormonen behandelten Patienten eine Dunkelziffer von hypothyreoten Kranken zu vermuten ist.

Die Substitutionsbedürftigkeit wurde jedoch von den Chirurgen und Internisten bewußt in Kauf genommen. Dem steht gegenüber, daß die Beseitigung der Schilddrüsen-Überfunktion durch eine operative Behandlung häufiger gelingt als mit der Radiojodtherapie.

Der Anteil der Patienten mit persistierender Suppression der TSH-Sekretion ist dementsprechend postoperativ geringer als nach Radiojodbehandlung. Die Hyperthyreoserate –

echte Rezidive und persistierende Hyperthyreose konnten nicht sicher unterschieden werden – ist postoperativ deutlich geringer (8,3 %) als nach der Radiojodtherapie (21,8 %).

Der endokrine Exophthalmus ist keine Kontraindikation zur Strumaresektion bzw. zur Radiojodbehandlung, wenn diese Therapiemaßnahmen aufgrund der genannten Kriterien indiziert sind. Die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie hält zur Behandlung des endokrinen Exophthalmus „die Beseitigung der Hyperthyreose unter strikter Vermeidung einer Hypothyreose“ für indiziert. „... Sie ist die wichtigste Voraussetzung zur Verbesserung der endokrinen Exophthalmopathie“. Verlaufsbeobachtungen des endokrinen Exophthalmus bei 102 Patienten haben gezeigt, daß sich die typischen Augensymptome bei der Hälfte der Erkrankten während der Hyperthyreosebehandlung besserten und

keiner gezielten Therapie bedurften. Diese Besserung war unabhängig von der Art der gewählten Hyperthyreose-Therapie (Tab. 2).

Bei 50 % der Patienten wurde wegen progredienter Augenveränderungen – Fremdkörpergefühl mit ausgeprägter Lichtscheu
– Protrusio bulbi
– Motilitätsstörungen der Bulbi: Doppeltsehen

eine gezielte Behandlung des endokrinen Exophthalmus mit Glukokortikoiden und/oder retrobulbärer Strahlenbehandlung notwendig.

Unter dieser Behandlung besserten sich in der Mehrzahl der Fälle zunächst die entzündlichen Begleiterscheinungen im peribulbären Gewebe, die Konjunktivitis mit Lichtscheu und die Lidödeme. Ein eindeutiger Rückgang der Protrusio bulbi war nur selten zu erzielen. Die Rückbildung der Motilitätsstörungen war bei 12 von 51 Patienten (Tab. 6) unbefriedigend.

Wir stehen daher auf dem Standpunkt, daß eine gezielte Behandlung des endokrinen Exophthalmus bereits dann einsetzen sollte, wenn der Patient über ein inkonstantes Auftreten von Doppeltsehen klagt, das sich charakteristischerweise morgens nach dem Aufwachen einstellt.

Die Behandlung autonomer Adenome

- Ein dekompensiertes autonomes Adenom muß immer behandelt werden, auch wenn z. Zt. der Diagnosestellung gerade keine Hyperthyreose vorliegt.
- Ein kompensiertes autonomes Adenom sollte prophylaktisch behandelt werden.

Sehr selten wird bei autonomen Adenomen eine Struma maligna beobachtet. Die Richtlinien der Therapie sind in Tab. 7 zusammengefaßt. Die medikamentöse antithyreoidale Behandlung als Langzeittherapie ist bei autonomen Adenomen nicht sinnvoll, da diese praktisch keine dem Morbus Basedow vergleichbare Tendenz zu Spontanremissionen aufweisen. Die Vorbehandlung bis zur Euthyreose, i. a. 2–3 Wochen, ist jedoch Voraussetzung für die Operation.

Operative Behandlung

Die Indikationen zur operativen Behandlung der autonomen Adenome sind in Tab. 7 zusammengefaßt.

Bei autonomen Adenomen gilt, daß bei gleichzeitig vorhandenen kalten Knoten und multilokulären Autonomien eine subtotale Resektion durchgeführt werden muß. Nur bei solitären Adenomen ist eine funktionsgerechte Exstirpation, d.h. eine Enukleation indiziert. Bei insgesamt 309 Patienten mit autonomen Adenomen kam in 45,6 % der Fälle eine subtotale einseitige Resektion, in 34,2 % eine subtotale beidseitige Resektion, in 14,5 % die Exstirpation zur Anwendung; in 5,7 % der Fälle andere Verfahren der Strumaresektion. Die Komplikationen bei dieser Patientengruppe sind in Tab. 4 zusammengefaßt. Die funktionellen Ergebnisse dieser Operationen wurden bei einer stichprobenartigen Untersuchung von 40 Patienten überprüft:

- Keiner der Patienten hatte eine persistierende Hyperthyreose
- Keiner der Patienten hatte eine manifeste Hypothyreose.
- 5 Patienten zeigten eine erhöhte Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion, ein Indikator für eine präklinische Hypothyreose.

Radiojodbehandlung

Die Indikationen zur Radiojodbehandlung sind in Tab. 7 aufgeführt. Sie wird möglichst einzeitig mit einer Dosis von 30000 rad durchgeführt. Bei kompensierten autonomen Adenomen wird zur Schonung des paranodulären Gewebes die endogene TSH-Sekretion durch Schilddrüsenhormongaben supprimiert. Damit gelingt die selektive Ausschaltung des autonomen Gewebes.

Die Nachuntersuchung der 185 von insgesamt 338 Patienten, die in der Zeit von 1964 bis 1975 wegen eines autonomen Adenoms mit Radiojod in der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München behandelt wurden, zeigte, daß das autonome Adenom bei 98 % der Patienten erfolgreich im Verlauf von etwa 5 Monaten ausgeschaltet werden konnte.

Dabei bestand kein Unterschied zwischen dekompensierten und kompensierten autonomen Adenomen.

Persistierende Motilitätsstörungen	Patienten 12 von 51
• nach Glukokortikoid-Stoßtherapie	2 von 12
• nach Strahlentherapie	2 von 11
• nach kombinierter Glukokortikoid- und Strahlentherapie	10 von 28

Tab. 6: Persistenz der Motilitätsstörungen der Bulbi nach Behandlung der endokrinen Ophthalmopathie.

Prinzip:	Ausschaltung!
<ul style="list-style-type: none"> • Operative Entfernung, falls keine Kontraindikationen • Radiojodresektion 	<ul style="list-style-type: none"> - Im generationsfähigen Alter - Bei gleichzeitigen kalten Knoten - Bei großen Strumen - Bei Operationskontraindikationen - Bei erhöhtem Operationsrisiko - Nach dem generationsfähigen Alter
Keine antithyreoidale medikamentöse Therapie außer zur Operationsvorbereitung, und bei schweren Hyperthyreosen vor einer Radiojodtherapie.	

Tab. 7: Bevorzugte Indikationen für die einzelnen Therapieformen bei autonomen Adenomen.

Aus PICKARDT, C. R.: Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 922.

Die Schilddrüsenfunktion, beurteilt an den peripheren Schilddrüsenhormonspiegeln und dem TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation, war bei 87 % der Patienten euthyreot. Bei vier Patienten gab die fehlende oder verminderte Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel im TRH-Test Hinweise auf eine unvollständige Ausschaltung der autonomen Adenome, bei zwei dieser Patienten bestand noch eine T₃-Grenzhyperthyreose. Bei 10,8 % der Patienten fand sich nach der Radiojodbehandlung eine erhöhte Stimulierbarkeit der

TSH-Sekretion. Zwei Drittel von diesen hatten normale Schilddrüsenhormonspiegel und erfüllten somit die Kriterien einer präklinischen Hypothyreose. Bei 5 Patienten fand sich eine manifeste Hypothyreose, das entspricht einer Hypothyreoserate von 2,7 %.

Bei der Fahndung nach den Ursachen für die Hypothyreose dieser Patienten (Tab. 8) zeigte sich, daß 1. durch Vermeidung von TSH-Tests kurz vor der Radiojodbehandlung und 2. durch eine ausreichende Suppression des pa-

Ursachen	Patienten n = 20
• TSH-Test kurz vor der ¹³¹ J-Therapie	5
• ungenügende Suppression bei kompensierten autonomen Adenomen	3
• sehr großes Adenom mit geringem paranodulärem Restgewebe	3
• Adenom in Rezidivstruma mit geringem paranodulärem Restgewebe	1
• mehrfache ¹³¹ J-Therapie	2
• Adenomgewicht überschätzt	1
• Ursache unbekannt	5

Tab. 8: Ursachen der Entstehung einer Hypothyreose nach Radiojodbehandlung eines autonomen Adenoms. (Aus HEINZE et al.: Nucl.-Med. XVI [1977] 224).

ranodulären Gewebes bei kompensierten autonomen Adenomen die Hypothyreose-Häufigkeit bei dieser Therapie weiter vermindert werden kann.

Schlußfolgerungen

Autonome Adenome, sofern sie eindeutig diagnostizierbar waren, zeigen sowohl nach Operation als auch nach Radiojodbehandlung gute Ergebnisse, wenn man die hormonanalytischen Befunde zugrundelegt. Die Hyperthyreose bzw. das Hyperthyreose-Risiko dieser Krankengruppe kann definitiv beseitigt werden. Bei beiden Behandlungsverfahren entspricht der therapeutisch induzierte Zustand dem nach operativer oder nuklearmedizinischer Behandlung der einfachen blanden Struma.

Aus diesem Grunde sollte im Prinzip nach der Therapie eines autonomen Adenoms eine lebenslange Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ein-

geleitet werden. Diese Behandlung ist im Sinne einer Struma-Rezidivprophylaxe in einem endemischen Jodmangelgebiet zu verstehen und sollte erst begonnen werden, wenn die supprimierten TSH-Spiegel wieder ansteigen, spätestens 2–3 Monate nach der Operation bzw. nach der nuklearmedizinisch (szintigraphisch) bewiesenen Ausschaltung des autonomen Adenoms. Dosis: 50 (-100) µg Thyroxin pro Tag.

Nach der Operation oder Radiojodbehandlung der Patienten mit einer Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow ist in einem vernünftigen zeitlichen Intervall von etwa 8 Wochen die Frage zu klären, ob die Hyperthyreose beseitigt ist:

> Bei persistierender Hyperthyreose ist eine antithyreoidale Intervallbehandlung und evtl. eine (zweite) Radiojodtherapie anzuschließen (Tab. 2).

> Bei persistierender Suppression der TSH-Sekretion ohne Schilddrüsen-

hormon-Überschuß im Serum ist eine antithyreoidale Medikation meist nicht erforderlich.

> Bei persistierender Suppression der TSH-Sekretion ohne peripheren Schilddrüsenhormonmangel ist eine Schilddrüsenhormonbehandlung nicht indiziert. In Abhängigkeit vom Alter des Patienten und den (in erster Linie kardiovaskulären) Begleiterkrankungen sind in diesen Fällen allerdings Kontrolluntersuchungen in 3–6monatigen Intervallen unbedingt erforderlich.

> Bei nachgewiesenem Schilddrüsenhormonmangel ist eine Schilddrüsenhormon-Substitution indiziert. Dabei ist zu beachten, daß auch bei solchen Patienten Rezidiv-Hyperthyreosen durchaus möglich sind, so daß die Frage nach einer zwingenden Substitutionsbedürftigkeit in regelmäßigen (6–12monatigen) Intervallen zu überprüfen ist.

> Sind die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel und die TSH-Spiegel nach Behandlung einer Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow normal, so ist die Verlaufsbeobachtung wegen der Rezidivgefährdung und wegen der Tendenz zur Späthyothyreose ebenfalls notwendig. Es erfolgt jedoch keine Schilddrüsenhormonbehandlung im Sinne der Rezidivprophylaxe wie nach Behandlung einer blanden Struma.

Die thyreotoxische Krise

Die thyreotoxische Krise ist die lebensbedrohliche Ausprägung der Schilddrüsen-Überfunktion, die sowohl bei autonomen Adenomen als auch bei der Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow vorkommen kann.

Sie kann ausgelöst werden durch

- zusätzliche interkurrente Erkrankungen
- extrathyreoidale Operationen
- Operation oder Radiojodbehandlung aufgrund einer Hyperthyreose (daher die Vorbehandlung!)

Besonders gefährdet sind Patienten mit möglicherweise unerkannter, weil

I Tachykardie meist $> 150/\text{min}$, Herzrhythmusstörungen, Hyperthermie, Adynamie, Übelkeit und Brechreiz, Dehydration, verstärkter Tremor, Unruhe, Hyperkinesie, evtl. stark erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentration, evtl. Delta-Wellen im EEG.

II Symptome des Stadiums I + Bewußtseinsstörungen. Stupor, Somnolenz, psychotische Zeichen, örtliche und zeitliche Desorientiertheit.

III Symptome des Stadiums I + Koma.

Aus EMRICH, D., et al.: Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 1261.

oligosymptomatischer Hyperthyreose, die aus diagnostischer oder therapeutischer Indikation größere Mengen Jod bekommen.

Ist bei bekanntem Hyperthyreose-Risiko eines Euthyreoten eine Kontrastmitteldiagnostik notwendig, so empfiehlt sich zur Prävention der absehbaren Verschlechterung die „Schutzmedikation“ mit z. B. Thiamazol zur Hemmung der Jodorganifizierung. Dosierung: bis zu 120 mg vor und einige Tage nach der Kontrastmitteluntersuchung. Untersuchungen mit nicht-nierengängigen Kontrastmitteln sollten vermieden werden.

Tab. 9: Stadieneinteilung der thyreotoxischen Krise (nach HERRMANN).
Ein Alter über 50 Jahre verschlechtert die Prognose in jedem Stadium. Daher weitere Untergliederung erforderlich:
Stadium I, II und III a = Patient < 50 Jahre, b = Patient > 50 Jahre.

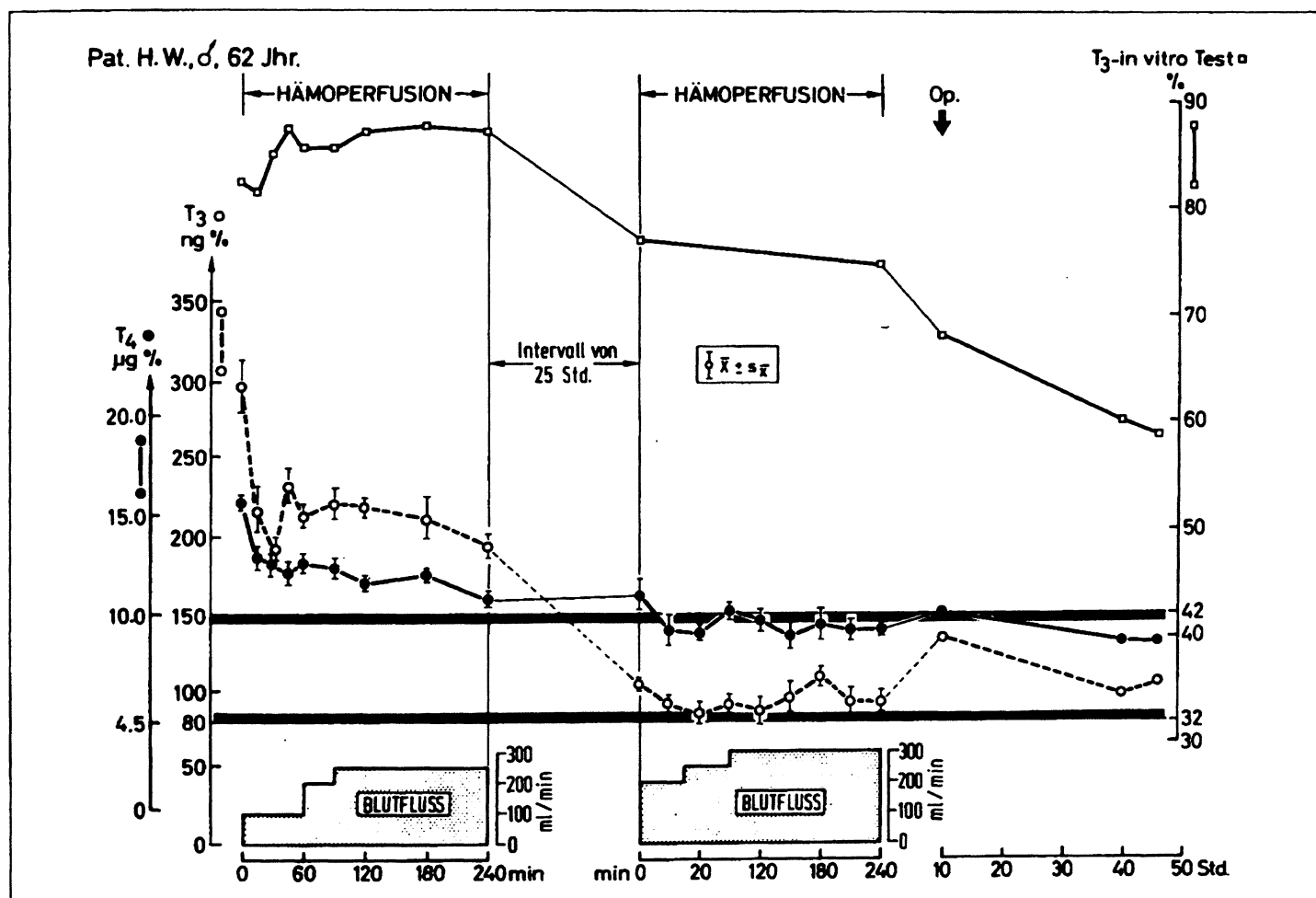


Abb. 16: Verlauf der Schilddrüsenhormon-Spiegel und des T₃-in-vitro-Tests bei einem Patienten mit thyreotoxischer (jodinduzierter) Krise während zweimaliger Charcoalhämoperfusion und nach der Strumaresektion.

Indikation zur Operation war ein Thrombozytenabfall und ein unzureichendes Ansprechen auf die konservative Therapie. Aus SEGERER, W., GRÜSCHEL, G., HABERMANN, J., HORN, K.: Aktivkohle-Hämoperfusion in der Behandlung der thyreotoxischen Krise.

In: Demling, L., Bartels, O. (Hrsg.): Entgiftung mit Hämoperfusion. Arbeitstagung über Hämoperfusion, Erlangen, Mai 1976.

C. Bindernagel, Friedberg/Hessen, 1977, S.140.

Warnsymptome

Die Zunahme der muskulären Adynamie, die auch die Schluck- und Atemmuskulatur betrifft, und die verwachsene pseudobulbäre Sprache müssen bereits als Initialsymptome einer thyreotoxischen Krise gewertet werden, ebenso ein rascher Wechsel zwischen motorischer Unruhe und apathischem Verhalten der Patienten. Als objektivere Hilfsmethode zur Früherfassung der drohenden Krise dient das Elektroenzephalogramm, das bereits in der Präkrise als unspezifisches Symptom kontinuierliche und diskontinuierliche langsame Delta-Wellen zeigen kann.

Die ausgeprägte Symptomatik der thyreotoxischen Krise mit dem Versuch einer Stadieneinteilung ist in Tab. 9 zusammengefaßt.

Therapie der thyreotoxischen Krise

Die Richtlinien der Therapie finden sich in Tab. 10. Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie kann durch die erweiterten Notfallmaßnahmen (Tab. 10, III) der Schilddrüsenhormongehalt im Serum des Patienten akut gesenkt und eine Strumaresektion als Noteingriff durchgeführt werden (Abb. 16).

Anschrift der Verfasser:
Prof. Dr. med. P. C. Scriba
Direktor der Klinik für Innere Medizin
der Medizinischen Hochschule Lübeck
Prof. Dr. med. C. R. Pickardt
Prof. Dr. med. K. Horn
Medizinische Klinik Innenstadt
der Univ. München
(Direktor: Prof. Dr. med.
E. Buchborn)
Prof. Dr. med. F. Spelsberg
Priv. Doz. Dr. med. B. Günther
Chirurgische Klinik der
Univ. München
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Heberer)
Prof. Dr. med. H. G. Heinze
Direktor der Klinik für
Strahlenheilkunde und Nuklear-
medizin der Städt. Krankenanstalten
Karlsruhe
Dr. med. B. Leisner
Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Univ. München
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Lissner)

Die hier berichteten Ergebnisse wurden zum Teil anlässlich des Deutschen Chirurgen-Kongresses 1978 in München ausgestellt (Heberer, G. et al.: Langebeck's Arch. Chir. 347 [Kongreßbericht 1978] 698).

I Spezifische Maßnahmen

- Thyreostatika
 - Hormonsyntheseblockade: Intravenöse Dauerinfusion von Thiamazol (160–240 mg Favistan® pro Tag)
 - Hormonausschüttungsblockade durch
 - Jodid (intravenöse Dauerinfusion von etwa 3 Ampullen Endojodin® pro Tag)
 - Lithium bei Jodkontamination (etwa 1,5 g Lithiumchlorid pro Tag intravenös)
- Sympathikolytika
 - Reserpin (4 × 1 mg intramuskulär oder mehrfach 0,5 mg intravenös) oder α -Methyl-Dopa oder Guanethidin
 - β -Rezeptoren-Blocker (z. B. Visken® 0,1 mg/h intravenös oder Trasicor®)
- Glukokortikoide
Hydrocortison Hoechst® bis 300 mg täglich intravenös oder 100 mg Prednisolon-Hemisuccinat

II Additive Maßnahmen

- Hohe Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr
- Sedierung (Barbiturate, Phenothiazine, Benzodiazepine, lytischer Cocktail)
- Breitbandantibiotika
- Digitalisierung
- Künstliche Hibernation (Temperaturzelt, Eisblase)
- Intermittierende O₂-Beatmung
- Thromboembolie-Prophylaxe (Kumarine, Heparin?)

III Erweiterte Notfallmaßnahmen

- Charcoal-Hämoperfusion
- Plasmapherese (kontinuierlich oder intermittierend)
- Peritonealdialyse

Weiterführende Literatur

LABHART, A.:
Klinik der Inneren Sekretion. 3. Aufl.
Springer Berlin-Heidelberg-New York,
1978.

WILLIAMS, R. H.:
Textbook of Endocrinology. 5th edition.
W. B. Saunders Comp., Philadelphia-
London-Toronto.

VOLPÉ, R.:
The pathogenesis of Graves' disease: An
overview.
In: Clinics in Endocrinology and
Metabolism. vol. 7, 1978, 3.

RIBKA, A., MAYR, B., BÜLL, U.,
LEISNER, B., SCRIBA, P. C.:
Wertigkeit nuklearmedizinischer und endo-
krinologischer Methoden zur Klassifizierung
autonomer Schilddrüsen-Adenome.
Med. Klin. 74 (1979) 511.

Tab. 10: Therapieplan bei thyreotoxischer Krise.
Aus HERRMANN, J.: Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 166.