



Schwerpunkt medizin

Schilddrüsen-Krankheiten



**Die Originalienzeitschrift
aus dem Hause**

selecta
P321 3/164/1

Jahrgang 10 · 1987

P. C. SCRIBA

Differentialdiagnose und -therapie der euthyreoten Jodmangelstruma*

Klinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Lübeck

Zusammenfassung:

Die Bundesrepublik ist weiterhin als Ganzes ein endemisches Strumagebiet. Die Bevölkerung lebt in einem alimentären Jodmangel. Die Jodprophylaxe ist unbefriedigend. Die Diagnose der Jodmangel-bedingten Struma mit Euthyreose ist eine Ausschlußdiagnose, für die ein diagnostisches Procedere beschrieben wird. Operative Behandlung ist indiziert bei lokal-mechanischen Komplikationen und prophylaktisch-diagnostisch, d.h. zum sicheren Ausschluß einer Struma maligna. Die Radiojod-Therapie der „blanden“ Struma sollte bei älteren Patienten öfter eingesetzt werden. Die Aussichten der

Schilddrüsenhormon-Therapie sind bei jungen Patienten mit diffusen, noch nicht lange bestehenden Strumen am besten. Die Schilddrüsenhormon-Therapie sollte daher früh beginnen. Sie darf nicht abrupt beendet werden, sondern muß wie nach Strumaresektion von einer Rezidivprophylaxe entweder mit reduzierter Schilddrüsenhormon-Dosis oder mit Jodid-Tabletten gefolgt sein. Bei älteren Patienten bestehen Erfolgsaussichten der Schilddrüsenhormon-Therapie der Struma mit Euthyreose in weniger als der Hälfte der Fälle; das Risiko der Überdosierung von Schilddrüsenhormon ist erheblich.

Summary:

The Federal Republic of Germany remains an endemic area for goiter. The population lives in a state of pronounced alimentary iodine deficiency. Iodine prophylaxis is still unsatisfactory. The diagnosis of goiter with euthyroidism due to iodine deficiency is a diagnosis of elimination; the diagnostic procedure will be described. Operative treatment is indicated in local mechanical complications and prophylactically-diagnostically, i.e. to exclude with certainty a malignant goiter. Radioiodine therapy of non-toxic goiter should be em-

ployed more often in older patients. The outlook for thyroid hormone therapy is best in young patients with goiter of short standing. Therefore, thyroid hormone therapy should begin early. It must not be terminated abruptly but must be continued with reduced thyroid hormone doses or with iodine tablets, as is the case after goiter resection for relaps prophylaxis. In older patients the chance for success of thyroid hormone therapy of a non-toxic goiter is less than half; there is a risk for over-dosage of thyroid hormone.

Einleitung und Epidemiologie

Wie von einer Kommission der European Thyroid Association jüngst gezeigt (1), herrscht in der Mehrzahl der europäischen Länder nach wie vor ein alimentärer Jodmangel, so daß die Jodmangel-bedingte Struma vielerorts weiterhin endemisch ist. In Irland, Island, Großbritannien und Norwegen findet man wegen des höheren Jodgehalts der Milch (Desinfektionsmittel!) und wegen des Fischkonsums keine endemische Struma. Ebenfalls frei von endemischer Struma sind die Schweden und Finnen aufgrund sehr effektiver Programme zur Jodprophylaxe. Eine Zwischenstellung nehmen Bulgarien, die Niederlande, die Schweiz und die Tschechoslowakei ein, wo die früher in beträchtlichem Ausmaß vorkommende endemische Struma durch effektive Prophylaxe bekämpft wurde, was zu einer (fast) adäquaten alimentären Jodversorgung geführt hat. In Belgien und Dänemark (beides Länder

ohne Jodprophylaxe) bestehen ein grenzwertiger alimentärer Jodmangel und keine nachgewiesene endemische Struma.

Persistierende Endemiegebiete sind zwölf europäische Staaten (1); dazu gehören Länder mit obligatorischer, aber inadäquater Jodprophylaxe wie Österreich, Polen, Ungarn und Jugoslawien, in denen das von der WHO empfohlene Optimum der alimentären Jodzufuhr von 150 bis 300 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ nicht erreicht wird. Vor allem gehören hierzu auch die Länder, in denen es keine obligatorische Jodprophylaxe gibt; das sind neben der Bundesrepublik Deutschland die Deutsche Demokratische Republik, Griechenland, Italien, Portugal, Rumänien, Spanien und die Türkei. Die Strumaprävalenz ist in diesen Ländern zum Teil erschreckend hoch. Die alimentäre Jodaufnahme ist insuffizient, und regional besteht sogar vereinzelt noch ein Kretinismus-Risiko (Italien, Portugal, Spanien).

In der Bundesrepublik wurden kürzlich 1397 Erwachsene (2) und 2244 13jährige Schulkinder (3) mit der Methode der

* Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. ERNST FRIEDRICH PFEIFFER zum 65. Geburtstag gewidmet

sonographischen Volumetrie untersucht. Zum Vergleich standen 303 schwedische Erwachsene und 224 schwedische Schulkinder zur Verfügung. Die Methode der sonographischen Volumetrie hat einen mittleren Fehler von 16 % und ist für epidemiologische Zwecke, ebenso für die Beurteilung eines therapeutischen Verlaufs, ausreichend genau (2 bis 4). Sie zeigte, daß das Schilddrüsenvolumen bei den Erwachsenen im Mittel mit $21,4 \pm 15,6$ ml ($\bar{x} \pm SD$) in der Bundesrepublik mehr als doppelt so groß ist wie in Schweden ($10,1 \pm 4,9$ ml). Bei den Kindern findet sich dasselbe Verhältnis mit einem Mittelwert von $9,3 \pm 5,3$ ml in Deutschland bzw. $4,2 \pm 1,7$ ml in Schweden.

Nimmt man die obere Grenze des 95 %-Vertrauensbereiches für das Schilddrüsenvolumen in Schweden ($\bar{x} + 2 SD$) zum Maß, so sind im Norden der Bundesrepublik 30 % bis 40 % der Schilddrüsen vergrößert, in anderen Bereichen 60 % bis über 80 % (Abbildung 1). Überraschend waren die kleinen Schilddrüsenvolumina im Südwesten, z. B. in Ravensburg. Nachforschungen ergaben, daß bis vor kurzem und zum Teil auch heute noch in den Volksschulen dieser Region einmal wöchentlich eine Tablette mit 3 mg Kaliumjodid verteilt wird. Man kann nur hoffen, daß diese Maßnahme nicht irgendwelchen irrationalen Ängsten zum Opfer fällt.

Ein Schilddrüsenvolumen über 20 ml für Frauen und über 25 ml für Männer ist als vergrößert zu bezeichnen (99 %-Vertrauenswahrscheinlichkeit), und fast ein Drittel der Erwachsenen in der Bundesrepublik hat nach diesen Untersuchungen (2) eine vergrößerte Schilddrüse. Noch deutlicher wird das Problem, wenn man bedenkt, daß in Schweden nur 3,6 %, in der Bundesrepublik aber 16,0 % der Bevölkerung ein anomales Echomuster im Sonogramm der Schilddrüse aufweisen, und zwar überwiegend in der Form ein- oder mehrherdiger Veränderungen (2).

Es wird wirklich Zeit, daß man sich in der Bundesrepublik zu einer effektiveren Jodprophylaxe entschließt (5).

Diese Forderung ergibt sich aus dem Nachweis des persistierenden Jodmangels in der Bundesrepublik (2). So fanden sich (2) folgende Medianwerte für die Jodausscheidung in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin: deutsche Erwachsene = 62,6, schwedische Erwachsene = 141,4; deutsche Kinder = 34,1 und schwedische Kinder = 124 (Abbildung 2).

So alarmierend diese epidemiologischen Zahlen wirklich sind, so klar muß man fragen, welchen Krankheitswert die Schilddrüsenvergrößerung im Einzelfall hat. Auf die Häufigkeit abnormer Echomuster wurde bereits hingewiesen. In diesem Zusammenhang sei ferner an die ältere Beobachtung erinnert, daß auch schon bei Strumen der WHO-Grade Ib und II in 9 % bzw. 25 % röntgenologisch die Trachea um die Hälfte eingengt gefunden wurde (5). Nicht zu unterschätzen und gerade in Ulm durch die Arbeiten der Arbeitsgruppe von TELLER wohl bekannt, sind die funktionellen Auswirkungen des Jodmangels auf das Neugeborene (Verzögerung der Knochenkernreifung, verlangsamte EEG-Reifung [5]). Der vierte Gesichtspunkt ist die Häufigkeit der uni- oder multifokalen bzw. disseminierten Autonomie mit dem Risiko der durch Jod-

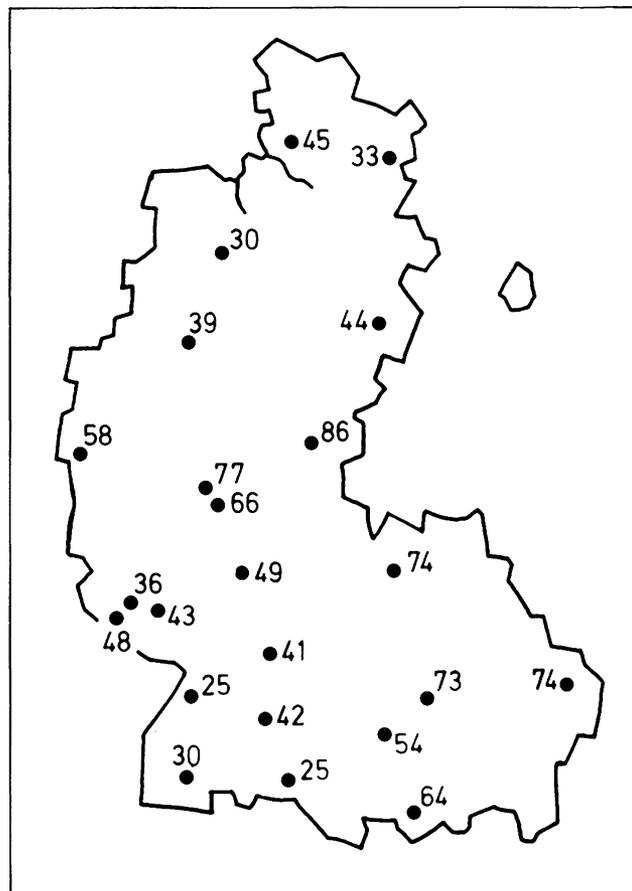


Abbildung 1: Prävalenz der vergrößerten Schilddrüse in der Bundesrepublik Deutschland bei 13jährigen Kindern ($n = 2224$, Angaben in %; aus GUTEKUNST et al.; 3)

exzeß hervorgerufenen Hyperthyreose besonders im höheren Lebensalter. Schließlich ist zu bedenken, daß die Struma maligna im Jodmangel-Gebiet zwar nicht unbedingt häufiger auftritt, sie kommt aber vermehrt in ihrer bösartigeren Form als anaplastisches oder auch follikuläres Karzinom vor (5). Diese Argumente werden hier angeführt, um die später empfohlene Konsequenz einer frühzeitigen Behandlung der Jodmangelstruma vorzubereiten.

Differentialdiagnose

Im Einzelfall ist die Diagnose der Jodmangel-bedingten Struma mit Euthyreose (früher blande Struma) eine Ausschlußdiagnose. Es geht zunächst darum, durch sorgfältige Palpation (mit von hinten um den Hals gelegten Fingern) Größe, Konsistenz und herdförmige Veränderungen in den Seitenlappen festzustellen, auf Schwirren zu achten, den Isthmus zu beurteilen und schließlich die Beweglichkeit des unteren Schilddrüsenpols beim Schlucken zu dokumentieren. Dabei ist der Begriff Knotenstruma nach wie vor palpatorisch definiert. Knoten werden jedoch wesentlich seltener getastet, als herdförmige Veränderungen im Sonogramm festgestellt werden.

Die Forderung, Strumapatienten großzügig zu sonogra-

phieren, findet ihre Begründung vor allem in der Möglichkeit, sonographisch gezielt, ja unter Sicht, eine Feinnadelpunktion durchzuführen, die dann eine zytologische Beurteilung erlaubt. Dieses Vorgehen hat sich heute weitgehend durchgesetzt, macht aber eine Schilddrüsen-Szintigraphie keineswegs überflüssig. Nur mit der Szintigraphie lassen sich gegebenenfalls auch unter Suppressionsbedingungen autonome Knoten bzw. eine disseminierte Autonomie nachweisen bzw. ausschließen. Es bleibt der klinischen Erfahrung des einzelnen Arztes überlassen zu entscheiden, wann er auf eine Szintigraphie verzichten kann. Bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen wird dies bei Strumen bis zur Größe WHO II häufig möglich sein.

Die Tabelle gibt den durch die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie erarbeiteten diagnostischen Rat wieder, wie man Ausschlußdiagnostik bei der Fragestellung Struma mit Euthyreose durchführen kann (6). Angesichts der enormen Häufigkeit der Schilddrüsenvergrößerung in der Bundesrepublik ist eine diagnostische Restunsicherheit unvermeidbar. Diese ist bei aufmerksamer Verlaufsbeobachtung des Einzelfalls jedoch akzeptabel.

Hat man die Diagnose der Struma mit Euthyreose gestellt, so sind heute Überlegungen zur Pathogenese zu verlangen (7). In der Regel wird dem niedergelassenen Arzt der direkte Nachweis des Jodmangels z. B. durch Bestimmung der Jodausscheidung im Urin nicht möglich sein. Man wird auch hier per exclusionem diagnostizieren, d. h. nachdem die Einnahme strumigener Substanzen, das Vorliegen einer immunogenen Schilddrüsenerkrankung oder seltenerer Ursachen [Akromegalie, TSH-produzierende Hypophysenadenom,

Enzymdefekte (Jodfehlverwertungen), Hormonresistenz] ausgeschlossen sind.

Behandlung der Struma mit Euthyreose

Zur Auswahl stehen Operation, Radiojod-Therapie und medikamentöse Behandlung.

Die Indikation zur *Strumaresektion* wird heute gestellt, wenn eine mechanische Indikation gegeben ist. Hierzu ist auch die vermehrte Atemarbeit bei funktionell wirksamer Trachealstenose zu rechnen (Bodyplethysmographie!). Noch häufiger dürfte aber die prophylaktisch-diagnostische Operationsindikation sein, die in denjenigen Fällen gestellt wird, in denen die Voruntersuchungen, insbesondere mit Feinnadel-Aspiration Malignität nicht eindeutig ausschlossen (8).

Viel zu wenig genutzt ist die Möglichkeit, die (Jodmangelbedingte) Struma mit Euthyreose mit *radioaktivem Jod* zu behandeln (9). Man erreicht durch diese Behandlung eine Verkleinerung von Halsumfang und szintigraphisch bestimmter Strumagröße sowie eine Besserung der mechanischen Beschwerden an 75 % bis 85 % der Patienten. Eine funktionelle Verschlechterung in Richtung auf eine Hypothyreose spielt praktisch keine Rolle. Die Rezidivprophylaxe mit Schilddrüsenhormonen wird empfohlen.

Meines Erachtens gibt es folgende Indikationen für die Durchführung der Radiojod-Therapie bei Struma mit Euthyreose:

- ◆ ältere Patienten mit hohem Operationsrisiko mit oder ohne Struma-bedingte lokal-mechanische Komplikationen;
- ◆ Patienten mit klinisch blanden Strumen und negativem TRH-Test, die funktionell als Grenzhyperthyreosen anzu-

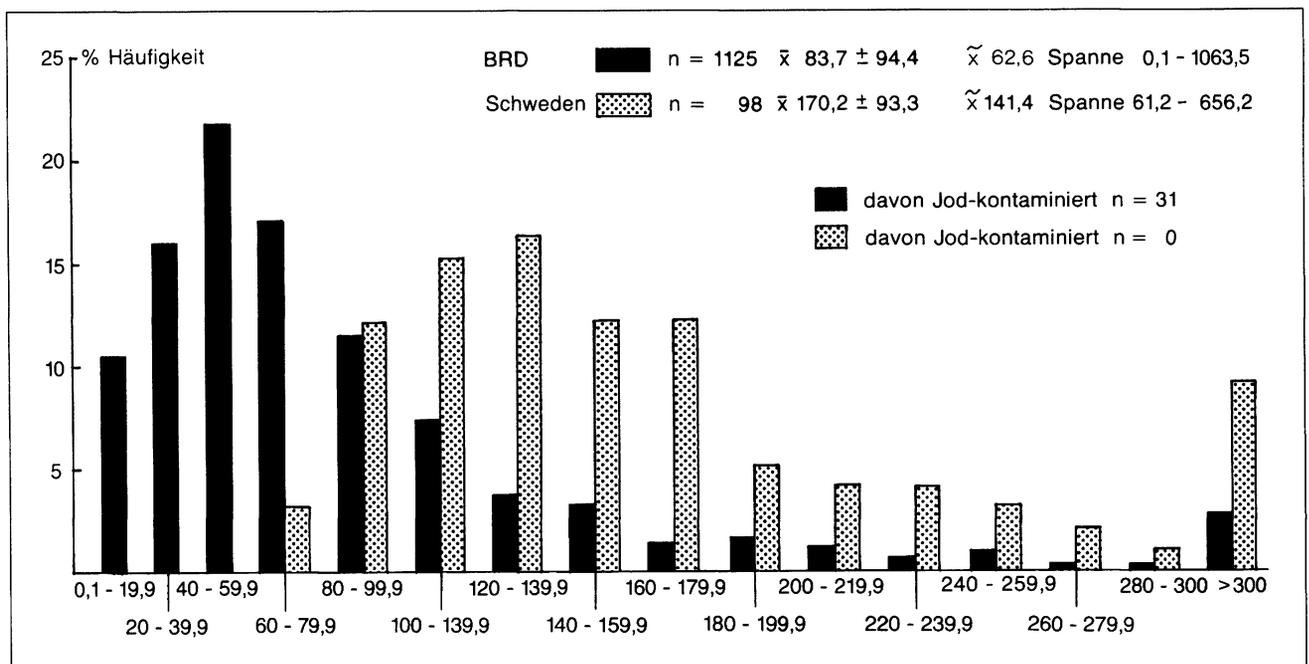


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Jodurie ($\mu\text{g J/g}$ Kreatinin) bei Erwachsenen (aus GUTEKUNST et al.; 2)

Ausschluß	rationelles Programm*
Hypothyreose	basales TSH
Hyperthyreose	TRH-Test
autonomes Adenom	Szintigramm
multifokale/disseminierte Autonomie	quantitative Szintigraphie unter Suppression
Thyreoiditis (chronisch)	Schilddrüsen-Autoantikörper
Thyreoiditis (akut/subakut)	BSG etc.
nodöse Veränderungen einschließlich Struma maligna	Sonographie, Szintigraphie, Feinnadelbiopsie, Zytologie

* Nota bene: nicht immer ist alles, manchmal ist mehr erforderlich!

Tabelle: Ausschlußdiagnostik bei Struma mit Euthyreose (aus SCRIBA et al.; 6)

sehen sind, mit einer unteren Altersgrenze etwa beim 40. Lebensjahr, sofern nicht eine Operationsindikation gegeben ist.

In der Durchführung, den Aussichten und in der Nachsorge der konservativen Strumatherapie bestehen trotz vieler Mitteilungen immer noch erhebliche Unsicherheiten.

MENG und Mitarbeiter (10) haben bei über 2000 Patienten gezeigt, daß die Ergebnisse der *Schilddrüsenhormon-Therapie* von der Strumagröße und -beschaffenheit abhängen. Der Prozentsatz eines unbefriedigenden Erfolges ist bei Struma nodosa mit 18 % bis 29 % erheblich größer als bei Struma diffusa (3 % bis 11 %) und nimmt von der Strumagröße WHO I bis zur Größe WHO III zu. Überdies ist das Ergebnis bei unter 30jährigen nur in 5 % unbefriedigend und nimmt dann kontinuierlich bis zu den über 50jährigen Patienten auf 39,8 % der Fälle zu. Es besteht also eine Altersabhängigkeit. Schließlich ist das Kropfalter wesentlich, derart, daß ein bis drei Jahre bestehende Strumen in mehr als 95 % der Fälle gut bis befriedigend behandelbar sind, während zehn oder 20 Jahre lang bestehende Kröpfe in mehr als der Hälfte der Fälle nur befriedigend oder unbefriedigend auf Therapie ansprechen (10).

PICKARDT und Mitarbeiter (8) zeigten, daß bei unvollständiger Suppression der TSH-Antwort beim TRH-Stimulationstest die Struma nur um 17 %, bei vollständiger Suppression dagegen um 33 % verkleinert wurde. Die Autoren zeigten ferner, daß nach sechsmonatiger Behandlungsdauer mit Suppression der TSH-Sekretion die Volumenreduktion 27 % betrug, und nach einem weiteren Jahr der Behandlung sich nur noch auf 37 % sonographisch ermittelte Volumenreduktion verbesserte.

Aus diesen Beobachtungen ist zu schließen, daß man die Struma möglichst beim jungen Patienten, im frisch aufgetretenen Zustand und bei diffuser Beschaffenheit behandeln sollte, und daß bei ausreichender Dosierung mit einer sechs- bis zwölfmonatigen Behandlung das Erreichbare gewonnen wird.

Nicht ganz unerwartet konnten PERRILD und Mitarbeiter (11) darauf aufmerksam machen, daß schon wenige Monate

nach abruptem Absetzen einer mittels sonographischer Volumetrie kontrollierten Strumatherapie mit Levothyroxin das Ausgangsvolumen der Strumagröße wieder erreicht war. Aus dieser Beobachtung sind Konsequenzen zu ziehen. Im Anschluß an die konservative Behandlung einer Struma mit Euthyreose mit Schilddrüsenhormon ist eine *Rezidivprophylaxe* durchzuführen und zwar im Prinzip genau so wie nach Strumaresektion. Man muß im Einzelfall ausprobieren, ob man etwa mit der Hälfte der Thyroxin-Dosis auskommt, oder ob sogar eine Rezidivprophylaxe mit Jodid-Tabletten (100 bis 200 µg/die) ausreichend ist.

Es sei in diesem Zusammenhang nicht verschwiegen, daß zuverlässige Berichte z. B. von PICKARDT et al. (12) zeigen, daß bei Kindern, Jugendlichen und vermutlich auch jüngeren Erwachsenen ein großer Teil der Fälle von Struma mit Euthyreose auch durch Gabe von Jodid-Tabletten erfolgreich behandelt werden kann. Die Dosierung beträgt 100 µg pro Tag bei Kindern. Bei jüngeren Erwachsenen werden neuerdings 300 µg pro Tag empfohlen. Das Ergebnis eines kontrollierten vergleichenden Versuchs zwischen Levothyroxin-Behandlung und Jodid-Therapie bleibt abzuwarten.

Das Problem der Therapieversager sowie der Rezidivstrumen trotz Rezidivprophylaxe ist vielschichtig. Neben den Möglichkeiten der Fehldosierung und der fehlenden Compliance ist hier immer daran zu denken, daß die Ursachen der Struma mit Euthyreose vielfältig sind (siehe oben). In einem wahrscheinlich sehr kleinen Teil der Fälle mögen die neuerdings beschriebenen zirkulierenden, lediglich das Schilddrüsenwachstum aber nicht die Schilddrüsenfunktion stimulierenden Antikörper (TGI) eine Rolle spielen. Die TGI-Bestimmung wird jedoch nach wie vor kontrovers diskutiert.

Verweigerte Therapie

Was ist mit den Patienten zu tun, die eine Therapie verweigern, und wann ist es berechtigt, sich therapeutisch zurückzuhalten? Wir alle kennen ältere Patienten, bei denen ein Kropf jahrzehntelang besteht, und die ohne oder ohne wesentliche Beschwerden wegen andersartiger Erkrankungen zu uns kommen. Bei glaubhaft unveränderten Strumen, bei denen nach ausreichender Diagnostik kein Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung wie Struma maligna oder autonomes Adenom besteht, ist es wohl gerechtfertigt oder sogar richtig, diese Patienten unbehandelt zu beobachten.

Unsere drei therapeutischen Möglichkeiten können samt und sonders nicht in Frage kommen, wenn z. B. die Operation riskant ist und die Radiojod-Behandlung abgelehnt wird oder an der vielfach unzulänglichen Behandlungskapazität scheitert. Gegenüber der Schilddrüsenhormon-Therapie sind gerade ältere Patienten oft empfindlich. Vor dem Risiko einer Hyperthyreosis factitia bei der Schilddrüsenhormon-Behandlung älterer Patienten mit „blander“ Struma sei ausdrücklich gewarnt. In meinem persönlichen Tätigkeitsbereich muß ich heute häufiger Schilddrüsenhormone absetzen, als ich sie verordne!

Literatur

- [1] SCRIBA, P. C., BECKERS, C., BÜRGI, H., ESCOBAR DEL REY, F., GEMBICKI, M., KOUTRAS, D. A., LAMBERG, B. A., LANGNER, P., LAZARUS, J. H., QUERIDO, A., THILLY, C., VIGNERI, R.: Goiter and iodine deficiency in Europe. Report of the Subcommittee for the Study of Endemic Goiter and Iodine Deficiency of the European Thyroid Association. *Lancet* 1, 1289–1293, 1985. – [2] GUTEKUNST, R., SMOLAREK, H., HASENPUSCH, U., STUBBE, P., FRIEDRICH, H.-J., WOOD, W. G., SCRIBA, P. C.: Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinol.* 112, 494–501, 1986. – [3] GUTEKUNST, R., SMOLAREK, H., WÄCHTER, W., SCRIBA, P. C.: Strumaepidemiologie. IV. Schilddrüsenvolumina bei deutschen und schwedischen Schulkindern. *Dtsch. Med. Wschr.* 109, 50–54, 1985. – [4] BRUNN, J., BLOCK, U., RUF, G., BOS, J., KUNZE, W. P., SCRIBA, P. C.: Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch. Med. Wschr.* 116, 1338–1340, 1981. – [5] SCRIBA, P. C., GUTEKUNST, R., HÖTZEL, D.: Probleme der Jodprophylaxe, Referat. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 92, 263–270, 1986. – [6] SCRIBA, P. C., BÖRNER, W., EMRICH, D., GUTEKUNST, R., HERRMANN, J., HORN, K., KLETT, M., KRÜSKEMPER, H. L., PFANNENSTIEL, P., PICKARDT, C. R., REINERS, C., REINWEIN, D., SCHLEUSENER, H.: Schilddrüsenfunktionsdiagnostik und Diagnose von Schilddrüsenkrankheiten. Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. *Intern. Welt* 8, 50–57, 78–86, 1985.
- [7] KRÜSKEMPER, H. L., JOSEPH, K., KÖBBERLING, J., REINWEIN, D., SCHATZ, H., SEIF, F. J.: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten (1985) *Intern. Welt* 8, 47–49, 1985. – [8] PICKARDT, C. R., LEISNER, B., IGL, W., SCRIBA, P. C.: Therapie der blanden Struma, Aussichten und differenzierte Indikation, Referat. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 87 410–418, 1981. – [9] SCRIBA, P. C.: Strumatherapie. *Therapiew.* 32, 1021–1027, 1982. – [10] MENG, W., MENG, S., HAMPEL, R., VENTZ, M., ZEISLER, A.: Ergebnisse der Schilddrüsenhormontherapie bei blander Struma. *Z. Ges. Inn. Med.* 37, 540–542, 1982. – [11] PERRILD, H., HANSEN, J. M., HEGEDÜS, L., RYTTER, L., HOLM, B., GUNDTOFTE, E., JOHANSEN, K.: Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse nontoxic goitre evaluated by ultrasonic scanning. *Acta Endocrinol.* 100, 382–387, 1982. – [12] PICKARDT, C. R., IGL, W., LEISNER, B., KNORR, D.: Sonographische Volumetrie bei der Therapie der blanden Struma. *Akt. Endokr. Stoffw.* 4, Suppl. 1, 90–93, 1983.

Nach einem Vortrag auf dem 23. Kongreß der Südwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Ulm, 10. Oktober 1986

Prof. Dr. med. Peter C. Scriba
Klinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-2400 Lübeck 1