

Endokrinologie für die Praxis

Endokrine und Stoffwechselkrankheiten
Fortbildungsseminare, klinische und
pathophysiologische Vorlesungen

Teil I–III

Von Professor Dr. KURT SCHWARZ

und

Professor Dr. PETER C. SCRIBA

II. Medizinische Klinik der Universität München

unter Mitarbeit von

Dr. MAXIMILIAN A. DAMBACHER

und

Privatdozent Dr. HEINRICH G. HAAS

Medizinische Universitätsklinik Basel

Mit zahlreichen Abbildungen



J. F. LEHMANNS VERLAG
MÜNCHEN

Inhalt

Vorwort	XXI
-------------------	-----

Teil IA: Schilddrüsenerkrankungen

Von P. C. SCRIBA

A. Morbus Basedow — Graves' disease	1
1. Hyperthyreote Basedow-Struma	1
2. Zeichen der Thyreotoxizität	2
a) Herz-Kreislauf	5
a) Zum biochemischen Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone	8
b) Stoffwechsel, Magen-Darmtrakt	10
c) Gonaden	10
d) Skelet, Muskulatur	11
e) Neurologisch-psychiatrische Symptome	12
B. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik	14
1. Radiojoddiagnostik	15
2. Methoden zur Erfassung des Schilddrüsenhormongehaltes im Blut	21
a) Proteingebundenes Jod, Protein Bound Iodine (PB ¹²⁷ I)	24
b) T ₃ -in vitro-Test	28
c) Butanol-extrahierbares Jod (BE ¹²⁷ I), Serumgesamttthyroxinbestimmung, „T ₄ by column“	30
3. Methoden zur Erfassung der peripheren Wirkung der Schilddrüsenhormone	31
a) Bestimmung des Grundumsatzes	32

b) Serumcholesterinbestimmung	32
c) Messung der Achillessehnenreflexzeit	32
d) Bestimmung der Kreatinphosphokinase, Kreatinurie, Krea- tinbelastungstest, Hydroxyprolinausscheidung	33
4. Weitere Laboratoriumsdiagnostik	33
5. Zusammenfassung	34
C. Endokrine Ophthalmopathie	35
D. Pathogenese des Morbus Basedow und der endokrinen Ophthal- mopathie	42
E. Das autonome Adenom (Plummers' disease), Hyperthyreosis factitia, Jod-Basedow	47
F. Therapie der Schilddrüsenüberfunktion	52
1. Morbus Basedow	52
a) Antithyreoidale Substanzen	52
b) Radiojodbehandlung	56
c) Subtotale Strumaresektion	58
d) Weitere therapeutische Maßnahmen	61
2. Autonomes Adenom	62
G. Thyreotoxische Krise — Basedow-Koma	63
H. Thyreoiditis	68
1. Chronische Formen der Thyreoiditis	68
a) Struma lymphomatosa Hashimoto und fokale lympho- zytäre Thyreoiditis	68
b) Riedelsche Thyreoiditis	69
c) Weitere chronische Thyreoiditiden	70

Inhalt	IX
2. Formen der akuten Thyreoiditis	70
a) Akute Thyreoiditis	70
b) Subakute granulomatöse Riesenzellthyreoiditis de Quervain	71
I. Hypothyreose	71
1. Neurologisch-psychiatrische Symptome	72
2. Hypometabolismus	73
3. Anämie	74
4. Beziehungen zwischen Schilddrüsenunterfunktion und Adipositas	76
5. Myxödemherz	77
6. Diagnostik der Schilddrüsenunterfunktion	80
7. Einteilung der Hypothyreosen	82
8. Myxödem-Koma	83
9. Therapie mit Schilddrüsenhormonen	84
K. Kretinismus	86
L. Einfacher Kropf	89
1. Klinik	89
2. Ätiologie und Pathogenese	90
a) Endemische Struma	90
b) Sporadische Struma	92
3. Schilddrüsenfunktion bei endemischer Struma	94
a) Radiojodspeicherungstest	95
b) $PB^{127}I$ -Bestimmung und T_3 -in vitro-Tests	97
4. Prophylaxe und Therapie der blanden Struma	97
a) Jodprophylaxe	97
b) Behandlung der sog. euthyreoten Struma	99
5. Struma maligna	101
M. Schrifttum	103

Teil I B: Epithelkörperchen und metabolische Osteopathien

Von M. A. DAMBACHER, P. C. SCRIBA, und H. G. HAAS

A. Physiologische Grundlagen	143
1. Hormone: Parathormon, Kalzitinin und Vitamin D	143
a) Biochemie, Bestimmung und biologische Wirkungen des Parathormons	143
b) Entdeckung, Biochemie, Bestimmung und biologische Wirkungen des Kalzitoinins	146
c) Chemie und biologische Wirkungen der D-Vitamine; Zu- sammenspiel mit Parathormon	148
2. Das Zusammenspiel der einzelnen Hormone und seine Be- deutung für die Kalziumregulation	150
B. Hypoparathyreoidismus und Tetanie	151
1. Tetanie	151
a) Tetanischer Anfall	151
b) Provokationsmethoden im Intervall der manifesten und bei latenter Tetanie	153
c) Pathophysiologie der Tetanie	154
d) Diagnose und Therapie der normokalzämischen Hyper- ventilationstetanie	157
2. Hypoparathyreoidismus und verwandte Syndrome	159
a) Klinik, Ätiologie und Pathophysiologie des Hypopara- thyreoidismus	159
b) Diagnostische Kriterien inkl. Funktionsprüfungen	164
a) Diagnostische Bedeutung der Hypokalzämie und an- derer Laborbefunde beim Hypoparathyreoidismus	164
β) Funktionsprüfungen	168

c) Differentialdiagnostische Probleme beim Hypoparathyreoidismus	168
a) Differentialdiagnose der Hypokalzämie	169
β) Pseudohypoparathyreoidismus	170
d) Therapie des Hypoparathyreoidismus	171
a) Behandlung des akuten hypokalzämischen tetanischen Anfalles	171
β) Dauerbehandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus	172
 C. Hyperparathyreoidismus	173
1. Pathophysiologie der Parathormon-Überproduktion	173
2. Primärer Hyperparathyreoidismus	174
a) Klinik	174
a) Niere	176
β) Magen — Darm (inkl. Pankreas)	177
γ) Skelet	178
δ) Psychiatrisch-neurologische Symptome	182
ε) Weitere Symptome	183
b) Diagnostik des primären Hyperparathyreoidismus	183
a) Hyperkalzämie	187
β) Alkalische Phosphatase	188
γ) Phosphatstoffwechsel; Parathyreoidea-Suppressionstest	188
δ) Hyperkalziurie — Hypophosphatämie	191
ε) DENT-Test und weitere Funktionsprüfungen	192
ξ) Lokalisationsdiagnostik	193
c) Differentialdiagnose des primären Hyperparathyreoidismus	194
a) Differentialdiagnose der Hyperkalzämie	194
β) Abgrenzung der idiopathischen Hyperkalziurie	197
γ) Differentialdiagnose röntgenologisch ähnlicher Erkrankungen	198
d) Hyperkalzämische Krisen	199

e)	Therapie des primären Hyperparathyreoidismus . . .	200
a)	Behandlung der Hyperkalzämie und der Kalzium- intoxikation	201
β)	Behandlung des chronischen Hyperparathyreoidismus – Parathyreoidektomie (inkl. postoperative Betreuung)	204
D.	Osteomalazie und Rachitis	207
1.	Osteomalazie	207
2.	Rachitis	211
3.	Renal-tubuläre hypophosphatämisch-hyperphosphaturische Osteomalazie und Rachitis (sog. „Vitamin-D-Resistenz“) . .	211
E.	Renale Osteodystrophie	212
F.	Osteoporosen und weitere Knochenstoffwechselkrankheiten . .	215
1.	Osteoporose	215
a)	Definition und Pathophysiologie der Osteoporose . . .	215
b)	Klinik der Osteoporose	219
c)	Diagnose der Osteoporose, Differentialdiagnose der Osteo- pathien mit verminderter röntgenologischer Schattendichte	221
d)	Therapie der Osteoporose	224
a)	Behandlung von akuten Schmerzen	224
β)	Behandlung von chronischen Schmerzen bei Osteo- porose	226
γ)	Medikamentöse Behandlung der Osteoporose . . .	227
2.	Osteosklerose	228
3.	Morbus Paget	228
4.	Anhang: Klinische Bedeutung des Kalzitons	229
a)	Kalzitonsmangel und Hyperkalzitonismus beim Men- schen	229

Inhalt	XIII
<ul style="list-style-type: none"> a) Kalzitininmangel 229 β) Hyperkalzitonismus 229 b) Therapeutische Anwendung von Kalzitinin 230 	
G. Methodischer Anhang	231
<ul style="list-style-type: none"> 1. Die röntgenologische Untersuchung des Skelets 231 <ul style="list-style-type: none"> a) Die Aussagekraft konventioneller Röntgenbilder bei der Beurteilung von Skeleterkrankungen 231 <ul style="list-style-type: none"> a) Zur Aufnahmetechnik 233 β) Zur visuellen Beurteilung der Röntgenaufnahmen . 233 b) Methoden zur quantitativen Erfassung einer Skeletdemineralisation 234 2. Die histologische Untersuchung des Knochens 236 <ul style="list-style-type: none"> a) Die Entnahme von Knochenmaterial 236 b) Die Verarbeitung des entnommenen Knochenmaterials . 238 c) Die histologische Auswertung von Knochenmaterial . . 239 <ul style="list-style-type: none"> a) Strukturparameter 242 β) Umbauparameter 243 d) Zusammenfassende Beurteilung der Knochenhistologie . 243 	
H. Schrifttum	246
<ul style="list-style-type: none"> a) Bücher und Buchbeiträge 246 b) Spezielles Schrifttum 247 	
Sachverzeichnis, Teil I A und I B	267

Teil III: Diabetes mellitus, Hypoglykämien

Von P. C. SCRIBA und K. SCHWARZ

Diabetes Mellitus	1
A. Glukosurie	1
1. Nachweis	1
a) Qualitativer Nachweis	1
b) Quantitativer Nachweis	2
2. Differentialdiagnose der Melliturie	3
a) Renale Glukosurie	3
b) Glykurie	3
B. Blutzucker	3
Methoden	3
C. Belastungsproben	4
1. Postprandialer Blutzucker	4
2. Glukosebelastungen	5
a) Einfache orale Glukosebelastung (GB)	5
b) Doppelte orale Glukosebelastung (STAUB-TRAUGOTT)	5
c) Intravenöse Glukosebelastung	7
3. Weitere Belastungsproben	9
a) i.v. Tolbutamidtest	9
b) Kortisol-Glukosetoleranztest	10
4. Glukosebelastungen und Enterohormone	10
D. Insulin-Bestimmung	11
1. Biologische in vitro-Methode (ILA)	11

2. Immunologische Bestimmungsmethoden (Immunologically Measurable Insulin = IMI)	11
3. Beeinflussung der Insulinsekretion	12
a) Steigerung	12
b) Hemmung	14
E. Insulin-Wirkungen	14
1. Fettgewebe	14
2. Muskelgewebe	15
3. Leber	16
F. Stoffwechsel bei Insulinmangel	16
G. Coma diabeticum	18
1. Symptome	18
2. Korrektions- und Kompensationsmöglichkeiten des Körpers bei Ketoazidose	19
3. Dekompensation	20
H. Therapie des Coma diabeticum	20
I. Sonderformen des Coma diabeticum	22
1. Hyperosmolares = hyperglykämisches, nicht ketotisches Koma	22
2. Laktatazidose	22
K. Stadien des Diabetes mellitus	22
L. Klinische Typen des Diabetes mellitus	25
1. Juveniler Diabetes mellitus	25
2. Altersdiabetes oder auch Reifediabetes	25
M. Ätiologie und Pathogenese des Diabetes mellitus	26
1. Erbllichkeit	26
2. Morphologische Gesichtspunkte	27

3. Insulinsekretionsstarre	27
4. Experimenteller Diabetes mellitus	28
N. Einfluß anderer Hormone auf Insulinwirkungen und Glukose- toleranz	28
1. Wachstumshormon	29
2. ACTH	29
3. Kortikosteroide	29
4. Aldosteron	30
5. Adrenalin	30
6. Glukagon	30
7. Thyroxin	30
O. Klinische Belastungsfaktoren	31
1. Hormonale Belastungsfaktoren	31
2. „Streß“	31
3. Adipositas	31
4. Pankreatitis-Pankreatektomie	32
5. Alkohol	32
6. Hämochromatose	32
7. Leberkrankheiten	33
8. Gravidität	34
9. Hypertonie	37
10. Obliterierende Gefäßkrankheiten	37
P. Diabetisches Spätsyndrom (chronische Manifestationen — Kom- plikationen)	37
1. Gefäßveränderungen	38
2. Symptomatologie der diabetischen Komplikationen	39
a) Herz	39
b) Gefäßsystem	40
c) Niere	42

α) Glomerulosklerose	42
β) Tubuläre Nephrose	43
γ) Arteriosklerotische und arteriolosklerotische Nieren- veränderungen	43
δ) Pyelonephritis	43
ε) Papillennekrosen	43
d) Auge	44
α) Retinopathia diabetica	44
β) Sonstige diabetische Augenerkrankungen	45
e) Nervensystem	45
α) Diabetische Polyneuropathie	46
β) Mononeuritis multiplex	46
γ) Autonomes Nervensystem	47
δ) Spinale und zerebrale Syndrome	47
ε) Muskulatur	47
f) Haut	48
α) Erhöhter Hautzuckergehalt	48
β) Sog. diabetische Mikroangiopathie	48
γ) Arzneimittelreaktionen auf Antidiabetika	48
δ) Stoffwechselstörungen (DD. Hyperlipidämien)	48
Differentialdiagnose der Hyperlipidämien	48
Q. Behandlung des Diabetes mellitus	52
1. Herabsetzung des Insulinverbrauchs	53
a) Beseitigung von Belastungsfaktoren	53
b) Diabetesdiät	53
c) Psychotherapie	55
d) Körperliche Arbeit, Sport	55
2. Orale Antidiabetika	56
a) Biguanide	56
b) Sulfonylharnstoffderivate	57
3. Insulinbehandlung	60
a) Prinzipien	60
b) Komplikationen	63

α) Hypoglykämische Reaktionen	63
β) Insulinresistenz	63
γ) Insulinallergie	64
δ) Insulinlipodystrophie und Insulinlipom	64
Hypoglykämien	65
A. Einleitung	65
B. Klinische Symptome der Hypoglykämien	66
C. Ursachen und Differentialdiagnose der Hypoglykämien	68
I. Insulinbedingte Hypoglykämie	71
1. Glukose-induzierte Hypoglykämie	71
a) Orale Glukosegabe	71
b) Intravenöse Glukosegabe	71
2. Funktionelle Hypoglykämie	72
3. „Organische“ Hypoglykämie	72
a) Inselzelltumoren (Klinik, Diagnostik, Therapie)	73
b) Übersicht über endokrine Krankheitsbilder bei Inselzelltumoren	78
4. Iatrogener Hyperinsulinismus	80
5. Stimulation durch Pharmaka	81
6. Abnorme Leuzinempfindlichkeit	82
7. Abnorme Insulinempfindlichkeit	83
II. Nichtinsulinbedingte Hypoglykämie	84
1. Nichtpankreatische große Tumoren	84
2. Gesteigerte Glukoseutilisation und Ausscheidung	85
3. Kohlenhydratstoffwechselstörungen	85
a) Fruktoseintoleranz	85
b) Glykogenspeicherkrankheiten (Glykogenosen)	87
c) Galaktosämie	88

Inhalt	XIX
4. Infantile idiopathische unspezifische Hypoglykämie . . .	89
5. Primär hepatogene Hypoglykämie	89
6. Alkoholismus	90
D. Therapie der Hypoglykämie (Zusammenfassung)	91
E. Glukagon	91
1. Glukagonwirkungen	92
2. Regulation der Glukagonsekretion	92
3. Klinische Bedeutung des Glukagons	93
Schrifttum	95
Sachverzeichnis, Teil III	116

Schilddrüsenerkrankungen

Von P. C. SCRIBA

A. Morbus Basedow – Graves'-Disease

Seit der Beschreibung der *Merseburger Trias* (Struma, Tachykardie, Exophthalmus) durch VON BASEDOW (31) hat die subtile klinische Beobachtung zusammen mit zahlreichen Laboratoriumsuntersuchungen das Wissen um das Krankheitsbild der Schilddrüsenüberfunktion vom Typ des Morbus Basedow (engl. Graves' Disease) außerordentlich vergrößert und die Pathophysiologie dieses Leidens verständlicher werden lassen.

Es sollen zunächst die *klinischen Symptome* der *Schilddrüsenüberfunktion* beschrieben und soweit hier möglich *pathophysiologisch* erklärt werden. Dabei wird die Besprechung

1. der hyperthyreoten Basedow-Struma und
2. der Zeichen der Thyreotoxizität vorweggenommen.

Die endokrine Ophthalmopathie (S. 35), welche bei etwa der Hälfte der Basedow-Patienten beobachtet wird (378), wird im Zusammenhang mit der Pathogenese des Morbus Basedow dargestellt.

1. Hyperthyreote Basedow-Struma

Die meisten Patienten mit Morbus Basedow haben eine *vergrößerte Schilddrüse* (Tab. 1). Im Krankengut von OBERDISSE und KLEIN hatten nur 14% der Patienten mit Hyperthyreose keine Struma (378). Diese Schilddrüsenvergrößerung ist in Gebieten, in denen keine Kropfendemie herrscht, ein wichtiges *diagnostisches* Kriterium. Umgekehrt ist in endemischen Kropfgebieten bei Patienten, die gleichzeitig vegetative Beschwerden und Symptome haben, die Diagnose einer Schilddrüsenüberfunktion erschwert (Tab. 16).

Für die Praxis ist die Differentialdiagnose von Morbus Basedow (Schilddrüsenvergrößerung mit Überfunktion) und einfachem Kropf mit vegetativen

Beschwerden aber ohne Schilddrüsenüberfunktion außerordentlich wichtig, da bei nicht indizierter antithyreoidaler Behandlung eine iatrogene Struma resultiert (S. 91).

Bei der Palpation erweist sich die Struma im allgemeinen als *diffus*; es gibt aber auch Fälle mit *Knotenstruma*, die erwartungsgemäß in endemischen Strumagebieten häufiger sind. Nach WILLIAMS (568) ist durch Palpation oder Auskultation in 77% ein *Schwirren* der Struma festzustellen, das sich auch phonographisch (462) registrieren läßt (Tab. 1).

Histologisch findet sich ein aktiviertes Epithel der in ihrer Größe unterschiedlichen Acini (Follikel); die Zellen sind hoch, die Drüse ist kolloidverarmt, der interacinäre Raum ist vergrößert und weist vermehrt lymphozytär-plasmazelluläre Infiltrate und Lymphfollikel auf (378). Die zur Beobachtung gelangenden histologischen Präparate sind natürlich häufig durch vorausgegangene therapeutische Maßnahmen verändert.

Subjektive Beschwerden durch die Basedow-Struma sind Globusgefühl und seltener Lokalsymptome, wie Heiserkeit und Schluckbeschwerden. Wichtig ist die Frage nach einer *kürzlichen Zunahme* des Halsumfanges. – Eine Hyperthyreose bei *Struma maligna* ist selten im Vergleich zur Häufigkeit von Überfunktionszuständen bei malignen Tumoren anderer endokriner Drüsen. – OLEN und KLINCK fanden bei über 2000 untersuchten thyreotoxischen Schilddrüsen 53mal ein Karzinom (385).

2. Zeichen der Thyreotoxizität

Die Beschwerden und Symptome der Patienten mit Morbus Basedow (Tab. 1) sind zum großen Teil auf die erhöhten Schilddrüsenhormonspiegel im Blut dieser Patienten zurückzuführen, also als Zeichen der endogenen „*Thyroxinvergiftung*“ aufzufassen.

Praktisch wichtig:

Sorgfältige Untersuchung und Anamnese lassen besonders dann eine richtige und später durch Laboratoriumsuntersuchungen bestätigte Diagnose zu, wenn neben der Häufigkeit der Beschwerden und Befunde auch ihre diagnostische Wertigkeit berücksichtigt wird (Tab. 1). Wie bei jeder anderen Anamnese muß darauf geachtet werden, ob der Beginn der Beschwerden relativ kurze Zeit oder schon Jahre zurückliegt.

Tab. 1: Symptome bei Morbus Basedow, Diagnostischer Index.

Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion haben fast immer einen Index von mehr als 16–18 Punkten (23, 470).

Beschwerden	Häufigkeit in %	Diagnostische Wertigkeit	
		Positiv	Negativ
Wärmeempfindlichkeit	89	+5	
Kälteempfindlichkeit	14		—5
Schweißneigung	75— 91	+3	
Durst	80	+2	
Appetitsteigerung	42— 65	+3	
Appetitminderung	9— (33)		—1
Gewichtsabnahme	79— 87	+3	
Gewichtszunahme	2— (17)		—3
Häufigerer Stuhlgang	33	+3	
Durchfall	23— 29	+3	
Obstipation	4— (13)		—3
Haarausfall	20— 50		0
„Nervosität“	96— 99	+2	
Ermüdbarkeit	88	+2	
Herzklopfen	80— 90	+2	
Belastungsdyspnoe	40— 75	+1	

Befunde	Häufigkeit in %	Diagnostische Wertigkeit	
		Positiv	Negativ
Tremor	83—100	+2	
Bewegungsüberfluß	80	+4	—2
Adynamie	60— 94	+3	—1
Tachykardie >90/Min.	>80	+3	
Puls <80	?		—3
Vorhofflimmern	(10)— 25	+4	
RR-Amplitude >60 mm Hg	75	+3	
Systolisches Herzgeräusch	62	+2	
Warme (feuchte) Hände	74— 83	+2	—2
Kalte Hände	8		—3
Struma	96—100	Regional verschieden	
Schwirrende Struma	77	+3	—2
Ophthalmopathie	50— 70	+2	
Oedeme	35	0	

Diagnostischer Index	
----------------------	--

In Tabelle 1 sind Beschwerden und Befunde der Patienten mit Morbus Basedow aus der Literatur (49, 307, 545, 568) nach ihrer *Häufigkeit* und mit ihrer

diagnostischen Wertigkeit zusammengestellt. Für die Häufigkeit gilt, daß z. B. die Klage über Nervosität (99%) bei der sog. euthyreoten Struma (Tab. 16) ebenfalls so oft vorkommt, daß die diagnostische Wertigkeit dieser Angabe verhältnismäßig gering ist. Die Methode, die diagnostische Wertigkeit von Beschwerden und Befunden in einem Punktsystem zu erfassen und durch Addition einen *diagnostischen Index* (Tab. 1) zu erhalten, hat sich klinisch durchaus bewährt (49, 102, 307, 414, 545, 568). Sie ist die Grundlage für die Einführung einer „Computer-Diagnostik“ der Schilddrüsenfunktionsstörungen (414). Natürlich überlappen die Indexbereiche euthyreoter und hyperthyreoter Patienten teilweise, der Grenzwert des diagnostischen Index dürfte etwa bei 16–18 Punkten liegen. Hier gilt wie bei so vielen diagnostischen Verfahren (S. 14 ff.), daß Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion sehr selten einen Index von unter 16 Punkten haben, eine ganze Reihe anderer Kranker mit normaler Schilddrüsenfunktion aber mehr als 16 Punkte erreicht.

Für die Praxis eignet sich ein einfacheres 6-Punkte-System von BÖRNER und Mitarb. (50). Diese Autoren fragen nach 6 charakteristischen Zeichen der Schilddrüsenüberfunktion:

1. Blutdruckamplitude über 60 mm Hg,
2. Pulsfrequenz über 100 p.M.,
3. systolisches Herzgeräusch,
4. Fingertremor,
5. warme Hände und
6. Exophthalmus.

Die Symptome werden mit je einem Punkt bewertet. Bei 3 und mehr Punkten besteht der Verdacht auf eine Hyperthyreose; nur 5,8% der euthyreoten Patienten hatten 3 und mehr Punkte (50).

Aber auch bei sorgfältigster Registrierung von Beschwerden und Befunden der Patienten mit Morbus Basedow bleibt die *rein klinische Diagnose* immer eine *Wahrscheinlichkeitsdiagnose*. Das beleuchtet u. a. die Tatsache, daß von etwa 2000 zur Radiojoddiagnostik bei Verdacht auf Schilddrüsenüberfunktion überwiesenen Patienten nur 122 tatsächlich eine Hyperthyreose hatten (199). *Differentialdiagnostische Schwierigkeiten* machen z. B. *chronische Alkoholiker*, die mit ihrer warmen Haut, Gewichtsabnahme, Durchfällen, Tremor, Tachykardie, Schweißneigung und mit verschiedenen vegetativen Beschwerden einen recht hohen diagnostischen Index (s. o.) erreichen können. – Auch beim *Parkinsonismus* kann differentialdiagnostisch an eine Hyperthyreose zu den-

ken sein (25). Es drohen aber nicht nur *falsch positive* Hyperthyreosed Diagnosen wie z. B. auch bei gleichzeitigem Vorkommen von sog. euthyreoter Struma und einer vegetativen Symptomatik (S. 95). Ebenso bedauerlich sind auch *falsch negative* Diagnosen, z. B. bei „monosymptomatischer“ Hyperthyreose. *Monosymptomatisch* können die *kardialen* Beschwerden eines älteren Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion ganz im Vordergrund stehen. Adynamie und pseudobulbäre Sprache können dem *Neurologen* differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Ergänzung der sorgfältigen klinischen Untersuchung durch eine optimale *Laboratoriumsdiagnostik*. – Im folgenden werden die *Beschwerden* und *Befunde* der Patienten mit *Morbus Basedow*, wie sie schlagwortartig in Tabelle 1 zusammengestellt sind, ausführlicher und im Zusammenhang mit *differentialdiagnostischen* und *pathophysiologischen* Gesichtspunkten besprochen.

a) Herz-Kreislauf

Die häufigsten subjektiven Beschwerden des Patienten sind *Herzjagen*, das z. T. anfallsweise auftritt, und *Palpitationen*. Die objektiv in sehr vielen Fällen nachweisbare *Tachykardie* (*Schlappuls!*) ist bei einem nicht unbeträchtlichen Teil insbesondere älterer Patienten eine *Tachyarrhythmie*.

Die Hyperthyreose ist eine der drei praktisch wichtigen Ursachen, die differentialdiagnostisch bei Vorhofflimmern in Erwägung gezogen werden müssen (Herzvitien z. B. Mitralstenose, Koronarsklerose, Hyperthyreose).

Die Tachykardie ist *digitalis-refraktär*, solange die Hyperthyreose besteht. Nicht selten gelingt es allein durch die erfolgreiche Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion, das Vorhofflimmern zu beseitigen (378). Die Beschwerden von seiten des Herzens können ganz im Vordergrund stehen („*monosymptomatische*“ *Hyperthyreose*, s. o.). – Zu den subjektiven Beschwerden kommt noch die nicht seltene *Belastungsdyspnoe* (Tab. 1). Eine *respiratorische Arrhythmie* soll bei Hyperthyreose nie nachweisbar sein (WEISSBECKER) und gegebenenfalls sehr gegen diese Diagnose sprechen.

Die kardialen Symptome sind Teil der bei der Hyperthyreose im Mittelpunkt stehenden *Hyperzirkulation*. Das Herzminutenvolumen dieser Patienten kann von normal 3,5 bis 5 Liter bis auf 10 bis 12 Liter pro Minute gesteigert sein

(285, 378). Als Zeichen der Hyperzirkulation hört man über dem Herzen in vielen Fällen *systolische Geräusche*. Die *Steigerung des Minutenvolumens* wird *unökonomisch* nur durch Frequenzzunahme und nicht durch Erhöhung des Schlagvolumens erreicht. Isolierte Papillarmuskeln des rechten Ventrikels zeigen bei Hyperthyreose eine Zunahme der Kontraktionsgeschwindigkeit ohne Änderung der Kontraktionskraft (74, 575).

Das Herz ist zunächst röntgenologisch nicht vergrößert, der Venendruck nicht erhöht. Hier liegt also das typische kompensierte Vorwärtsversagen (*high output failure*) vor. Die laufende Überbelastung des Herzens durch die Hyperzirkulation erklärt aber die Neigung vor allem älterer Basedow-Patienten zur Herzinsuffizienz, wobei dann großes Herz, Hyperzirkulation und Neigung zu feuchter Dekompensation an das Beri-Beri-Herz erinnern. Ein *Thiamin-Mangel* soll auch bei bis zu 75% der Basedow-Kranken vorliegen (195, 568), woraus sich die Indikation zur Behandlung mit Präparaten wie Berolase® oder Judulor® ergibt.

Haemodynamische Konsequenzen hat neben dem gesteigerten Herzminutenvolumen die Minderung des peripheren Gefäßwiderstandes, erkennbar an der *vergrößerten Blutdruckamplitude* mit mäßig erhöhtem systolischem und normalem bis niedrigem diastolischem Druck (Tab. 1). Man findet einen Blutdruck wie bei einem arteriovenösen Shunt oder bei Aorteninsuffizienz (Pulsus celer et altus). – Der Anteil der *gesteigerten Schilddrüsendurchblutung* (Schwirren) am erhöhten Minutenvolumen ist in dieser Hinsicht von besonderem Interesse. Die normale menschliche Schilddrüse hat eine Durchblutung von 50 bis 80 ml/min, bei Basedowkranken findet sich eine Steigerung bis auf maximal 3 Liter pro Minute (26).

Das sei an einer fast heiteren *Kasuistik* aufgezeigt, welche die grotesken Umwegmöglichkeiten der heute so außerordentlich verfeinerten diagnostischen Technik beleuchtet. Eine 18jährige Patientin (H. W.) kam zu einem Neurologen wegen Schwäche, Tremor und Nervosität. Dieser vermutete einen zerebralen Prozeß und ließ in einer neurologischen Klinik eine Carotisangiographie durchführen. Die intrazerebralen Gefäße waren nicht zu beanstanden. Der Neurologe, auf die enorm vergrößerte A. thyreoides superior aufmerksam gemacht, schloß, „daß das nicht ganz klare neurologische Bild auf eine Abzweigung von zu viel Blut aus der A. carotis verursacht sei“ und schickte die Patientin zur Ligatur dieses „Luxusgefäßes“ in die Chirurgische Klinik. Die Chirurgen zeigten die Patientin, welche einen klassischen Morbus Basedow hatte, erst noch einmal dem Internisten. Man wird bei dieser Krankengeschichte an die etwa 80 Jahre alte Auffassung erinnert, „die Schilddrüse sei eine Schutzvorrichtung gegen eine Blutüberfüllung des Gehirns“ (105).

Im Zusammenhang mit der Hyperzirkulation müssen auch die Symptome *Hitzeintoleranz* und *warmer Extremitäten*, die als besonders charakteristisch gelten (Tab. 1), gesehen werden.

Praktisch wichtig:

Kalte oder feuchtkalte Hände und Füße passen nicht zu der Diagnose Hyperthyreose.

Die *gesteigerte Hautdurchblutung* (285) verleiht der Haut ihre charakteristische Beschaffenheit; sie ist rötlich, feucht und weich bis samtartig. Auf das gelegentlich anzutreffende *praetibiale* oder *zirkumskripte „Myxödem“* (s. Exophthalmus, S. 37) sei hier schon verwiesen. Nagelbrüchigkeit, Haarausfall bei feiner und brüchiger gewordenem Haar und eine Abnahme der Axillarbehaarung sind weitere weniger spezifische Symptome von seiten der Haut bzw. ihrer Anhangsgebilde.

Die bisher genannten Herz-Kreislauf-Symptome sollen mit zwei *pathophysiologischen* Prinzipien der Hyperthyreose (Adrenalinüberempfindlichkeit, „Entkopplung“) in Zusammenhang gebracht werden. Schon 1918 wies GOETSCH auf die *gesteigerte Adrenalinempfindlichkeit* (26, 61, 63, 64, 158, 165 a, 176, 437, 516, 585) der Patienten mit Hyperthyreose hin. Er fand seinerzeit einen vermehrten Anstieg der Leukozytenwerte auf Adrenalin. Bei Kaninchen ließ sich zeigen, daß die letale Dosis (LD_{50}) von Adrenalin nach Thyroxinvorbehandlung nur noch 3% der LD_{50} ohne Vorbehandlung betrug. Diese Adrenalinüberempfindlichkeit erklärt die kardiovaskulären Symptome aber wohl nur zum Teil (378, 516, 312a).

Auf dem Phänomen des *erniedrigten diastolischen Drucks* hat HITZENBERGER einen heute verlassenen Test aufgebaut (26). Kleine Dosen Adrenalin führen bei thyreotoxischen Patienten zu einer Erniedrigung des diastolischen Drucks gegen Null. Wenn früher nach Plummerung dieser Test negativ wurde, so nahm man an, daß gefahrlos operiert werden könnte.

Praktisch wichtig ist es auch, daß die Tachykardie des hyperkinetischen Herzsyndroms *differentialdiagnostisch* abgegrenzt wird. Das *hyperkinetische Herzsyndrom* weist eine Ruhetachykardie mit in Ruhe erheblich gesteigertem Herzminutenvolumen auf. Bei Belastung reicht die weitere Steigerung des Herzminutenvolumens durch Frequenzzunahme nicht aus, so daß die Patienten leistungsgemindert sind. Man erklärt das hyperkinetische Herzsyndrom mit einer übermäßigen β -adrenergen Aktivität, wofür das gute Ansprechen auf eine Dauerbehandlung mit β -Rezeptorenblockern, z. B. Propanolol (Dociton®) spricht (259, 516). Die gesteigerte β -adrenerge Aktivität ist, soweit bisher bekannt, nicht schilddrüsenhormonbedingt.

Das zweite, für die Hyperzirkulation des Basedow-Kranken pathophysiologisch bedeutsame Prinzip ist die *Stoffwechselsteigerung* (*Hypermetabolismus*).

mus) mit erhöhtem Sauerstoffbedarf der Gewebe und Organe. Auch hier gilt allerdings, daß die Steigerung des Minutenvolumens größer ist als nach der Zunahme des O_2 -Verbrauchs erforderlich wäre (285, 378). Ebenso wie das Minutenvolumen unökonomisch nur durch Frequenzzunahme gesteigert wird, geht auch die Stoffwechselsteigerung des Basedow-Kranken mit einer Luxusproduktion von Wärme einher. Vereinfacht teleologisch gesehen, sind Hyperzirkulation und Zunahme der Hautdurchblutung Kompensationsmechanismen für diese *gesteigerte Wärmeproduktion* (Wärmetoleranz, Tab. 1); die weiten Kapillaren der Haut kann man sich dabei bildlich als Kühltischen vorstellen.

α) Zum biochemischen Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone

Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone hatten MARTIUS für die Schilddrüsenhormone in Analogie zur Wirkung von Dinitrophenol einen *Entkopplungseffekt* annehmen lassen (335). Später beschrieb HESS dagegen eine Sofortwirkung von niedrigeren Schilddrüsenhormondosen im Sinne der Steigerung des Sauerstoffbedarfes, die zunächst noch mit kontrollierter, also gesteigerter Produktion von Adenosintriphosphat einherging (212). Allerdings berichtete nun HOCH (214, 215) kürzlich wiederum über eine Potenzierung der entkoppelnden Wirkung von Dinitrophenol durch kleine, noch nicht kalorogene Dosen von L-Thyroxin! – Ob ein Zusammenhang zwischen Entkopplung und Mitochondrienschwellung durch Schilddrüsenhormone (528) besteht, ist noch nicht geklärt.

Von der *Sofortwirkung* muß die mit etwa 12 Stunden *Latenz* einsetzende Steigerung der Aktivität der *mitochondrialen α -Glycerophosphatdehydrogenase* (308, 442) unterschieden werden. Schilddrüsenhormone können die Aktivität dieses Enzyms im Experiment bis auf das 20fache steigern; es handelt sich dabei um eine Enzyminduktion. Substrat und Enzym reduzieren Cytochrom c intramitochondrial. Dabei entsteht für 2 mit dem Substrat mitochondrial aufgenommene Wasserstoffatome (Abb. 1) bei der Oxydation in dem noch benutzten Teil der Atmungskette ein ATP weniger, als das bei Einschleusung des Substratwasserstoffes über die Pyridinnukleotide der Fall wäre. Die bei der menschlichen Hyperthyreose (482a) nicht zu findende Zunahme der Aktivität der α -Glycerophosphatdehydrogenase hätte somit vielleicht eine verminderte ATP-Produktion bei gleichem bzw. gesteigertem Sauerstoffverbrauch erklären (Abb. 1) können (23).

Bei allen Untersuchungen zum *Wirkungsmechanismus von Schilddrüsenhormonen* hängen die gewonnenen Ergebnisse allerdings sehr von der *Schilddrüsenhormondosis* ab. Zu beachten ist ferner die *Artspezifität* der Hormonwirkungen. Die folgende Liste der

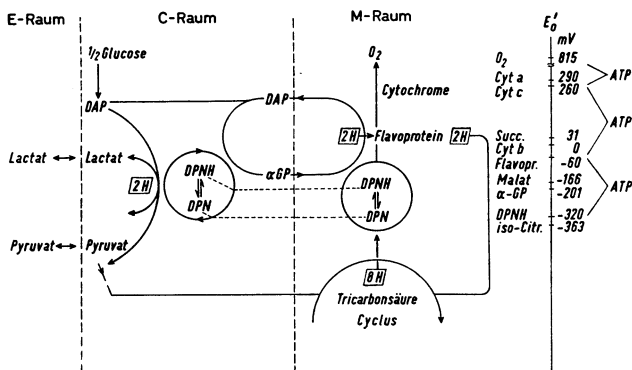


Abb. 1: Glyzerin-1-P-Zyklus, nach BÜCHER und KLINGENBERG (78).

E-Raum = extrazellulärer Raum, C-Raum = cytoplasmatischer Raum, M-Raum = mitochondrialer Raum. α-GP = α-Glyzerophosphat (Glyzerin-1-P), DAP = Dihydroxyazetonphosphat, DPN = Diphosphopyridinnucleotid (= NAD, Nikotinadenindinukleotid), E_0' = Normalpotential.

Die Mitochondrienmembran ist offenbar für Pyridinnukleotide nicht durchlässig, wohl aber für DAP und α-GP. α-GP wird intramitochondrial mit der α-Glyzerophosphatdehydrogenase (Meyerhof-Green-Ferment) oxidiert, der Wasserstoff wird auf Flavin bzw. Cytochrom c übertragen. Dabei entstehen im Rest der Atmungskette nur noch 2 ATP, während bei Eintritt des Wasserstoffs über DPN durch Atmungskettenphosphorylierung 3 ATP gebildet werden. DAP wird im C-Raum mit dem Baranowski-Ferment wieder zu α-GP regeneriert (Bücher-Zyklus).

beschriebenen Schilddrüsenhormoneffekte enthält sicher eine Reihe „pharmakologischer“ Effekte. Den Biochemiker interessiert ein nachweisbarer Hormoneffekt nicht selten von der Frage des Mechanismus der Hormonwirkung auf die Zelle her (z. B. Enzyminduktion). Bei solchen Untersuchungen steht dagegen die Frage, ob die gefundene Hormonwirkung physiologisch oder pathophysiologisch eine Rolle spielen könnte, nicht unbedingt im Vordergrund. Ein einzelner biochemischer Effekt der Schilddrüsenhormone, welcher Klinik und Pathophysiologie der Hyperthyreose „erklären“ könnte, ist noch nicht gefunden. Es ist durchaus möglich, daß mehrere biochemische Wirkungen der Schilddrüsenhormone zusammen, unter Abhängigkeit von der Stärke einer endogenen „Thyroxinvergiftung“ und von gegenregulatorisch wirksamen Sekretionsänderungen anderer Hormone (112, 217), das klinische Bild der Schilddrüsenüberfunktion hervorrufen (30, 378). Global vom klinischen Standpunkt aus gesehen gilt, daß kleine (= physiologische) Dosen adaptativ oder „anabol“ z. B. wachstumsfördernd wirken, während Überdosierungen einen „katabolen“ Effekt haben. In diesem Sinne seien noch einige der mitgeteilten biochemischen Effekte von Schilddrüsenhormonen aufgezählt:

- Strukturelle Zellveränderungen, z. B. Mitochondrienschwellung (66, 201, 309, 398, 474, 528).

- Steigerung der RNS-Polymerase, Steigerung der Ribonucleinsäuresynthese (Zellkern, Ribosomen, 185, 489, 529).
- Steigerung der Proteinsynthese (496, 497, 498, 529, 530, 557).
- Zunahme der mitochondrialen α -Glyzerophosphatdehydrogenase, Enzym-induktion (62, 256, 308, 440, 441, 442, 483, 485, 486, 567).
- Einfluß auf den P/O-Quotienten, Abnahme = „Entkopplung“ (69, 92, 212, 214, 215, 335, 398, 456).
- Steigerung der Wärmeproduktion (96, 516).
- Beeinflussung anderer Enzymaktivitäten und Stoffwechselwege (28, 61, 130, 180, 181, 256, 343, 443, 528).

b) Stoffwechsel, Magen-Darmtrakt

Die vermehrte Wärmebildung ist Folge der – bezüglich der Produktion von energiereichem Phosphat – unökonomischen Stoffwechselsteigerung bei M. Basedow. Dieser *Hypermetabolismus* erklärt wieder weitere Symptome des Morbus Basedow:

Nicht ganz so häufig, wie manchmal behauptet, findet sich beim Morbus Basedow eine Steigerung des Appetits (*Hyperphagie*); nicht selten findet sich sogar eine *Anorexie*. Dagegen ist mit großer Regelmäßigkeit und auch als diagnostisch wichtiges Zeichen eine *Gewichtsabnahme* bei diesen Patienten zu erfragen (Tab. 1). Für die Kombination von Hyperphagie und Gewichtsverlust kommt differentialdiagnostisch eigentlich nur noch der Diabetes mellitus (s. III, S. 1) und ein Bandwurm in Frage.

Die anamnestiche Frage nach gastrointestinalen Symptomen ist praktisch besonders wichtig. Man muß nach dem Beginn einer *Änderung der Stuhlgangsgewohnheiten* fragen. Sonst gewöhnlich obstipierte Patienten geben dann z. B. an, daß der Stuhlgang jetzt regelmäßig sei. Während *Durchfälle* nur in etwa 30% der Fälle gefunden werden, geben weitere 30% der Patienten häufigere Stuhlentleerungen (*Hyperdefäkation*) an. Röntgenologisch ist die Motilitätssteigerung des Magen-Darmtraktes z.B. an der beschleunigten Magenentleerung zu erkennen. Die Durchfälle können ihrerseits wieder zu sekundären Vitaminmangelercheinungen (Vitamin B₁, Vitamin B₆ u.a.) führen, bzw. diese verschlimmern (S. 6).

c) Gonaden

Bei Morbus Basedow haben 60% aller Frauen eine Oligomenorrhoe. Beim Mann wird mit ziemlicher Regelmäßigkeit bei entsprechender Befragung über Abnahme von Libido und Potenz sowie Ejaculatio praecox geklagt. Diese

sind ebenso wie die nicht ganz seltene Gynaekomastie durch Behandlung der Hyperthyreose reversibel.

d) Skelettmuskulatur

Die *Muskelschwäche (Adynamie)* ist als anamnestische Klage und Befund häufig und von diagnostischer Bedeutung. Die Adynamie kann so extrem sein, daß sie zu Bettlägerigkeit führt. Im Falle der thyreotoxischen Krise kommt das Bild der *pseudobulbären Sprache* dazu (S. 63). *Differentialdiagnostisch* Schwierigkeiten kann man im Anfangsstadium einer *aufsteigenden Polyneuritis* (Landry'sche Paralyse) haben. Die aufsteigende Polyneuritis kann mit vegetativen Symptomen, wie Tachykardie, Schweißneigung und Durchfällen an eine Hyperthyreose erinnern. Ein entsprechender Fall wurde uns klinisch erst eindeutig, als eine Atemlähmung (Phrenicusparese) in den Vordergrund trat (472).

Man umfaßt das Spektrum der Formen der Muskelbeteiligung bei Morbus Basedow, das von der gerade faßbaren Adynamie bis zur schweren „tetraplegischen“ Form mit pseudobulbärer Symptomatik (verwaschene Sprache, Schluckstörungen) reicht, mit dem Begriff *thyreotoxische Myopathie*. Es läßt sich eine *chronische* Form abgrenzen, bei der Muskelschwäche und -atrophie die *proximalen* Muskelgruppen (z. B. Schultergürtel) bevorzugen. Bei der *akuten* thyreotoxischen Myopathie sind die Symptome dramatischer. Einzelfälle mit ausgedehnten Muskelfasernekrosen wurden beobachtet (376, 412, 467). Auch bei chronischer Myopathie wurden histologische Muskelveränderungen, wie ein Verlust der Querstreifung und eine Vakuolisierung (568) beschrieben. – Pathophysiologisch scheint für die Adynamie eine verminderte Kreatinaufnahme aus dem Blut in den Muskel (erhöhte Kreatinausscheidung beim Kreatintoleranztest (378), sowie eine verminderte Kreatinphosphatbildung eine Rolle zu spielen. Eine *Abnahme des intrazellulären Kaliums* sowie des gesamten austauschbaren Kaliums ist pathophysiologisch für die Adynamie bei Hyperthyreose vermutlich ebenfalls von Bedeutung (324, 450).

Adyname hyperthyreote Patienten klagen häufiger über *Ermüdbarkeit* als über Muskelschwäche. Differentialdiagnostisch gilt es daher gelegentlich eine *Myasthenia gravis* auszuschließen. Das gelingt elektromyographisch bzw. mit Hilfe des Tensilon®-Testes. Die Myasthenia gravis scheint bei Patienten mit Morbus Basedow etwas häufiger vorzukommen, als nach der Statistik zu erwarten wäre. Als gemeinsamer Nenner beider Erkrankungen wird die Hypothese diskutiert, daß es sich hier um eine Diathese zu „Autoimmunerkrankungen“ (S. 46) handeln könnte (132, 376, 378, 445, 460, 467). – Das gehäufte

gemeinsame Auftreten von *hypokaliämischer periodischer Lähmung* und Hyperthyreose (107, 133, 376) ist wahrscheinlich so zu interpretieren, daß die Hyperthyreose die hypokaliämische periodische Lähmung verschlechtert: Wenn bei Morbus Basedow das Gesamtkörperkalium vermindert ist (450), so ist nämlich damit zu rechnen, daß dieser Kaliummangel die Energiestoffwechselstörung, die offenbar Ursache der Kohlenhydrat-provozierbaren, hypokaliämischen periodischen Lähmung ist (25, 347,) potenziert. Im fernen Osten ist die Kombination von Hyperthyreose und hypokaliämischer periodischer Lähmung häufiger zu beobachten (133).

e) *Neurologisch-psychiatrische Symptome*

Fast alle hyperthyreoten Patienten klagen über *Nervosität*, wobei gerade diese Beschwerde in der Differentialdiagnose zur vegetativen Labilität nicht weiter hilft (Tab. 1). Es kommen aber immer wieder Fälle von Hyperthyreose mit erheblichen objektiven Symptomen vor, deren Klagen verhältnismäßig dissimulatorisch und wenig drastisch sind. Recht häufig läßt sich eine *Abnahme der Konzentrationsfähigkeit* und ein Nachlassen der *Merkfähigkeit* erfragen. Weitere Klagen sind *Unproduktivität* und vor allem Verstimmbarkeit und *Reizbarkeit*. Diese Symptome hat BLEULER (44) unter dem Begriff *endokrines Psychosyndrom* zusammengefaßt. Dieses läßt sich bei etwa 90% der Patienten mit Morbus Basedow nachweisen (44, 469). – Schon bei der ersten Untersuchung kann die charakteristische motorische Unruhe der Patienten auffallen, die sich in einem *Bewegungsüberfluß* z. B. beim Ausziehen der Jacke äußert und für diagnostisch wichtig gehalten wird (Tab. 1). – Der meist feinschlägige, gelegentlich aber auch grobschlägige *Tremor* der Patienten läßt sich an den Fingern bei gespreizten Händen, aber auch an Augenlidern und Zunge gut nachweisen. Der pathophysiologische Mechanismus dieses Tremors ist noch nicht geklärt (Adrenalintremor?). Neurologisch finden sich hyperaktive Reflexe, die Achillessehnenreflexzeit (S. 32) ist im Mittel etwas verkürzt. Differentialdiagnostisch kann ein chronischer Alkoholismus mit Tremor, Schweißneigung usw. (S. 4) unter Umständen Schwierigkeiten machen.

Diese summarische Darstellung der Symptome des Morbus Basedow wäre noch durch manchen Einzelbefund zu ergänzen. Besonders wichtig ist jedoch die Exazerbation all dieser Symptome in der sogenannten *thyreotoxischen Krise* (S. 63), vor deren Besprechung aber zunächst eine Schilderung der *diagnostischen Methoden* gestellt sei, mit denen die *klinische Verdachtsdiagnose Morbus Basedow heute gesichert werden kann und muß*.

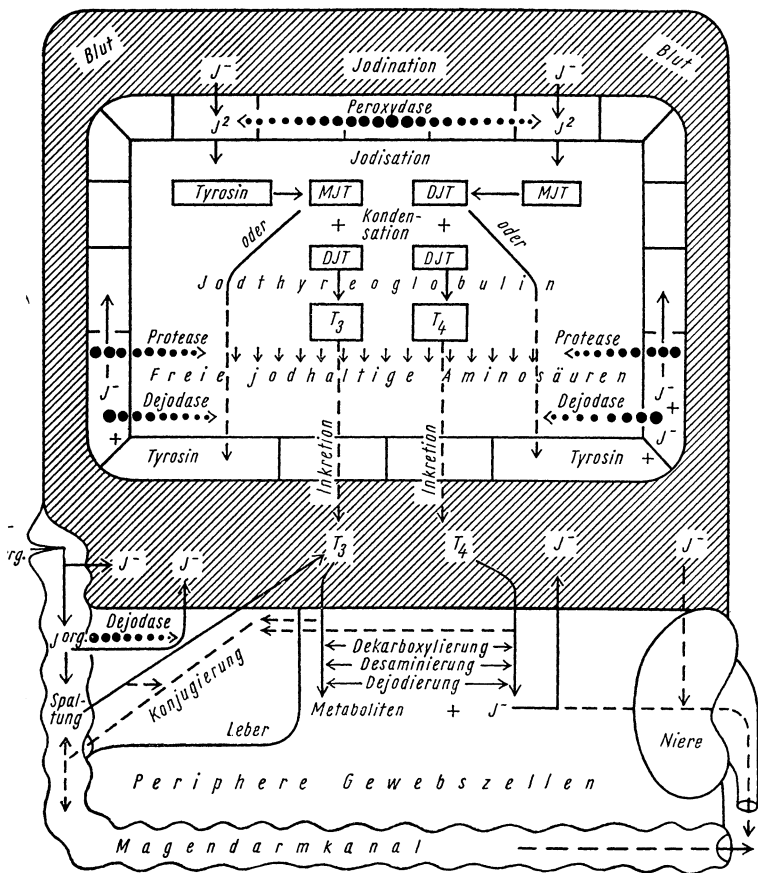


Abb. 2

B. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

Hier soll eine kurze Darstellung praktisch wichtiger Methoden erfolgen; ausführlicher wurde das Kapitel kürzlich im deutschen Schrifttum abgehandelt (378). Die Einteilung dieses Kapitels erfolgt am zweckmäßigsten in

1. Methoden, bei denen Radiojod als Tracer zur Untersuchung der einzelnen Schritte der Schilddrüsenhormonsynthese und -ausschüttung (Abb. 2) dient,

Abb. 2: Schema der Synthese und des Stoffwechsels der Schilddrüsenhormone (aus OBERDISSE und KLEIN, 378).

1. *Jodidtransport:* Mit der Nahrung aufgenommenes Jodid oder durch Dejodierung aus jodhaltigen Verbindungen freigesetztes Jodid wird als Jodid (J^-) im Blut transportiert und von der Schilddrüse durch aktiven Transport gegen einen Konzentrationsgradienten aufgenommen (*Jodination*). U. a. haben auch Speicheldrüsen und Magenschleimhaut die Fähigkeit, Jodid zu akkumulieren (146, 506).

2. *Jodisation (Organifizierung):* Mit H_2O_2 wird das Jodid nach der Aufnahme zu J_2 oxydiert und zwar durch die *Peroxydase*, die wahrscheinlich eine haemartige prosthetische Gruppe hat. Die Peroxydase ist vermutlich Bestandteil eines Multienzymkomplexes, der auch das Enzym *Jodinase* enthalten soll, welches die Anlagerung des Jods an Tyrosin, wobei Monojodtyrosin (MJT) gebildet wird, und an MJT (es entsteht Dijodtyrosin = DJT) katalysiert.

3. *Kupplung (Kondensation):* Durch Kondensation entstehen aus Jodtyrosinen die Jodthyronine: L-3,5,3'-Trijodthyronin und 3,5,3',5'-Tetrajodthyronin = L-Thyroxin (Abb. 3). Mechanismus und Enzym(e) der Kondensation (143, 279, 404) sind noch nicht bekannt. Jodtyrosine und Jodthyronine sind in der Schilddrüse Bestandteil der Speicherform des Hormonjods, des *Thyreoglobulins*. Dieses ist ein Glykoprotein, MW 650000, $S_{20,w} = 19,4$ (339, 504, 508, 533, 535, 588).

4. *Hormoninkretion:* Durch *Proteasen* werden aus dem Thyreoglobulin die Schilddrüsenhormone (L-Thyroxin = T_4 und L-Trijodthyronin = T_3) freigesetzt und dann in das Blut abgegeben. Durch Proteasen abgespaltene Jodtyrosine (129, 144, 438) werden überwiegend intrathyreoidal durch *Dejodasen* dejodiert und das abgespaltene Jodid wieder zur Hormonsynthese verwandt (178, 365, 579).

5. *Stoffwechsel und Wirkung:* T_4 und T_3 können peripher decarboxyliert, desaminiert und dejodiert (148, 246, 465) werden; das hierbei entstehende Jodid wird über die Niere ausgeschieden oder wieder von der Schilddrüse verwandt. In der Leber können T_4 und T_3 ferner konjugiert und über die Galle ausgeschieden werden (enterohepatischer Kreislauf). Dem Abbau und für die Wirkung auf die peripheren Gewebszellen stehen nur die freien, nicht proteingebundenen Anteile von T_4 und T_3 zur Verfügung (s. S. 22, 42). Die Plasmahalbwertszeit von markiertem T_4 beträgt 5,8, die von T_3 1,4 Tage (80, 250, 271, 313, 355, 381, 389). Der tägliche Umsatz beträgt für T_4 73 μg Hormonjod, entsprechend etwa 110 μg T_4 ; der Umsatz von T_3 beträgt 21 μg Hormonjod (etwa 38 μg T_3) pro Tag, nach OBERDISSE und KLEIN (378). Ob die biologische Wirkung von Thyroxin (T_4) eine Dejodierung zu T_3 zur Voraussetzung hat, ist noch nicht sicher geklärt (43, 60, 158, 176, 206, 413, 415, 423, 437, 464, 465, 483, 528, 565). Weitere Arbeiten und Übersichten über den Jodstoffwechsel und die Schilddrüsenhormonsynthese: (38, 131, 246, 248, 287, 420, 461, 549, 553).

2. Methoden zur Erfassung des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut bzw. Serum,
3. Methoden zur Erfassung der peripheren Wirkung der Schilddrüsenhormone und
4. weitere Laboratoriumsdiagnostik.

1. Radiojoddiagnostik

Der Monographie von OBERDISSE und KLEIN (378) ist ein Schema der *Synthese* und des *Stoffwechsels* (Abb. 2) der Schilddrüsenhormone, *L-Thyroxin* und *L-Trijodthyronin* (Abb. 3) entnommen. Bei der Radiojoddiagnostik wird

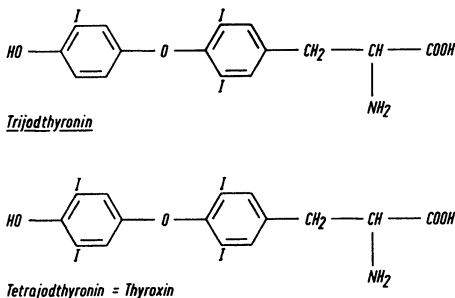


Abb. 3: Strukturformeln der Schilddrüsenhormone.

eine Spurenmenge ¹³¹Jodid oral gegeben. Die spezifische Aktivität des Radiojodids ist dabei so hoch, daß das ¹³¹Jodid zum Tracer für das nicht markierte Jodid im Plasma wird (Abb. 2). Das heißt, daß bei einem Radiojodtest die zirkulierende Menge organischen bzw. anorganischen nicht markierten Jods praktisch nicht verändert wird und mikrochemische Methoden, die letztere messen, also nicht gestört werden. Umgekehrt kann man sich nicht klar genug vor Augen halten, daß die im Anschluß an die orale Gabe von Radiojodid durchgeführten *Messungen der Speicherung des ¹³¹Jods* in der Schilddrüse *nicht die absolute Aufnahme an nicht markiertem Jodid* bestimmen, sondern lediglich die Speicherung des Radiojods (Jodidtransport, Organifizierung, Kuppelung usw., Abb. 2) erfassen. Daß die Speicherungshöhe lediglich Ausdruck der *Radiojodavidität* ist, wird anschaulich durch ein vereinfachendes Schema von KOUTRAS (Abb. 4) belegt (199, 287).

Auf eine Besprechung der technischen Durchführung des Radiojodspeicherungstestes kann hier verzichtet werden (378). Beurteilt wird die *Speicherung in Prozent der verabreichten ^{131}J Jodaktivität* (Abb. 6) unter Berücksichtigung der Halbwertszeit des ^{131}J ods von 8,1 Tagen (sog. *Jodidphase*, nach HORST

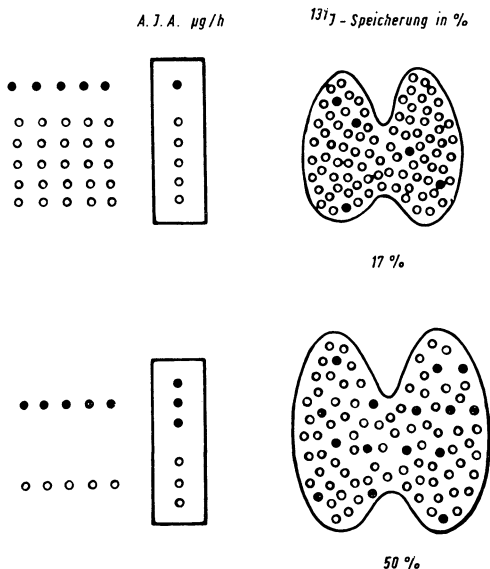


Abb. 4: Einfluß des Plasmajodidspiegels auf die Höhe der Radiojodidspeicherung, nach KOUTRAS (199, 287).

Die obere Hälfte der Abb. zeigt, daß bei gleicher absoluter Jodaufnahme (A.J.A.) ein hoher Plasmajodidspiegel (symbolisch durch offene Kreise dargestellt) zu einer relativ niedrigen Radiojodidspeicherung (17%) führt. Ist der Plasmajodidspiegel dagegen niedrig (untere Hälfte), so wird bei gleicher A.J.A. wesentlich mehr Radiojodid (50%) in die Schilddrüse gelangen. In Wirklichkeit sind die Verhältnisse komplizierter, da bei niedrigem Plasmajodidspiegel die thyreoidale Jodidclearance erhöht ist (287, 553).

[227]). Dabei achtet man auf die Steilheit des Anstieges der Speicherkurve und spricht bei schnellem (2–6 Stunden) Erreichen eines hohen Speichergipfels von *rascher Radiojodraffung*. Die weitere Beobachtung über 24, 48 oder mehr Stunden (Hormonjodphase) zeigt dann entweder einen

plateauförmigen Verlauf der Speicherkurve, oder aber einen *Speicherungsabfall* z. B. bei schnellerer Hormoninkretion in Fällen von Hyperthyreose (s. u.). Bei Abfallen der Speicherkurve wird zur Sicherung des Ergebnisses eine Spätmessung nach 4 oder 6 Tagen durchgeführt.

Der Befund eines *beschleunigten intrathyreoidalen ^{131}J odumsatzes* läßt sich auch durch Bestimmung des *proteingebundenen ^{131}J ods* im Serum als Maß für frisch sezerniertes, markiertes, eiweißgebundenes (S. 22) Schilddrüsenhormon, bzw. durch Bestimmung des diesem Wert fast entsprechenden *Gesamt- ^{131}J ods im Serum nach 48 Stunden* (normal bis 0,3% verabreichte Aktivität pro Liter Serum) bestätigen (*Hormonjodphase*, nach HORST [227]).

Die *Strahlenbelastung* der Schilddrüse liegt bei dem üblichen Radiojodspeicherungstest mit 25 bis 50 μCi ^{131}J odid zwischen 30 und 70 rad, also noch unter der Größenordnung einer Entzündungsbestrahlung (199). Das nicht in der Schilddrüse gespeicherte ^{131}J odid erscheint innerhalb der ersten 24 Stunden nach Testbeginn im Urin.

Die Werte des nicht-radioaktiven *anorganischen Plasmajodids* liegen normalerweise zwischen 0,04 und 0,57 $\mu\text{g}/\%$ (553), sie schwanken also normalerweise um eine ganze Zehnerpotenz. Nach Abb. 4 muß es einleuchten, daß bei ganz gleicher absoluter Aufnahme von (markiertem und nicht markiertem) Jodid (A.J.A.) völlig verschieden hohe Speicherungswerte für ^{131}J odid gefunden werden können. Auf die Bedeutung des Spiegels an anorganischem Plasmajodid für die Radiojodspeicherungswerte wird bei der Besprechung der Jodmangelstruma (S. 95) noch einmal einzugehen sein.

Praktisch wichtig:

Für die Diagnose einer Hyperthyreose läßt sich hier schon feststellen, daß anders als in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung im endemischen Strumagebiet (S. 96) die Speicherungshöhe keine diagnostische Bedeutung hat (199, 348, 470, 477).

Der *beschleunigte Radiojodumsatz* ist dagegen von großer praktischer Bedeutung für die Diagnose einer *Hyperthyreose*, bei der er in höchstens 70% der Fälle vermißt wird (199). Umgekehrt gilt allerdings, daß ein *beschleunigter Radiojodumsatz allein eine Hyperthyreose keineswegs beweist*, da er sich fast immer bei euthyreotem endokrinem Exophthalmus (S. 38) und häufig bei sog. euthyreoter, diffuser oder knotiger Struma (S. 95) und bei operativ oder durch Radiojodbehandlung verkleinertem Hormonjodpool findet (199, 348, 378, 470, 582). Diese Tatsache wird durch das vereinfachende Schema von KOUTRAS (199, 287, 553) anschaulich dargestellt (Abb. 5).

Praktisch wichtig:

Wird also ein beschleunigter Radiojodumsatz gefunden, so muß durch weitere Laboruntersuchungen (PB¹²⁷I, T₃-in vitro-Test) eine Hyperthyreose ausgeschlossen oder bestätigt werden.

Auf dem Gebiet der Nuklearmedizin hat sich zu diesem Zweck der *L-Trijodthyronin-Suppressionstest* bewährt:

Vorgang: 4–6 Wochen nach einem ersten Radiojodspeicherungstest werden 10 Tage lang 60–80 µg Thybon® pro Tag gegeben und vom 8.–10. Tag ein zweiter Radiojodspeicherungstest durchgeführt.

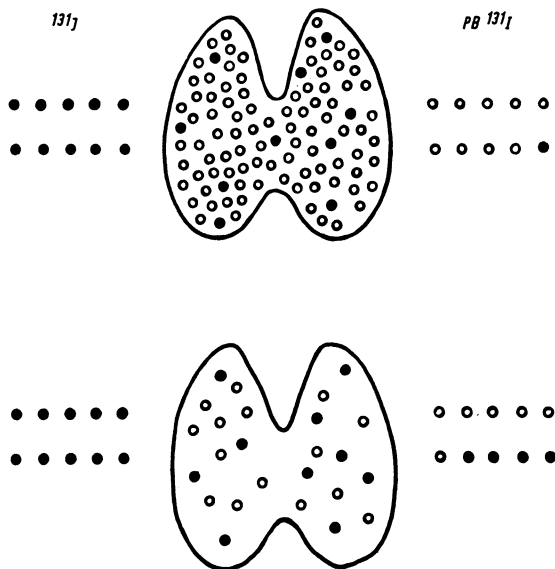


Abb. 5: Einfluß eines kleinen thyreoidalen Jodpools auf den Radiojodumsatz, nach KOUTRAS (287, 553).

Auch hier symbolisieren die offenen Kreise das kalte Jod und zeigen, daß für eine mengenmäßig gleiche Hormonabgabe (Gesamt-PBI = Kreise + Punkte) bei höherer spezifischer Aktivität des Radiojods (untere Hälfte) verhältnismäßig mehr PB¹³¹I (Punkte, rechts) im Blut erscheint und somit einen beschleunigten Radiojodumsatz anzeigt, ohne daß eine vermehrte Schilddrüsenhormonabgabe vorliegt.

Man prüft mit diesem Test die *Supprimierbarkeit* der vom Zwischenhirn (Abb. 14) gesteuerten Inkretion von TSH (Thyreotropin), welche indirekt als *Verminderung der Radiojodspeicherung* unter L-Trijodthyronin (6-Stundenwert!) oder – bei beschleunigtem Radiojodumsatz – als *Verlangsamung des thyreoidalen Radiojodumsatzes* (198, 199) gemessen wird. Die Treffsicherheit dieser Methode ist recht zufriedenstellend; bei Euthyreosen fand sich nur in etwa 70% keine Suppression, so daß ein *negativer Suppressionstest* für die Annahme einer *Hyperthyreose* ein wichtiger Befund ist. Allerdings wird der negative Suppressionstest auch bei euthyreoter endokriner Ophthalmopathie und bei therapierten, und zwar bis zur Euthyreose erfolgreich behandelten Basedow-Patienten (202) gefunden. Etwas eingeschränkt wird die Brauchbarkeit dieses Verfahrens schließlich auch dadurch, daß die Gabe von L-Trijodthyronin bei Patienten mit schwerer Thyreotoxikose zu einer Exazerbation der Symptomatik führen kann; in Einzelfällen wurden sogar thyreotoxische Krisen ausgelöst (469).

Von ganz entscheidender Bedeutung für die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik ist der Radiojodspeicherungstest vor allem auch deshalb geworden, weil mit der Methode der *Szintigraphie* die Möglichkeit der Aufzeichnung der Verteilung des Radiojods in der Schilddrüse gegeben ist (S. 48 und S. 95). Die Szintigraphie der Schilddrüse erlaubt die Entscheidung der Frage, ob eine diffuse Struma homogen speichert, ob warme oder kalte Knoten (S. 48 und S. 95) vorliegen und schließlich ob extrathyreoidale Radiojodspeicherungen vorliegen (Ganzkörperszintigramm, Struma maligna, S. 102). Dieses Verfahren ist aus der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik nicht mehr wegzudenken.

Abbildung 6 zeigt im oberen Anteil einen typischen *Speicherungskurvenverlauf* bei einem unserer Patienten (S. L.) mit Hyperthyreose und im unteren Anteil das dazugehörige *Szintigramm*.

Diese kurze Darstellung muß hier genügen, um die großen Möglichkeiten, aber auch die Problematik der Radiojoddiagnostik zu erläutern (Zusammenfassung Tab. 2). Die angeführten Schwierigkeiten lassen es verständlich erscheinen, daß man bemüht war und ist, die Radiojoddiagnostik durch andersartige Verfahren zu ergänzen (41, 199, 470, 520), bzw. diese vor dem verhältnismäßig aufwendigen und mit einer Strahlenbelastung des Patienten verbundenen Radiojodspeicherungstest durchzuführen. Es kommt dabei auf eine

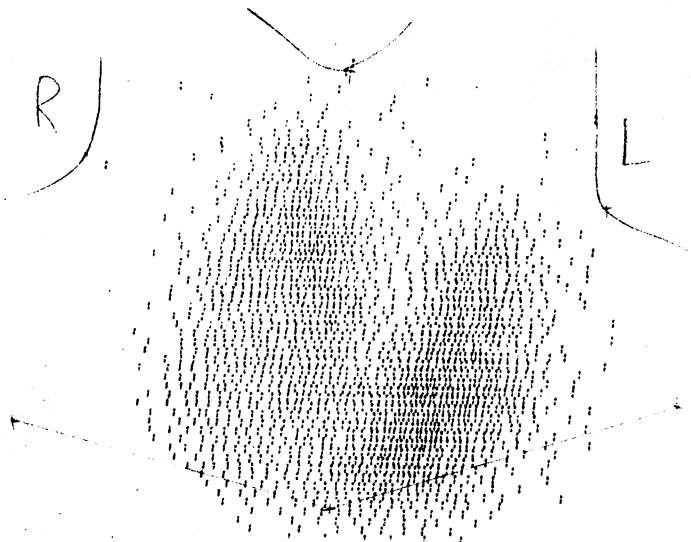
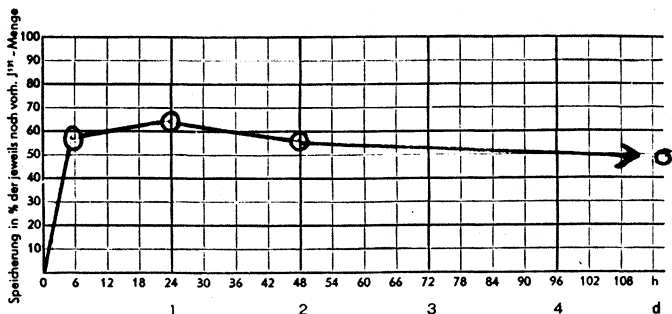


Abb. 6: Radiojodspeicherungstest und Szintigramm bei Morbus Basedow.

Dieser 54jährige Patient S. L. zeigte einen beschleunigten Radiojodumsatz bei gleichmäßig speichernder Struma diffusa. Das Gesamt- ^{131}J i. S. nach 48 Stunden war erhöht. Der PB^{127}I -Wert ($11,0 \mu\text{g}^0/\text{o}$) und das sog. freie T_3 -125 ($34,5^0/\text{o}$) waren ebenfalls erhöht. Der klinische Verlauf war bei diesem Patienten durch einen Diabetes mellitus und eine Coronarinsuffizienz (Angina pectoris) kompliziert, welche sich nach Radiojodtherapie besserten. Über einige Tage nach der Radiojodbehandlung hin hatte der Patient eine thyreotoxische Enzephalopathie (Abb. 12a + b).

gute Zusammenarbeit von praktizierenden Ärzten, Internisten und Nuklearmedizinern an.)*

Tab. 2: Radiojod-Speicherungstest

Parameter	Diagnostische Bedeutung
Speicherungshöhe, Radiojod-Raffung	Regional unterschiedlich, für Hyperthyreosen im Jodmangelgebiet gering. Hypothyreose, exogene Speicherungsdepression bei Jodzufuhr
Speicherungskurvenverlauf, Radiojodumsatz	Beschleunigter Umsatz bei 95% der Hyperthyreosen, aber auch bei euthyreotem endokrinem Exophthalmus und bei verkleinertem thyreoidalem Hormonjodpool
PB ¹³¹ I, Ges. ¹³¹ Jod i. S. n. 48 Std. Hormonjodphase	Erhöht bei beschleunigtem Radiojodumsatz
L-T ₃ -Suppressionstest, Hypophysär-Hypothalamische Steuerung	Negativer Suppressionstest bei Hyperthyreosen, aber auch bei 7% der Euthyreosen (Struma), und meist bei euthyreotem endokrinem Exophthalmus
Szintigraphie	Radiojodverteilung, Speicherungshomogenität, warme-kalte Knoten, Ganzkörperszintigramm

2. Methoden zur Erfassung des Schilddrüsenhormongehaltes im Blut

Die Aufklärung der Struktur (Abb. 3) der beiden im Blut des Menschen wichtigen Schilddrüsenhormone *L-Trijodthyronin* und *L-Thyroxin*, deren Biosynthese schematisch in Abb. 2 wiedergegeben ist, verdanken wir den Arbeitsgruppen von KENDALL (1915) und HARRINGTON (1925), welche das Thyroxin kristallisierten bzw. synthetisch herstellten, und den Arbeitskreisen von PITT-RIVERS, GROSS, ROCHE und MICHEL (1951), die das Trijodthyronin charakterisierten (Lit. bei 26, 378). Trijodthyronin (T₃) wird intrathyreoidal nicht durch Dejodierung von Thyroxin (T₄), sondern unabhängig aus Monojodtyrosin (MJT) und Dijodtyrosin (DJT) synthetisiert (404). Es ist noch um-

*) In diesem Zusammenhang sei den Mitarbeitern des Institutes und der Poliklinik für physikalische Therapie und Röntgenologie (Dir.: Prof. Dr. J. LISSNER), insbesondere den Herren Prof. H. W. PABST, Prof. Dr. K. W. FREY, Dr. H. G. HEINZE, Dr. U. HAUBOLD, Dr. G. HÖR und Dr. H. LANGHAMMER herzlich für die jahrelange freundschaftliche Zusammenarbeit und für die Überlassung nuklearmedizinischer Befunde gedankt.

stritten, ob in der Peripherie für die Wirkung der Schilddrüsenhormone eine Dejodierung von T_4 zu T_3 erforderlich ist (Abb. 2). Die beiden Hormone unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit insofern, als das L-Trijodthyronin eine etwa 5–10mal stärkere biologische Wirkung als das L-Thyroxin zeigt, wobei allerdings die Höhe dieses Faktors ganz entscheidend davon abhängig ist, welche der vielen Wirkungen der Schilddrüsenhormone untersucht wurde und welche Spezies geprüft wurde (30, 378).

Plasmaproteinbindung von Schilddrüsenhormonen

Von großer pathophysiologischer und diagnostischer Bedeutung ist die Tatsache, daß die Schilddrüsenhormone im Blut nur zu einem ganz verschwindend kleinen Teil in freier Form vorliegen. Elektrophoretische Untersuchungen (59, 432, 512, 525) hatten ergeben, daß Thyroxin an 3 verschiedene Proteine des Serums gebunden wird, nämlich an *Albumine*, an das *thyroxinbindende Globulin* (TBG, ein Inter- α -glykoprotein [161]) und an das *thyroxinbindende Praealbumin* (TBPA). Es besteht eine gewisse Altersabhängigkeit der Bindung der Schilddrüsenhormone an diese Plasmaproteine derart, daß in den mittleren Lebensjahren die Bindung an TBPA höher und die an TBG niedriger ist als in der Kindheit und im Alter (59). Die biologische in vivo-Bedeutung der in vitro einwandfrei nachweisbaren Bindung von Trijodthyronin an thyroxinbindendes Globulin (TBG) ist neuerdings etwas in Frage gestellt (145, 581).

Die Verhältnisse werden durch ein vereinfachendes Schema nach INGBAR und FREINKEL (245, 482) anschaulich gemacht (Abb. 7). Das *freie Schilddrüsenhormon* muß als das für die biologische Wirkung zur Verfügung stehende,

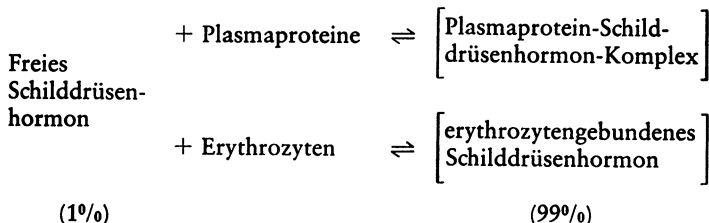


Abb. 7: Schematische Darstellung des Gleichgewichtes zwischen freiem Schilddrüsenhormon, Plasmaproteinen und Erythrozyten einerseits und Erythrozyten- bzw. Plasmaprotein-gebundenen Schilddrüsenhormonen andererseits, nach INGBAR und FREINKEL (245, 482).

aktive Schilddrüsenhormon bezeichnet werden (416). Das *Reservoir* der *proteingebundenen Schilddrüsenhormone* ist dagegen erstaunlich groß und kann bei Bedarf Hormone abgeben (Abb. 14). Freies T_4 und T_3 machen mit ihrer Konzentration weniger als 1% des gesamten Schilddrüsenhormongehaltes im Blut aus. Verfahren zur direkten Messung der freien Schilddrüsenhormone (Dialyse – Präzipitation; Ultrafiltration) zu diagnostischen Zwecken wurden angegeben (207, 247, 314, 315, 372, 386, 513), werden routinemäßig aber bisher kaum eingesetzt. Es findet sich etwa 10mal mehr freies $L-T_3$ als $L-T_4$ im Serum, was die physiologische und pathophysiologische Bedeutung des *Trijodthyronins* noch weiter unterstreicht (372, 477).

Abbildung 7 zeigt, daß freie Schilddrüsenhormone (weniger als 1%) und Plasmaproteine bzw. Erythrozyten auf der einen Seite im Gleichgewicht stehen mit den Komplexen aus Schilddrüsenhormon und Plasmaprotein bzw. Erythrozyten andererseits, wobei letztere zusammen über 99% des Blutgehaltes an Schilddrüsenhormonen darstellen. An diesem *Schema* läßt sich das *Prinzip der wichtigsten Labormethoden der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik* ($PB^{127}I$ -Bestimmung und T_3 -in vitro-Test) erläutern:

Trennt man vom Blut eines Patienten die Eiweißkörper ab und bestimmt in ihnen chemisch den Jodgehalt, so erhält man den $PB^{127}I$ -Wert (*proteingebundenes Jod im Serum*).

Inkubiert man radioaktiv markiertes L -Trijodthyronin mit Blut, so verteilen sich 99% des markierten T_3 zwischen Plasmaproteinen und Erythrozyten. Da die Kapazität der Schilddrüsenhormon-bindenden Plasmaeweißkörper begrenzt ist, findet man bei *erhöhtem endogenem Schilddrüsenhormongehalt weniger markiertes T_3 an den Plasmaeweißkörpern*. Die Bestimmung der Verteilung des markierten T_3 zwischen Plasmaeweißkörpern und Erythrozyten ist das Prinzip des von HAMOLSKY angegebenen T_3 -Erythrozyten-Aufnahmetests (189, 227, 482).

Heute werden die Erythrozyten bei diesen T_3 -in vitro-Tests entweder durch Ionenaustauscher (47, 52, 229, 251, 502, 511) oder durch Dextrangel (Sephadex G-25, Pharmacia Uppsala [476]) ersetzt. Für die *Praxis geeignete Testpackungen* sind im Handel (Thyrodex®, Fa. Picker GmbH; Triosorb®, Fa. Abbott, und TBI®, Fa. Mallinckrodt). *Kein T_3 -in vitro-Test mißt die tatsächliche Konzentration an freiem Trijodthyronin*. Gemessen wird vielmehr der partikelgebundene (Ionenaustauscherharze, Dextrangel) Anteil des markierten Trijodthyronins. Diese Werte sind von der angewandten Technik, vom pH, von der Ionenstärke, von der Temperatur usw. abhängig; es muß auch für

diese Verfahren jeweils ein *eigener Normalbereich* durch Untersuchung von schilddrüsen gesunden Personen erarbeitet werden. Zur Vermeidung von Irrtümern sollte man nicht von freiem, sondern von sog. *freiem* T_3 sprechen, wenn man die Ergebnisse des T_3 -in vitro-Tests (‰) angibt.

Im folgenden wird kurz über *Methode, diagnostische Treffsicherheit und Störfaktoren* der Bestimmung des proteingebundenen Jods im Serum ($PB^{127}I$) und der T_3 -in vitro-Teste (476, 482) berichtet.

a) Proteingebundenes Jod, Protein Bound Iodine ($PB^{127}I$)

Für die mikrochemische Bestimmung des proteingebundenen Jods im Serum sind verschiedene Methoden angegeben worden (29, 42, 269, 286, 476). In größerem Umfange zur Anwendung kommt heute die Autoanalyser-Methode der Fa. Technicon (42, 225) und die offene alkalische Veraschung nach BARKER (29, 476).

Man kann heute verlangen, daß diese mit keinem übermäßigen Aufwand verbundene, allerdings störanfällige (s. u.) $PB^{127}I$ -Bestimmung als Routine-methode der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik angesehen wird.

Abb. 8 gibt den *Normalbereich* des $PB^{127}I$ von euthyreoten Patienten und die Werte von Patienten mit Hyperthyreose bzw. Hypothyreose wieder (477). Der Normalbereich des $PB^{127}I$ von Schilddrüsen gesunden liegt bei uns jetzt zwischen 3,1 und 6,8 µg‰, und zwar bei Bestimmung durch alkalische Veraschung (429) und mittels Autoanalyser (225). Von anderen Laboratorien werden z. T. etwas höhere Normalbereiche angegeben, wobei grundsätzlich für diese Methode wie für andere klinisch-chemische Verfahren die Ermittlung eines eigenen Normalbereiches sowie die entsprechenden Qualitätskontrollen zu fordern sind (225, 429).

Der außerordentliche *praktische Wert* dieser Bestimmung liegt darin, daß nur in wenigen Einzelfällen Patienten mit *Hyperthyreose* nicht erhöhte Werte des $PB^{127}I$ haben (höchstens 5‰); die Abgrenzung einer *Schilddrüsenunterfunktion* von der Euthyreose gelingt dagegen nicht so gut, da bis zu 25‰ der Patienten mit Hypothyreose $PB^{127}I$ -Werte aufweisen, die in den unteren Normalbereich fallen (199, 378, 408, 477).

Problematisch wird diese Methode dadurch, daß erhöhte $PB^{127}I$ -Werte beobachtet werden, ohne daß eine Hyperthyreose vorliegt und umgekehrt erniedrigte $PB^{127}I$ -Werte vorkommen, ohne daß eine Schilddrüsenunterfunktion vorliegt. Bei 733 erhöhten $PB^{127}I$ -Werten ($> 7,2 \mu g\%$) des Jahres 1967 lag

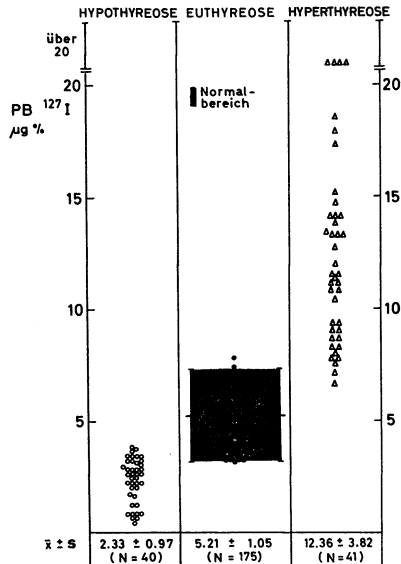


Abb. 8: $PB^{127}I$ -Werte bei Hypothyreose, Euthyreose und Hyperthyreose (458).

in unserem Beobachtungsgut (470, 580) nur bei 293 Bestimmungen (39%) eine Hyperthyreose vor. Allerdings verringerte sich die Zahl der jodverseuchten Seren außerordentlich nach Aufklärung der Einsender an unser Labor mittels Tabelle 4. Die *praktisch wichtigen Ursachen dieser Verfälschungen der $PB^{127}I$ -Werte* (Tab. 3, 4) müssen daher besprochen werden.

Erniedrigte $PB^{127}I$ -Werte finden sich (Tab. 3), ohne daß eine Hypothyreose vorliegt

- bei Behandlung von Patienten mit *L-Trijodthyronin*, da dieses aufgrund seiner höheren biologischen Wirksamkeit (S. 22) und seines niedrigeren Jodgehaltes (Abb. 3) bei niedrigem $PB^{127}I$ -Spiegel die TSH-Sekretion und die endogene Thyroxinproduktion hemmt (109).

Tab. 3: Falsch niedrige und hohe $PB^{127}I$ -WerteFalsch niedrige $PB^{127}I$ -Werte

L-Trijodthyronin
 Nephrotisches Syndrom
 Androgene
 Genetisch bedingter TBG-Mangel
 Sulfonamide, Salizylate, PAS, Dicumarol,
 Diphenylhydantoin, NFS, 2,4-Dinitrophenol,
 Gold, Kortikoide, Phenylbutazon, Tolbutamid

Falsch hohe $PB^{127}I$ -Werte

Gravidität, Oestrogene, Antioivulantien,
 akute intermittierende Porphyrrie, Hepatitis
 Substanzen mit organisch gebundenem Jod (Tab. 4)
 Bromsulphthalein

- Bei enteralem oder renalem Eiweißverlust (*nephrotisches Syndrom*) gehen thyroxinbindende Proteine verloren, was zu einer Minderung der Plasmaprotein-gebundenen Schilddrüsenhormone (Abb. 7) und damit zu einer Abnahme der $PB^{127}I$ -Werte führt (368, 521), ohne daß die für die euthyreote Funktionslage verantwortliche Konzentration an freien Schilddrüsenhormonen (Abb. 7, 14) sich ändern muß.
- Entsprechend niedrige $PB^{127}I$ -Werte finden sich bei einer Senkung der TBG-Spiegel durch Behandlung mit *androgenen Steroiden* (145) oder bei *genetisch bedingtem TBG-Mangel* (375).
- Einige Medikamente, z. B. Sulfonamide, Salizylate, PAS, Diphenylhydantoin, Marcumar, Kortikoide, Sulfonylharnstoffderivate (45, 94, 98, 109, 111, 142, 210, 255, 344, 369, 388, 463, 512, 525) senken den $PB^{127}I$ -Spiegel durch Verdrängung der Schilddrüsenhormone von den Serumproteinen; beim Phenylbutazon und Tolbutamid (s. III, S. 60) wird zusätzlich eine Störung der Schilddrüsenhormonsynthese angenommen.
- Nicht veresterte Fettsäuren verdrängen T_4 vom Albumin (223).

Ursache der für die Diagnostik so störenden *erhöhten $PB^{127}I$ -Werte ohne Hyperthyreose* (Tab. 3) ist vor allem die orale oder parenterale Verabreichung von Verbindungen, die Jod organisch gebunden enthalten. In Tabelle 4 sind nach FOLDENAUER (149) solche Medikamente zusammengestellt.

Praktisch besonders wichtig, weil am häufigsten störend sind für die Cholecystographie verwandte Kontrastmittel und die Präparate Mexase[®], Mexaform S[®] und Enterovioform[®], wobei letztere) nicht selten gerade wegen der Durchfälle, die aufgrund einer Hyperthyreose bestehen, gegeben werden!*

*) Inzwischen erfolgte aus diesen Gründen (328) die Einführung des nicht jodhaltigen Mexaform plus (s. S. 51).

Tab. 4: Organisch gebundenes Jod enthaltende Medikamente und Kontrastmittel, ergänzt nach (149, 194)

a) Medikamente	Klimax Taeschner	Strumex	Biloptin
	Ladival-comp.	Synmiol	Osbil
Alderin	Lamithyron	Synthelix	Orabilix
Agontan	Lebrojon	Testogan	Telepaque
Apondon	Lentinorm	Therment „Krewel“	Biliselectan
Astrumin	Lysartrosi	Thybon	Bilivistan
Azovag	Macino Asthmapulver	Thyreohorm	
Bioglandon		Thyreoid-Dispert	Myelographie:
Dethyrona	Mediment „Krewel“	Thyreoidin	Pantopaque
Diarent	Mexaform S	Thyreioiton	Jodipin
Dijodyl	Mexase	Thyreo-Mack	Lipiodol
Dijozol	Montigran	Vesalium	Ethiodan
Dona 200	Neocajod	Vioform	
Ekzemex	Neo-Inoton	Viscosal-R	Bronchographie:
Endojodin	Neo-Quimbo	Yatren	Broncho-Abrodil
Entero-sediv	Neo-Siwalin		Dionosil
Entero-Vioform	Priamide-Eupharma		Dionosil Oily
Euphakin	Prolugol		Joduron B
Felsol	Pruritol	b) Kontrastmittel	Per-Abrodil BR
Flaxedil	Quimbosan		
Gero-Hormetten	R-Anamycin-Saar	Urographie:	Hysterosalpingo-
Helojodan	Resotren comp.	Urografin	graphie:
Hyperämol	Respectol „Krewel“	Hypaque	Endografin
Idexur	Rheuma Ex	Conray	Jodipin
Iduridin	Rulun	Juduron	Joduron S
Ioprep	Sklerocholin	Uriodone	
Jobramag	Spenglersan Jocasen-	Tri-Abrodil	Angiographie:
Jodex	tabletten	Opacoron	Angiografin
Jodglidine	Stelabid		Urografin
Jod-Turipol	Strumadragées-Fides	Cholecystographie:	Urografin B
Jotifix	Strumase	Biligradin	Opacoron

c) Starke Jodverseuchung: $PB^{127}I$ -Bestimmung sinnlos (Dauer der Verseuchung)

- Medikamente: z. B.

Mexaform S	}	(mehrere Monate bis 1 Jahr)
Mexase		
Vioform		
Yatren		
Endojodin		
- Kontrastmittel:

z. B. Galle:	<table border="0"> <tr> <td>Biligradin</td> <td rowspan="2">}</td> <td rowspan="2">(mehrere Monate bis 1 Jahr)</td> </tr> <tr> <td>Biloptin</td> </tr> </table>	Biligradin	}	(mehrere Monate bis 1 Jahr)	Biloptin
Biligradin	}	(mehrere Monate bis 1 Jahr)			
Biloptin					
Niere:	Urografin	(Tage bis Wochen)			
Angiographie	}	(Tage bis Wochen)			
Herzkatheter					
Myelographie	}	(Monate bis Jahre)			
Lymphographie					

In der *Gravidität*, beim *Neugeborenen* und unter Behandlung mit *Östrogenen* oder *Ovulationshemmern* sind die TBG-Spiegel und damit die $PB^{127}I$ -Werte erhöht, ohne daß eine Hyperthyreose vorliegt (56, 109). Im Anfangsstadium einer *Hepatitis*, bei *akuter intermittierender Porphyrrie*, bei *genetisch bedingt erhöhtem TBG-Spiegel* und nach *Bromsulphthalein* werden ebenfalls falsch hohe $PB^{127}I$ -Werte beobachtet (109, 222, 255).

Die *Ursache* falsch hoher $PB^{127}I$ -Werte läßt sich aber auch bei sorgfältiger Befragung der Patienten *nicht immer sicher klären*. Aus dem Gesagten ergibt sich die Notwendigkeit, zumindest in ausgewählten Fällen weitere von diesen *Störfaktoren* möglichst *unabhängige Methoden* zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik einzusetzen (199, 470, 477).

b) T_3 -in vitro-Test

Bei uns hat sich die Dextrangelfiltration zur Bestimmung von sog. freiem und proteingebundenem Trijodthyronin-¹²⁵Jod bewährt (429, 476, 477, 482). Abbildung 9 zeigt, daß *Hyperthyreosen* in etwa 95% der Fälle ein erhöhtes sog. freies T_3 haben, während auch bei Änderung der Technik *Hypothyreosen* von Euthyreosen nur in etwa der Hälfte der Fälle zu unterscheiden sind (470, 476, 477, 478, 482).

Tabelle 5 faßt die Vorteile des T_3 -in vitro-Tests (Dextrangelfiltration) zusammen, wobei vor allem die Unabhängigkeit von einer Jodverseuchung des zu untersuchenden Serums praktisch wichtig ist.

Tab. 5: Bedeutung des T_3 -in vitro-Tests.

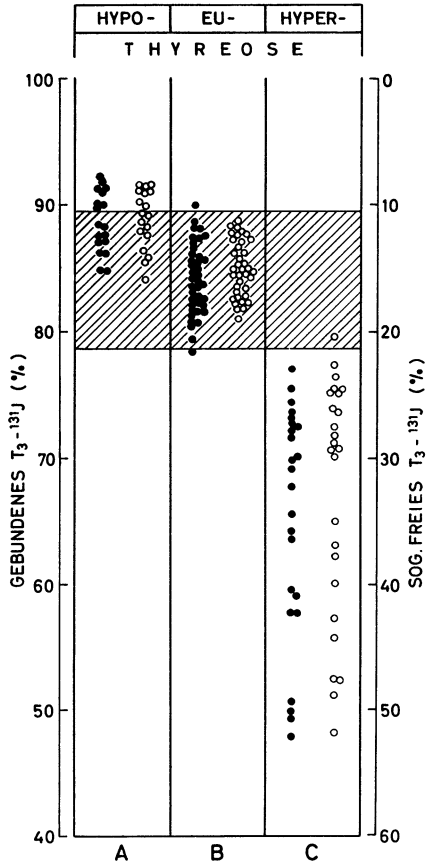
1. Gute Differenzierung des Schilddrüsenfunktionszustandes
2. Freies Schilddrüsenhormon = pathogenetisch bedeutsamer Parameter
3. Keine Radiojodbelastung des Patienten (Kinderklinik)
4. Störfaktoren der üblichen Diagnostik entfallen, z. B. Kontrastmittel

Obwohl die *diagnostische Wertigkeit* der T_3 -in vitro-Teste für die Abgrenzung einer Hyperthyreose von der Euthyreose im ganzen zufriedenstellend ist, so müssen doch auch bei dieser Methode die möglichen *Störfaktoren* besprochen werden:

Ein *erniedrigtes*, sog. freies = dextrangelgebundenes T_3 *ohne* Vorliegen einer *Hypothyreose* findet sich bei Gravidität, unter Östrogen- oder Antioivulan-

Abb. 9: Diagnostische Wertigkeit der Bestimmung der Serumproteinbindung von radiojodmarkiertem Trijodthyronin mittels Dextrangelfiltration (477, 478).

A = Hypothyreose, B = Euthyreose, C = Hyperthyreose.
Punkte = gebundenes, Kreise = sog. freies T₃.
Wegen der längeren Halbwertszeit und besseren Stabilität verwenden wir jetzt T₃-¹²⁵J (429, 470).



tienbehandlung (56), bei manchen Fällen von Hepatitis und Lebercirrhose (527, 543) und bei der akuten intermittierenden Porphyrrie (222). Die PB¹²⁷I-Werte sind bei diesen Zuständen, wie bereits erwähnt, erhöht (Tab. 3).

Wichtiger noch ist das Auftreten von *erhöhten* Werten des sog. freien T₃, wie es bei vielen unspezifischen Krankheiten (*Dysproteinämie!*) gefunden wird. In diesen Fällen liegt eine Verminderung des thyroxinbindenden Praealbumins

(TBPA) vor (387, 524). Man muß für die Beurteilung eines T_3 -in vitro-Testes eine Senkung, besser eine Serumelektrophorese haben! Weiter findet sich ein erhöhtes sog. freies T_3 , *ohne* daß eine *Schilddrüsenüberfunktion* vorliegt bei erhöhtem CO_2 -Partialdruck und bei Behandlung mit bestimmten *Medikamenten* (Salizylate, PAS, Sulfonamide, Dicumarol, Diphenylhydantoin, Phenylbutazon usw.), die z. T. den $PB^{127}I$ -Wert erniedrigen (Tab. 3).

Bei gleichzeitiger Bestimmung von $PB^{127}I$ und Serumproteinbindung von markiertem Trijodthyronin (T_3 -in vitro-Test) läßt sich durch Multiplikation der Werte ein Index errechnen, der in einem Teil der Fälle die richtige Diagnose der Schilddrüsenfunktion erlaubt (94). Dieser *Index der freien Schilddrüsenhormone* (200) ist nur dann physiologisch sinnvoll, wenn der $PB^{127}I$ -Wert nicht durch jodhaltige Substanzen verfälscht ist; der *Index* gibt dann als das *Produkt* vom *Gesamtgehalt* an *Schilddrüsenhormonen* im Serum mal dem sog. *freien Anteil*, welcher wohl zu dem wahren freien Anteil in Beziehung steht (S. 23), zwar einen fiktiven Wert wieder, der aber der Konzentration an biologisch aktivem freiem Schilddrüsenhormon irgendwie entspricht (Abb. 14, 26). Der Index der freien Schilddrüsenhormone erlaubt eine Beurteilung der Schilddrüsenfunktion bei *gegensinniger* Veränderung des $PB^{127}I$ -Wertes und des Ergebnisses des T_3 -Testes z. B. bei Gravidität oder Antiovalantienbehandlung (s. o.).

c) *Butanolextrahierbares Jod ($BE^{127}I$), Serumgesamthyroxinbestimmung, „ T_4 by column“*

Es war vor allem die verhältnismäßig große Zahl von *jodverseuchten Seren*, die nach einer Ergänzung der $PB^{127}I$ -Bestimmung durch Methoden suchen ließ, bei welchen eine *Schilddrüsenhormonextraktion* aus dem Serum vor dem Nachweis eingeschaltet wurde.

- Größere Verbreitung fand vor allem die Bestimmung des *butanolextrahierbaren Jods* ($BE^{127}I$). Die Methode ist jedoch recht aufwendig und stör anfällig und garantiert auch nicht die vollständige Entfernung jodhaltiger Störfaktoren (270, 271, 378).
- Die sog. *Serumgesamthyroxinbestimmung* nach MURPHY und PATTEE (364) beruht darauf, daß mit Alkohol bei einer Ausbeute von 70–80% die Schilddrüsenhormone extrahiert werden. Nach Trocknung des Extraktes erfolgt der Nachweis der Schilddrüsenhormone durch Bestimmung der kompetitiven Verdrängung von an standardisierte thyroxinbindende Proteine gebundenem markiertem Thyroxin (91, 240, 364, 500).

Trotz der etwas unsicheren Extraktion erfreut sich dieser Test zunehmender Beliebtheit. Er ist bereits in einer Testpackung im Handel (Tetra-sorb®, Abbott). – Schließlich hat man das Problem der Bestimmung von Schilddrüsenhormonen in Anwesenheit störender jodhaltiger Verbindungen auch dadurch zu lösen versucht, daß man durch eine *Säulenchromatographie* die Schilddrüsenhormone isolierte und sie anschließend nachwies (281).

Praktisch wichtig:

Wenn die PB^{127I} -Bestimmung durch Verunreinigung eines Serums mit jodhaltigen Störfaktoren nicht möglich ist, so wird man in der Mehrzahl der Fälle mit dem T_3 -in vitro-Test auskommen. Ist das nicht möglich (z. B. Dysproteinämie), so dürfte die Bestimmung des Serumgesamththyroxins nach MURPHY und PATTEE die empfehlenswerteste Methode sein. BE^{127I} und Serumgesamththyroxinbestimmung helfen jedoch nicht weiter, wenn durch Medikamente (z. B. Antioovulantien) oder Erkrankungen (z. B. Leberkrankheiten) eine Verschiebung des Verhältnisses von sog. freiem zu proteingebundenem Schilddrüsenhormon eingetreten ist (Tab. 3).

3. Methoden zur Erfassung der peripheren Wirkung der Schilddrüsenhormone

Diese Verfahren haben, wie vor allem die 1896 von MAGNUS-LEVY eingeführte Bestimmung des Grundumsatzes, das historische Verdienst, in den Jahrzehnten vor der Einführung der jetzt zur Verfügung stehenden zuverlässigeren und empfindlicheren, schilddrüsenpezifischen Untersuchungsmethoden die Diagnostik und pathophysiologische Kenntnis der Schilddrüsenkrankungen ganz wesentlich bereichert zu haben. Auch heute noch wird das eine oder andere der zu erwähnenden Verfahren von uns Klinikern gern angewandt, und das hat seinen Grund eben darin, daß die Erfassung der Schilddrüsenhormonwirkung auf die Peripherie diagnostisch durchaus nützlich sein kann, besonders z. B. zur Verlaufsbeobachtung bei einer behandelten Hyperthyreose. Während bei sinnvoller Kombination von Radiojoddiagnostik und Bestimmungsmethoden des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut (S. 15 bis S. 31) nur ein sehr geringer Prozentsatz der Schilddrüsenkrankung nicht diagnostiziert werden kann, gilt für die Methoden der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik, denen die periphere Wirkung der Schilddrüsenhormone zugrunde liegt, daß sie leider *sehr unspezifisch* und *störanfällig* sind und für sich *allein keine diagnostischen Schlüsse* zulassen.

a) Bestimmung des Grundumsatzes

Methodik und Fehlerquellen wurden von BANSI (26) ausführlich besprochen. Extrathyreoidale Faktoren, die den *Grundumsatz* erhöhen können, *ohne* daß eine *Schilddrüsenüberfunktion* vorliegt, sind u. a. Rauchen, Angst, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Emphysem, Schwangerschaft, Fieber und viele andere Ursachen.

Der Aufwand der Grundumsatzbestimmung steht in keinem Verhältnis zu seiner diagnostischen Wertigkeit; 20% der Hyperthyreosen und 25% der Hypothyreosen haben einen normalen Grundumsatz (341).

b) Serumcholesterinbestimmung

Bei Patienten mit *Schilddrüsenunterfunktion* finden sich recht konstant über dem Normalbereich (257) liegende Serumcholesterinspiegel. Biochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Cholesterinsynthese der Leber im Vergleich zur Norm eher vermindert ist; die Ausscheidung von Cholesterin ist aber noch viel stärker herabgesetzt, woraus die *erhöhten Serumcholesterinspiegel* resultieren. – Patienten mit *Hyperthyreose* haben dagegen im Mittel *niedrigere* Serumcholesterinwerte als Normalpersonen. Hier überwiegt die Steigerung der Cholesterinausscheidung mit der Galle die an sich ebenfalls gesteigerte Synthese in der Leber (180, 447, 528). Weitere Ursachen einer *Hypocholesterinämie* sind angeborene Fettstoffwechselstörungen, Malabsorption-Maldigestion (Ileumresektion) und Leberinsuffizienz, z. B. bei fortgeschrittener Zirrhose (257). Niemand wird daher auf die Idee kommen, aus einem erniedrigten Cholesterinspiegel allein eine Hyperthyreose zu diagnostizieren. Normalisiert sich ein erniedrigter Wert jedoch bei Behandlung einer Hyperthyreose, so kann das als Erfolgskriterium der Therapie gelten. Das umgekehrte gilt für die Hypothyreose.

c) Messung der Achillessehnenreflexzeit

Schon bei der klinischen Untersuchung von Patienten mit Myxödem kann ohne apparative Registrierung auffallen, daß die Reflexe, vor allem der ASR, verlangsamt ablaufen. Dieses Phänomen ist genau untersucht worden. Bei graphischer Registrierung der Reflexabläufe zeigt sich tatsächlich eine signifikante Differenz der Mittelwerte von euthyreoten Patienten zu Patienten mit

Schilddrüsenunterfunktion einerseits und Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion andererseits. Die Überlappungen der Bereiche sind jedoch sehr beträchtlich. Hinzu kommt, daß die *Verlangsamung des Achillessehnenreflexes* nicht nur bei *Schilddrüsenunterfunktion*, sondern z. B. auch bei *Abkühlung* des Muskels, bei *Niereninsuffizienz* (Hyperkaliämie) und bei *diabetischer Polyneuropathie* gefunden wird. Auch bei diesem Test sind also Trefferquote und Spezifität nicht besonders günstig (51, 100, 128, 150, 304).

d) Bestimmung der Kreatinphosphokinase, Kreatinurie, Kreatinbelastungstest, Hydroxyprolinausscheidung

Die CPK im Serum ist durch eine Permeabilitätssteigerung der Zellmembran beim Myxödem erhöht (100). Die Hydroxyprolinausscheidung mit dem Urin ist beim Myxödem entsprechend dem verminderten Skeletumbau verringert (141, 268). Die Kreatinausscheidung ist bei Hyperthyreose mit und ohne Kreatinbelastung erhöht (26, 378). Diese Methoden haben für die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik keine Bedeutung mehr. Auch die Erhöhung des Tyrosinspiegels bei Hyperthyreose ist nicht spezifisch (444).

4. Weitere Laboratoriumsdiagnostik

Hier ist die keineswegs konstante relative *Lymphozytose* (Kochersches Blutbild) und die Steigerung der Erythropoese bei Hyperthyreose zu erwähnen (26, 76, 118).

Bei Patienten mit Hyperthyreose findet sich, allerdings keineswegs in allen Fällen, eine Tendenz zu *Hyperkalzämie* sowie ein beschleunigter Skeletumbau (11, 12, 35, 67, 106, 117, 190, 340). Gelegentlich ist differentialdiagnostisch ein Epithelkörperchenadenom (s. Teil IB) oder eine andere Ursache der Hyperkalzämie auszuschließen. Das Serummagnesium kann bei Hyperthyreose erniedrigt sein (113, 583).

Die Untersuchung der Nebennierenrindenfunktion bei Schilddrüsenüberfunktion hat einen *beschleunigten Umsatz der Kortikosteroide* mit z. T. leicht erhöhten Ausscheidungen z. B. von 17-Hydroxykortikosteroiden ergeben. Die Plasma-Halbwertszeit von Kortisol ist bei Hyperthyreose verkürzt, der sog. *freie Anteil des Serumkortisols* ist *erhöht* (217) und die Suppression der endogenen Kortikosteroidsekretion durch exogene Kortikoidzufuhr ist verkürzt (216). In der thyreotoxischen Krise wurde eine *herabgesetzte Stimulierbarkeit* der Nebennierenrinde durch ACTH beobachtet (137, 410, 468). Wäh-

rend normalerweise Kortikosteroide die Schilddrüsenfunktion hemmen (S. 46), wurde vereinzelt das Auftreten von Hyperthyreosen unter einer hochdosierten Steroidbehandlung beschrieben (71). – Die Niere zeigt bei Hyperthyreose eine Verminderung der Konzentrationsfähigkeit (104).

Klinische Beobachtungen zeigten, daß ein bestehender *Diabetes mellitus* durch das Hinzutreten einer Hyperthyreose sich verschlechtert, während eine dazukommende Hypothyreose den *Diabetes mellitus* mildert. Sowohl bei oraler Glukosebelastung (gesteigerte Resorption) als auch bei einem Teil der intravenösen Glukosebelastungen findet man bei Patienten mit *Hyperthyreose* (Teil III, S. 30) eine *Verminderung der Glukosetoleranz* bei Insulinunterempfindlichkeit und erhöhten Spiegeln von nicht veresterten Fettsäuren (99, 112, 165 a, 184, 303, 459, 573).

Bezüglich weiterer unspezifischer, aber für die Klinik z. T. differentialdiagnostisch interessanter Laboratoriumsbefunde darf auf die Monographie von OBERDISSE und KLEIN (378) verwiesen werden.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend empfehlen wir für die Praxis folgendes diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine Schilddrüsenüberfunktion:

Nach möglichst sorgfältiger Anamnese und Untersuchung (Tab. 1) werden zuerst die Methoden zur Erfassung des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut ($PB^{127}I$ -Bestimmung, T_3 -in vitro-Test) eingesetzt. Sie erfordern nur eine einfache Blutabnahme. Fallen sie negativ aus, so ist die Hyperthyreose zu über 95% unwahrscheinlich.

Bestätigt die $PB^{127}I$ -Bestimmung oder der T_3 -in vitro-Test den klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer Hyperthyreose, so wird der bewährte Radiojodspeicherungstest (Speicherungskurvenverlauf) einschließlich der Szintigraphie, evtl. durch Trijodthyroninsuppressionstest oder TSH-Stimulationstest ergänzt, angewandt.

Indirekte, die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf die Peripherie erfassende Verfahren, wie die Grundumsatzbestimmung, die Messung der Achillessehnenreflexzeit oder die Cholesterinbestimmung sind, allein eingesetzt, nicht zuverlässig genug.

C. Endokrine Ophthalmopathie

Die Zeichen der endokrinen Ophthalmopathie werden beim *Morbus Basedow*, wie aus Tabelle 1 ersichtlich, in etwa 50–70% der Fälle gefunden. Es ist wichtig zu wissen, daß die *endokrine Ophthalmopathie* aber auch bei *euthyreoten Patienten*, bei denen die hormonanalytischen Untersuchungen im Blut (S. 21) und die Tests der peripheren Wirkung der Schilddrüsenhormone (S. 31) normal ausfallen, keineswegs selten vorkommt. Dabei muß zwischen Patienten, die von vornherein euthyreot sind und solchen, die nach Behandlung einer Hyperthyreose euthyreot sind, unterschieden werden. Gelegentlich wird der endokrine Exophthalmus sogar bei eindeutiger Schilddrüsenunterfunktion beobachtet. Wir müssen also folgende Unterteilung machen:

- Hyperthyreote Ophthalmopathie (Morbus Basedow).
- Primär euthyreote endokrine Ophthalmopathie.
- Sekundär euthyreote endokrine Ophthalmopathie.
- Hypothyreote endokrine Ophthalmopathie.

Die klinischen Zeichen der endokrinen Ophthalmopathie (566 a) sind:

Lidretraktion (Dalrymplesches Zeichen),

Graefesches Zeichen (das Oberlid folgt dem Bulbus nicht beim Blick nach unten),

seltener Lidschlag (Stellwaagsches Zeichen) und

Konvergenzschwäche (Möbiussches Zeichen, welches Übergänge zu symptomatischen Ophthalmoplegien aufweisen kann).

Bei dieser *Ophthalmoplegie* handelt es sich jedoch nicht um eine Innervationsstörung, sondern um eine Myopathie der äußeren Augenmuskeln (s. 11), bei der man histologisch eine Vakuolisierung der Muskulatur sowie lymphozytäre Infiltrate findet. Die hieraus resultierenden *Doppelbilder* sind für den Patienten besonders unangenehm und beeinträchtigen seine Erwerbsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit. Ferner gehören zur endokrinen Ophthalmopathie Glanzauge, gesteigerte Tränensekretion, Fremdkörpergefühl, *Konjunktivitis*, konjunktivales Ödem, *Lidödem*, Keratitis und schließlich die gefürchteten *Ulcerata corneae*, die zu Narben oder unter Umständen zu einer Ausbreitung der Infektion auf den ganzen Bulbus führen können. Bestehen die geschilderten Symptome in voller Schwere und droht die Erblindung, so spricht man von *malignem Exophthalmus* (Abb. 10).



Abb. 10: Sekundär euthyreoter maligner Exophthalmus.

W. W., 64 J., m.: Strumaresektion 1955. Radiojodtherapie (zweimal) 1962.
a) nach zweimaliger Retrobulbärbestrahlung (Anfang 1969),



b) nach einer weiteren Retrobulbärbestrahlung (Gesamtdosis: 1200 RHD) und nach 5monatiger Kortikoidbehandlung (15–25 mg Ultralan® oral) und L-Thyroxin-Substitution (25 µg/Tag p. o.).



Abb. 11: Morbus Basedow mit beiderseitigem Exophthalmus und praetibialem Myxödem. B. C., 40 J., w.

Ein Schwestersymptom der endokrinen Ophthalmopathie ist das *zirkumskripte Myxödem* (lokalisiertes, praetibiales Myxödem, Abb. 11). Dabei handelt es sich um meist relativ scharf umschriebene ca. fünfmarkstückgroße oder auch größere Areale, in denen die Epidermis infiltriert ist und einen erhöhten Mucopolysaccharidgehalt (490) aufweist. Die Hautfältelung ist verstrichen (Abb. 11). Bei der Palpation sind diese Bezirke relativ derb. Der Begriff Myxödem ist insofern mißverständlich, als dabei eben gerade keine Schilddrüsenunterfunktion vorzuliegen braucht. Im klinischen Verlauf und im Ansprechen auf die Therapie (293) folgt das praetibiale Ödem meist ganz der endokrinen Ophthalmopathie. Liegt gleichzeitig eine *Osteoarthropathia hypertrophicans* (*Akropachie*, z. B. Trommelschlegelfinger) vor, so spricht man von *E.M.O.-Syndrom* = Exophthalmus—Myxödema circumscriptum—Osteoarthropathia hypertrophicans—Syndrom (58).

Der Exophthalmus dieser Patienten kann *seitenverschieden* ausgeprägt sein. Er kommt auch *ganz einseitig* vor, was dann erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten (472) machen kann.

Die Differentialdiagnose des einseitigen endokrinen Exophthalmus hat alle raumfordernden retrobulbären Prozesse zu berücksichtigen.

Neben den üblichen Schädelaufnahmen müssen *Röntgenaufnahmen* der Orbita (nach RHEESE) und der Nasennebenhöhlen, Tomogramme und evtl. Angiogramme angefertigt werden. Wir sahen solche einseitigen Exophthalmen unter anderem bei Tränendrüsen-Karzinomen, Meningeomen, Epipharynxtumoren, Plasmozytomen und beim Hyperparathyreoidismus (brauner Tumor). Bei pulsierendem Exophthalmus muß man an a. v. Aneurysmen denken (Karotisanteriographie); bei intermittierendem Exophthalmus können retrobulbäre Venenkonvolute vorliegen, wie auch wir in einem Fall beobachteten. Diese lassen sich phlebographisch darstellen (298).

Die *ophthalmologische Diagnostik* der endokrinen Ophthalmopathie umfaßt neben der routinemäßigen Untersuchung des äußeren Auges sowie der Kornea (Spaltlampe) die Messung des Exophthalmus mit dem Hertel-Ophthalmometer. Zeigt der Bulbus im Vergleich zur Gegenseite eine wesentliche Achsenabweichung, so spricht das mehr für einen raumfordernden Prozeß. Neuerdings lassen sich durch Ultraschalldiagnostik Gewebsvermehrungen von entzündlichen Infiltraten unterscheiden (391).

Wichtig ist ferner die *Radiojoddiagnostik*, die bei Fällen von endokrinem Exophthalmus praktisch immer einen beschleunigten Radiojodumsatz (S. 17) aufzeigt. Der L-Trijodthyroninsuppressionstest zeigt, wie bereits erwähnt, beim endokrinen Exophthalmus nach HORSTER (233) immer eine negative Suppression (S. 19), während im Münchener Untersuchungsgut ein Teil der euthyreoten endokrinen Exophthalmen positive Suppressionsteste aufwies (197). Die Plasmahalbwertszeit von radioaktiv markiertem Thyroxin ist bei primär euthyreotem endokrinem Exophthalmus verkürzt (80, 245). Dieser Befund hat zu der Auffassung geführt, daß es sich bei Patienten mit primärer euthyreoter endokriner Ophthalmopathie um ein Vorstadium des Morbus Basedow (Prä-Basedow) handele.

Über die *Pathogenese* (S. 45) der endokrinen Ophthalmopathie ist man sich noch nicht einig (378, 481). Einige Autoren halten den von DOBYNS und STEELMAN beschriebenen *hypophysären Exophthalmus-produzierenden Faktor (EPF)* für wesentlich (232, 233, 290, 458, 466, 561). Andere Autoren sind der Meinung, daß der sogenannte *Long-Acting Thyroid Stimulator (LATS)* (S. 44) für den Exophthalmus und das praetibiale Myxödem verantwortlich sei (291, 294, 400), was aber keineswegs gesichert ist (233, 264, 488). Auch andere Immunglobuline vom IgM-Typ wurden für exophthalmogen erklärt (327).

Die endokrine Ophthalmopathie und ihre Behandlung stellen an die Geduld von Patienten und Arzt erhebliche Anforderungen. Der Besprechung der *Behandlung der endokrinen Ophthalmopathie* sei ein Schema von LAMBERG (302) über den natürlichen Ablauf der Augenerkrankung vorangestellt (Abb. 12). Nach diesem Schema erreichen die Augensymptome erst nach einiger Zeit (Wochen oder Monate) ihr Maximum, um auch ohne Therapie im weiteren Ablauf sich wieder zu bessern. Aufgabe der Behandlung ist in erster Linie die Vermeidung der Überschreitung der Grenze zum für das Auge und die Sehkraft gefährlichen Bereich (Abb. 12). Daneben gilt es die subjektiv unangenehmen beschriebenen Symptome, vor allem auch das Auftreten von Doppelbildern versuchsweise zu beeinflussen.

Die *ophthalmologische Lokalbehandlung* erfolgt zunächst mit Augensalben (Bepanthen®, Irgamid®). Guanethidin-Tropfen lokal wurden neuerdings empfohlen (101, 494). Bei fehlendem Lidschluß wird zur Vermeidung von Hornhautulcerationen und Infektionen eine feuchte Kammer (Uhrglasverband) angelegt. In seltenen Fällen mögliche und nötige operative Eingriffe sind eine *Blepharorrhaphie*, eine Tenotomie des M. levator palpebrae, die allerdings den Nachteil einer bleibenden Ptosis hat, oder die Orbitaldekompression nach NAFZIGER oder KRÖNLEIN. Während die Blepharorrhaphie noch öfter durchgeführt wird, ist eine Orbitaldekompression heute kaum mehr erforderlich.

Die *internistische Therapie* besteht in einer Behandlung mit einem *Kortikoidstoß*, z. B. 30 mg Prednisolon pro Tag über einige Wochen (234, 560, 563), was zu einer Verminderung der LATS-Spiegel führt. Dazu wird man bei

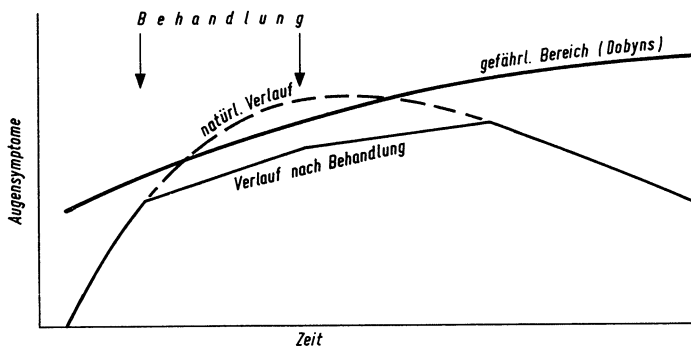


Abb. 12: Einfluß der Behandlung auf den natürlichen Verlauf der endokrinen Ophthalmopathie (302).

primär oder sekundär euthyreoter endokriner Ophthalmopathie (S. 35) vorsichtig *Schilddrüsenhormone* geben. Von HORSTER (233, 234, 238) wurde sehr nachdrücklich die Behandlung mit D-Thyroxin (Dethyrona®) empfohlen (231). Diese Behandlung soll zu einer Abnahme der EPF-Spiegel im Serum führen. Nach unseren Erfahrungen führt diese Therapie jedoch nicht selten bei der „euthyreoten“ endokrinen Ophthalmopathie zum Auftreten einer Hyperthyreose (297), was insbesondere auch für die Behandlung mit D-Tri-jodthyronin gilt (430).

Besonders bewährt, vor allem bei drohendem *malignem Exophthalmus*, hat sich die Bestrahlungsbehandlung nach HORST, SAUTTER und ULLERICH (228). Es handelt sich um eine *Röntgenbestrahlung des Retrobulbärarums* und des Hypophysenvorderlappens. Dabei ist die *entzündungshemmende* Wirkung auf den Retrobulbärraum sicher viel entscheidender als die fragliche Minderung der hypophysären EPF-Sekretion, da bei dieser Bestrahlung keine Zeichen der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz resultieren. In den meisten Fällen von endokriner Ophthalmopathie läßt sich mit diesem Vorgehen die Überschreitung der Grenze zum Gefahrenbereich (Abb. 10, 12) vermeiden (228). – Größere Erfahrungen über die Behandlung des malignen Exophthalmus mit operativer Hypophysektomie oder Implantation von radioaktiven Trägern in die Sella liegen nicht vor. Es gibt aber Fälle von endokriner Ophthalmopathie bei hypophysektomierten Patienten (S. 44), was wohl gegen die ausschließliche pathophysiologische Bedeutung des EPF spricht.

Paradoxiereise beobachtet man manchmal bei *vollständiger Ausschaltung der Schilddrüse* durch Radiojod oder Operation *Besserungen* des endokrinen Exophthalmus. Solche Besserungen haben auch wir bei Patienten, bei denen wegen der Größe der Struma eine Strumaresektion durchgeführt wurde, gesehen (361, 394, 584). Diese Erfahrungen sprechen für die pathophysiologische Bedeutung eines *Schilddrüsenfaktors* (LATS?, S. 44) für den endokrinen Exophthalmus. Auch die klinische Erfahrung, daß beim Myxödem mit um zwei Zehnerpotenzen erhöhtem TSH-Spiegel (S. 81) verhältnismäßig selten ein endokriner Exophthalmus beobachtet wird, spricht im Hinblick auf die hier eigentlich zu erwartende Mitsekretion von EPF dagegen, daß eine einheitliche Erklärung der endokrinen Ophthalmopathie durch den Exophthalmus produzierenden Faktor zutrifft. Wir müssen damit rechnen, daß es *mehr als eine Ursache* der endokrinen Ophthalmopathie gibt und daß die Pathogenese *komplex* ist.

Besonders problematisch ist die Behandlung des endokrinen Exophthalmus bei gleichzeitiger Hyperthyreose, also bei Morbus Basedow. Die absolut notwendige Behandlung der Hyperthyreose (S. 52 ff.) mit antithyreoidalen Substanzen, Radiojod oder Operation führt nicht selten zu einer *Verschlechter-*

zung des Exophthalmus (Abb. 13). Es erfordert viel Geduld und Laboratoriumsaufwand, um die in *Ergänzung der Hyperthyreosebehandlung erforderliche Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen in der richtigen Dosierung* durchzuführen. Man wird sich dabei nach der Hyperthyreosesymptomatik und soweit Kombinationspräparate von L-Thyroxin und L-Trijodthyronin (z. B. Novothyral®) zur Behandlung verwandt werden, auch nach den $PB^{127}I$ -Spiegeln und den T_3 -in vitro-Tests richten müssen. Bei Behandlung mit *antithyreoidalen Substanzen* ist es immer wieder recht schwierig, zwischen den drei Gefahren, Verschlechterung des Exophthalmus – Rezidiv der Hyperthyreose – Zunahme der Strumagröße, den richtigen Weg zu finden (Abb. 13). In einer Reihe von Fällen kann das schließlich Anlaß zu einer *Strumaresektion* sein (19, 175, 188, 288, 470). Eine Ophthalmopathie schließt also keineswegs von vornherein die Strumaresektion zur Behandlung des Morbus Basedow aus, denn die *Gefahr einer Verschlechterung der Ophthalmopathie* ist unabhängig von der Geschwindigkeit, mit der bei einem Morbus Basedow die Euthyreose erzielt wurde, bei *jeder Behandlungsart* (Radiojodtherapie, antithyreoidale Substanzen, subtotale Strumaresektion) gegeben.

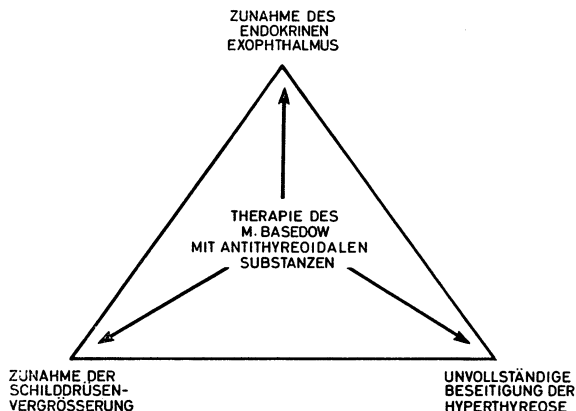


Abb. 13: Gefahrendreiecke bei medikamentöser Behandlung des Morbus Basedow.

Praktische Konsequenzen

1. Bei einseitigem Exophthalmus Einsatz aller diagnostischen Möglichkeiten zum Ausschluß eines raumfordernden Prozesses.

2. Bei endokrinem Exophthalmus wird die Schilddrüsenfunktion nach $PB^{127}I$ und T_3 -in vitro-Test beurteilt, da auch bei primär euthyreotem Exophthalmus ein beschleunigter Radiojodumsatz gefunden wird.
3. Bei Behandlung eines Morbus Basedow durch Radiojod, antithyreoidale Substanzen oder Strumaresektion (S. 61) müssen Schilddrüsenhormone in niedriger Dosierung gegeben werden. Damit soll verhindert werden, daß z. B. durch eine Strumaresektion der Schilddrüsenhormonspiegel zu weit unter die Norm absinkt, weil hierdurch eine Verschlechterung der Ophthalmopathie begünstigt werden könnte (Kontrolle durch $PB^{127}I$ -Bestimmung, T_3 -in vitro-Test).
4. Die endokrine Ophthalmopathie wird in Zusammenarbeit von Ophthalmologen, Radiologen und Internisten behandelt. Lokalbehandlung, Substitution von Schilddrüsenhormonen, Kortikoidtherapie, retrobulbäre Bestrahlung usw. sollen rechtzeitig eingesetzt werden, um die Entwicklung eines malignen Exophthalmus nach Möglichkeit zu verhindern.

D. Pathogenese des Morbus Basedow und der endokrinen Ophthalmopathie

Man könnte sich die Besprechung der Ätiologie und der Pathogenese des Morbus Basedow leicht machen, indem man einfach feststellt: Sie sind noch nicht geklärt. Bei der Häufigkeit und der Schwere dieses Krankheitsbildes wird aber nahezu jeder Arzt irgendwann einmal mit diesen Fragen konfrontiert. So wenig wirklich Sicheres bekannt ist, so zeichnet sich doch schon jetzt die Möglichkeit ab, daß pathogenetisch mehrere Faktoren eine Rolle spielen können (470, 481).

Man hat den Morbus Basedow lange Zeit für eine hypophysär bedingte Erkrankung gehalten (Abb. 14). Diese Annahme stützte sich vor allem auch auf

Abb. 14: Regulation der Konzentration an freiem Schilddrüsenhormon im Blut.

Die Regelgröße „freies Schilddrüsenhormon“ wird durch Rückkoppelung konstant gehalten. Sinkt das freie Schilddrüsenhormon im Blut ab, so kommt es zu vermehrter Sekretion des thyrotropin-releasing-factor (TRF) durch hypothalamische Kernareale und zu vermehrter Ausschüttung von TSH (Thyreoida stimulierendes Hormon), welches die Sekretion der Schilddrüsenhormone steigert. Nur ein sehr kleiner Teil der im Blut zirkulierenden Schilddrüsenhormone ist frei, während das Reservoir plasma-proteingebundener Schilddrüsenhormone verhältnismäßig groß ist (Abb. 7). Nur die freien Schilddrüsenhormone stehen unmittelbar für die biologische Wirkung und den Abbau zur Verfügung, aus (481).

hypothalamische
Kernareale :

Hypophysen -
Vorderlappen :

periphere
Drüse :

Blut :

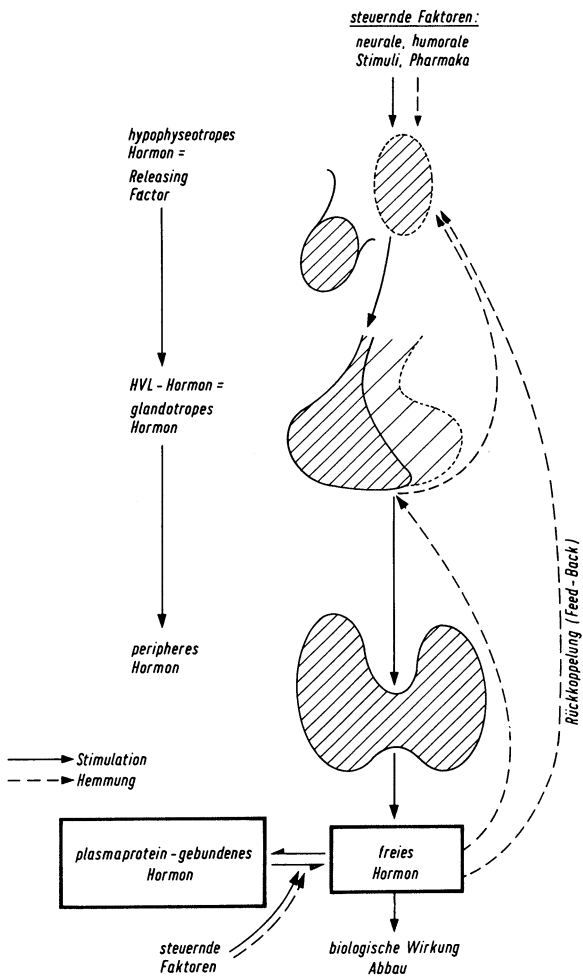


Abb. 14

die vermutete Häufung der Basedow-Fälle zur Zeit des Klimakteriums, für die man eine mit der gesteigerten Gonadotropinsekretion einhergehende TSH-Mehrsekretion annahm. Die Vorstellung, daß das *thyreotrope Hormon (TSH)*, welches von JUNKMANN und SCHOELLER sowie LOESER 1932 isoliert wurde (zit. nach 26, 378), für die Überstimulierung der Schilddrüse verantwortlich sei, schien experimentell insofern belegt zu sein, als durch TSH-Verabreichung bei Tier und Mensch tatsächlich das Bild einer Schilddrüsenüberfunktion zu erzielen ist (JORES, zit. nach 26). Alle Bemühungen, im Plasma von Basedow-Patienten erhöhte TSH-Spiegel nachzuweisen, sind bisher jedoch ohne überzeugenden Erfolg gewesen. Man fand im Gegenteil eher *geringfügig* gegenüber der Norm *erniedrigte TSH-Spiegel* (6, 46, 261, 263, 299, 311, 312, 366, 383, 384, 411, 481, 540). Fälle, bei denen ein Morbus Basedow *nach* zurückliegender *Hypophysektomie* auftrat, weisen bereits von der klinischen Beobachtung her auf die Möglichkeit einer *extrahypophysären Ursache* des Morbus Basedow hin (37, 83, 177), wenn auch nicht in allen Fällen die vollständige Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens gesichert war.

Ein 49-jähriger Patient (O. S.) entwickelte von 1959 bis 1966 eine *Akromegalie*. Nach erfolgloser Röntgenbestrahlung der Sella wurde 1966 eine *Implantation von $^{90}\text{Yttrium}$* durchgeführt. Es resultierte akut eine substitutionsbedürftige, sekundäre Nebennierenrindensinsuffizienz und ferner ein sekundärer Hypogonadismus. Eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen erfolgte bei dieser *Hypophysenvorderlappeninsuffizienz* nicht. 7 Monate nach der $^{90}\text{Yttrium}$ -Implantation traten bei dem Patienten die Zeichen eines typischen *Morbus Basedow* mit schwirrender Struma und beiderseitiger endokriner Ophthalmopathie auf (Abb. 15). Das sog. freie T_3 - ^{125}J war auf 36,7% erhöht (normal bis 18,5%); das Gesamtcholesterin war auf 90 mg% erniedrigt. TSH- und EPF-Nachweis im Serum waren negativ, der LATS-Nachweis mit +280% positiv. Herrn Priv.-Doz. Dr. A. HORSTER danken wir für letztere Bestimmungen. Abb. 15 zeigt den Patienten links vor der $^{90}\text{Yttrium}$ -Implantation, rechts kurz nach der wegen des Morbus Basedow durchgeführten Strumaresektion (Juni 1967). Inzwischen geht es dem Patienten wieder gut, die endokrine Ophthalmopathie hat sich vollständig zurückgebildet.

Von besonderer Aktualität für die Vorstellungen über die Pathogenese des Morbus Basedow ist der von ADAMS (3) beschriebene *Long-Acting Thyroid Stimulator (LATS)*. Man weiß heute, daß LATS ein 7 S γ -Globulin (IgG) ist. Dieser Antikörper hat die ungewöhnliche Eigenschaft, die Schilddrüsenfunktion zu steigern und zu einer Zunahme der Schilddrüsengröße zu führen. Im Unterschied zum TSH steigert er die Schilddrüsenhormonabgabe der Mäuseschilddrüse jedoch verzögert. Während TSH zu einer maximalen Schilddrüsenhormonabgabe nach 2 Stunden führt, liegt das Maximum nach LATS später, nämlich bei 8–9 Stunden nach Injektion (3, 351). Ferner steht fest, daß LATS nicht hypophysärer Herkunft ist, kein TSH oder ähnliche



Abb. 15: Links Akromegalie vor ^{90}Y -Implantation. Rechts derselbe Patient, 14 Tage nach Strumaresektion wegen Morbus Basedow; endokrine Ophthalmopathie bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Beobachtung mit F. MARGUTH und H. HAMELMANN, aus 470).

Glykoproteide enthält, durch Antikörper gegen TSH nicht zu neutralisieren und durch Kortikoidtherapie im Serum von Basedow-Patienten zu vermindern ist. Einige Autoren (McKENZIE, ADAMS, KRISS) sind der Meinung, daß *LATS* die Ursache zumindest der *Hyperthyreose*, möglicherweise aber auch der *Ophthalmopathie* (S. 40) bei Morbus Basedow ist (3, 4, 6, 7, 8, 37, 53, 83, 85, 87, 177, 235, 236, 261, 262, 263, 265, 266, 291, 292, 295, 296, 312, 318, 356, 357, 379, 401, 495, 559). – Ungeklärt ist noch der biochemische Wirkungsmechanismus von LATS ebenso wie der von TSH (475). McKENZIE hat die Hypothese aufgestellt, daß LATS als Antikörper ein Hemmfaktor für einen normalerweise vorhandenen Repressor der Schilddrüsenfunktion sei und auf diese Weise ein metabolischer Stimulator der Schilddrüsenfunktion sein könnte (263).

Ein weiteres offenes Problem ist die Erklärung der erwiesenen *familiären Diathese* zum Morbus Basedow (263, 378, 565). Man diskutiert eine ätiologisch

vielleicht bedeutungsvolle familiäre Neigung zu „*Autoaggressionskrankheiten*“. – Basedow-Patienten mit positivem LATS-Nachweis haben auffallend häufig gleichzeitig (17, 363, 559, 584) hohe *Schilddrüsenautoantikörpertiter* (S. 69) im Serum und eine *Thymushyperplasie* (26, 182, 387).

In Übereinstimmung mit der Anschauung, daß LATS pathogenetische Bedeutung für den M. Basedow habe, wurde berichtet, daß *Neugeborene* von Müttern mit Morbus Basedow in den ersten drei Monaten eine Hyperthyreose haben können. Dieser Zeitraum deckt sich einigermaßen mit der *Halbwertszeit* mütterlicher *Antikörper* im Neugeborenen von etwa 30 Tagen (5, 159, 162, 564). Eine vermutlich durch TSH-Sekretion bedingte Neugeborenen-thyreotoxikose bei mütterlicher Hypothyreose bestand dagegen nur etwa 2 Wochen (532).

Für die Praxis wichtig ist, daß zur Zeit kein Anhalt dafür gegeben ist, daß der Morbus Basedow eine hypothalamisch oder hypophysär bedingte Erkrankung ist.

Das ist praktisch insofern bedeutsam, als *gutachtlich* gar nicht selten zu der Frage Stellung genommen werden soll, ob ein Morbus Basedow z. B. durch eine *Stress-Situation* oder durch ein *Schädeltrauma* ausgelöst wurde. Generell gilt, daß der Mensch auf einen Stress über die Nebenniere (Adrenalin, Kortikosteroide) und nicht mit der Schilddrüse reagiert. Die Beziehungen zwischen Stress und Schilddrüsenfunktion sind jedoch noch nicht in allen Einzelheiten geklärt (120, 446, 481). Es scheint aber eher eine inverse Beziehung zwischen ACTH- und TSH-Sekretion zu bestehen (Sekretionsumschaltung, TONUTTI [534]).

Es ist nicht verwunderlich, daß sich in der Anamnese vieler Basedow-Patienten Belastungssituationen finden lassen, denen vom Patienten oder vom Arzt eine auslösende Rolle zugeschoben wird. Diese Tatsache findet ihre Erklärung z. T. in der krankheitsbedingt gesteigerten Reizbarkeit und Nervosität (S. 12). Eine *Verschlechterung* einer Thyreotoxikose durch einen Stress ist zwar auch im Hinblick auf die beschriebene Tendenz zu einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz bei Hyperthyreose zu verstehen und anzuerkennen (s. S. 33). – Im Zusammenhang mit der Frage der Auslösung einer Thyreotoxikose durch Belastungssituationen werden immer wieder Untersuchungen über den sog. „*Schreck*-Basedow“ bei Wildkaninchen angeführt (124, 378). Einerseits ist dieses Modell aber nicht so ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen, andererseits scheint diese Schreckhyperthyreose nicht durch eine Mehrsekretion von TSH sondern vielleicht über eine gesteigerte Abgabe von Schilddrüsenhormonen über die Lymphbahnen der Schilddrüse zu erfolgen. EICKHOFF und Mitarb. haben einen für die Lymphokrinie der Schilddrüse vielleicht bedeutungsvollen Schwellkörpermechanismus beschrieben. Diese Autoren nehmen an, daß bei stressartiger Belastung eine Hyperaemie zu einer Schwellung der Schilddrüse führt, die durch intrathyreoidale

Druckerhöhung die Lymphokrinie zur Folge haben soll (124). Dieser Mechanismus erklärt aber auf keinen Fall die Entstehung eines persistierenden Morbus Basedow durch einen Stress. Bisher kann man den menschlichen Morbus Basedow sicher nicht als „psychosomatisch bedingte Autoimmunkrankheit“ interpretieren (263).

Ein Zusammenhang zwischen Schädeltrauma und Schilddrüsenüberfunktion könnte nur angenommen werden, wenn sich eine hypophysäre Mehrsekretion von TSH nachweisen ließe. – Fälle von Schilddrüsenüberfunktion durch gesteigerte TSH-Sekretion sind jedoch nur als Beobachtungen von TSH-produzierenden Hypophysenvorderlappenadenomen oder ektopisch TSH-produzierenden Tumoren beschrieben worden (203, 253, 507).

Schon vor Jahren hat INGBAR (245, 565) auf die verkürzte *Plasma-Halbwertszeit von Thyroxin* bei Verwandten von Patienten mit Morbus Basedow aufmerksam gemacht. Ein Teil dieser Patienten, bei denen also die Jodstoffwechselstörung der Manifestation der Hyperthyreose vorausging, bekam später eine Schilddrüsenüberfunktion. *Frühstadien des Morbus Basedow* (Prä-Basedow) werden für die Erforschung der Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung von Bedeutung sein.

E. Das autonome Adenom (Plummers Disease), Hyperthyreosis factitia, Jod-Basedow

Beim Morbus Basedow handelt es sich um eine Erkrankung der ganzen – diffus oder knotig vergrößerten – Schilddrüse, die durch extrathyreoidale Faktoren zu ihrer Überaktivität angeregt wird. Die gesteigerte Aktivität, erkenntlich an dem meist beschleunigten Radiojodumsatz, ist beim L-Trijodthyronin-suppressionstest (S. 19) nicht zu supprimieren. – Schon 1913 hat PLUMMER (164, 353) auf eine *zweite Form* der Schilddrüsenüberfunktion aufmerksam gemacht, bei der ein (oder mehrere) in der Schilddrüse gelegenes, von der hypophysären Steuerung (TSH) unabhängiges, *autonomes Adenom* vorliegt. Dieses produziert unabhängig von extrathyreoidalen Faktoren in übermäßiger Weise Schilddrüsenhormone und wird auch *toxisches Adenom* genannt.

Die *Klinik des toxischen Adenoms* unterscheidet sich von der des *Morbus Basedow* in mancher Hinsicht. Während der Morbus Basedow hauptsächlich im ganzen Erwachsenenalter auftritt, ist das toxische Adenom eher eine Erkrankung des 5.–7. Lebensjahrzehnts. Eine *Ophthalmopathie* wird *praktisch nie* beobachtet. Sie ist besonders dann, wenn sie einseitig ist, immer auf einen zusätzlichen intraorbitalen raumfordernden Prozeß verdächtig. Ganz im Vordergrund der Beschwerden dieser Patienten steht in vielen Fällen die *Herzbeteiligung*, so daß gerade hier die Bezeichnung *monosymptomatische Hyperthyreose* oder *Thyreokardiopathie* (378) berechtigt ist

Ein toxisches Adenom wird in 8–10% aller Hyperthyreosen gefunden (378). Für die *Diagnostik* des toxischen Adenoms sind wir ganz auf den Radiojodspeicherungstest und die *Szintigraphie* angewiesen. Man unterscheidet „*dekompensierte toxische*“ Adenome, bei denen der autonome Knoten so viel Schilddrüsenhormon produziert, daß die hypophysäre TSH-Inkretion versiegt und der Rest des Schilddrüsenorgans ruhiggestellt ist und im Szintigramm als nicht speichernder Bezirk imponiert. Durch parenterale Verabreichung von TSH läßt sich der Rest des Schilddrüsenorgans dann zur Radiojodspeicherung bringen, so daß bei einem zweiten Radiojodspeicherungstest szintigraphisch neben dem dekompensierten toxischen Adenom die ganze Schilddrüse dargestellt wird (Abb. 16). – Beim „*kompensierten toxischen*“ Adenom findet sich in einer mäßig oder normal radiojodspeichernden Schilddrüse ein heißer Knoten. Dieser autonome Knoten gibt offensichtlich nicht genügend Schilddrüsenhormon ab, um die TSH-Inkretion des Hypophysenvorderlappens vollständig zu supprimieren. Gibt man diesen Patienten oral L-Trijodthyronin (Suppressionstest, S. 19), so wird die TSH-Inkretion unterdrückt und bei einem zweiten Radiojodspeicherungstest das den warmen Knoten umgebende Schilddrüsenorgans szintigraphisch nicht mehr dargestellt (Abb. 17). – In sehr vielen *Knotenstrumen* (354) kann man *wärmere* von *kälteren Arealen* abgrenzen, die im Gegensatz zum kompensierten toxischen Adenom jedoch beim L-Trijodthyronin-Suppressionstest ebenfalls eine Minderung der Radiojodspeicherung aufweisen.

Es sei betont, daß die etwas unglücklichen Begriffe dekompensiertes und kompensiertes toxisches Adenom eine reine Beschreibung szintigraphischer Befunde darstellen. Überprüft man bei diesen Patienten die Schilddrüsenhormonspiegel im peripheren Blut ($PB^{127}I$, T_3 -Test, S. 24 und S. 28), so findet man nicht selten normale Werte (354, 358). Es kann im Einzelfall dann recht schwierig sein, bei Vorliegenden von „vegetativer“ Symptomatik oder Herzbeschwerden zu entscheiden, ob ein *autonomes Adenom tatsächlich als toxisch* anzusehen ist. Dementsprechend hat man neben dem toxischen Adenom, welches mit einer eindeutigen Schilddrüsenüberfunktion einhergeht, auch das subtoxische, bzw. nicht toxische autonome Adenom beschrieben.

In der Praxis wurden immer wieder autonome Adenome älterer Patienten mit kardialer Symptomatik, bei denen sich die „Toxizität“ durch die $PB^{127}I$ -Bestimmung nicht beweisen läßt, mit Radiojod behandelt (S. 62) und der klinische Erfolg scheint diesem Vorgehen zunächst recht zu geben (164, 353, 378, 537). – Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß sich auch eine Tachykardie oder Tachyarrhythmie von euthyreoten Patienten ohne autonomes Adenom nicht selten durch die Radiojodbehandlung günstig beeinflussen läßt (300, 316, 454). Die Radiojodbehandlung der euthyreoten Tachyarrhythmie hat sich

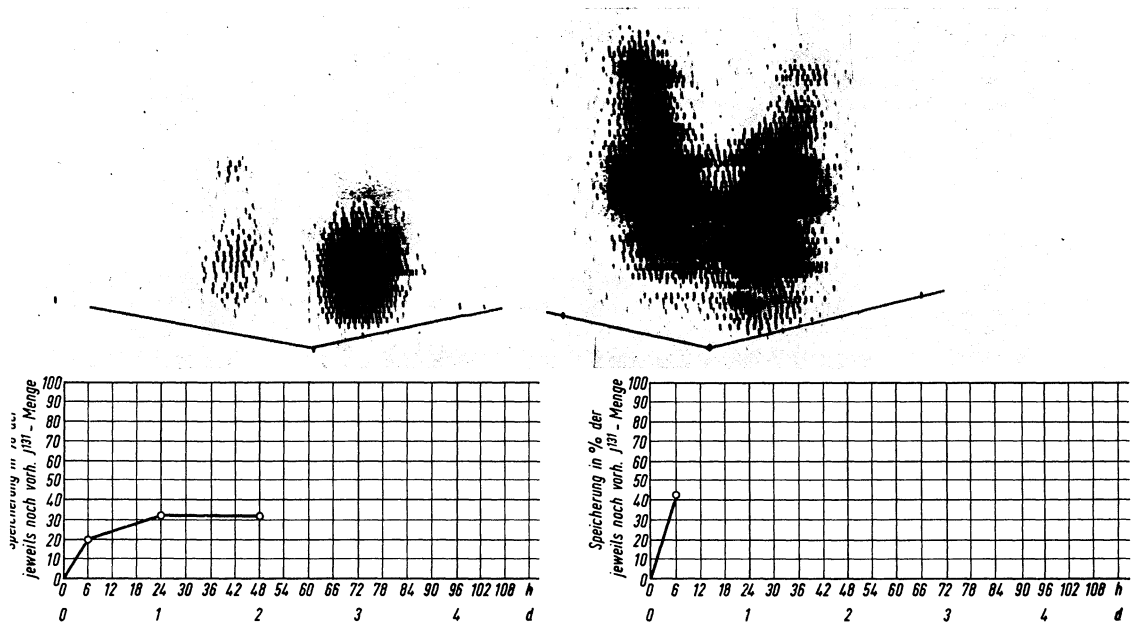


Abb. 16: Fast dekompenziertes toxisches Adenom (links) nach 2×50 E Thyreostimulin (rechts)*.

* Für die Überlassung der Abb. 6, 16, 17 und 23 danken wir Herrn Prof. Dr. K. W. FREY, Institut für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München.

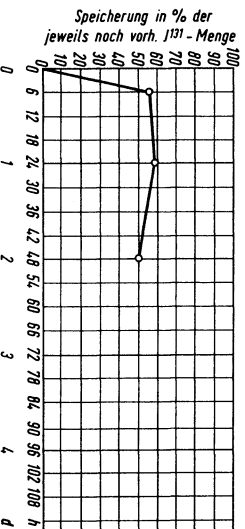
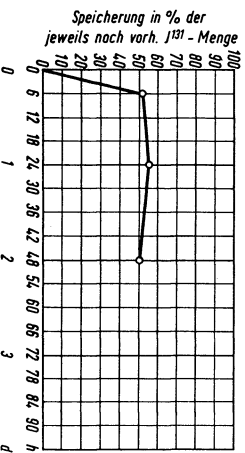
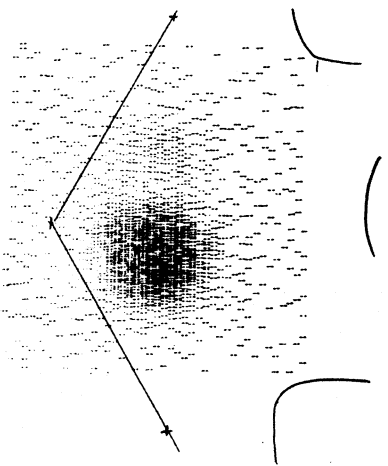
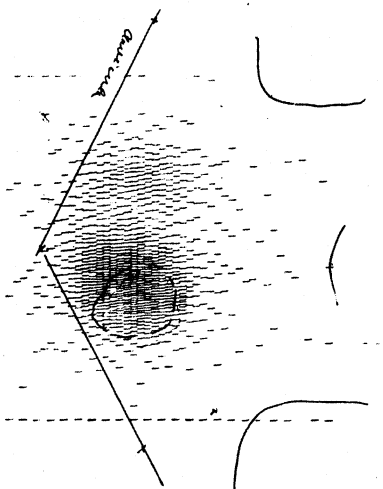


Abb. 17: Kompensiertes toxisches Adenom, links vor Suppression (^{131}I Jod i. S. n. 48Std. = $1,70/\text{ml}$, $\text{PB}^{131}\text{I} = 8,4 \mu\text{g}^{90}$), rechts eine Woche nach und unter $60 \mu\text{g}$ L-Triiodthyronin/Tag.

in der Regel jedoch nicht als routinemäßiges Behandlungsverfahren einführen lassen (378).

Differentialdiagnostisch gilt es manchmal eine *Hyperthyreosis factitia* abzugrenzen. Bei dieser sind die Symptome der Schilddrüsenüberfunktion auf eine Überdosierung von Schilddrüsenhormonen zurückzuführen. Solche *Überdosierungen* werden von Ärzten, aber nicht selten auch von uneinsichtigen Patienten z. B. zur Behandlung der alimentären Adipositas mit unangebracht hohen Schilddrüsenhormondosen vorgenommen. Erfolgt die Einnahme von Schilddrüsenhormonen heimlich, so läßt sie sich dadurch erkennen, daß der $PB^{127}I$ -Spiegel und das sog. freie $T_3^{125}J$ im T_3 -in vitro-Test erhöht sind, während der Radiojodtest niedrige Speicherungswerte wie bei einem Suppressions-test zeigt (S. 19). Wird nur Trijodthyronin eingenommen, so fehlt allerdings die Erhöhung des $PB^{127}I$ -Wertes. Gelegentlich beobachtet man bei Behandlung mit Schilddrüsenhormonen auch das Auftreten eines echten Morbus Basedow, wobei die kausale Beziehung nicht ganz klar ist (122, 378).

Eine vermutlich heterogene Entstehung hat der sog. *Jod-Basedow*. Zu dieser Form der Schilddrüsenüberfunktion gehört die Verschlechterung eines Morbus Basedow bei Versäumnis des rechtzeitigen Operationstermins nach Plummeerung (S. 60). Im endemischen Kropfgebiet ist der Jod-Basedow offenbar häufiger als in kropfarmen Gegenden. Bedenkt man, daß bei Entstehung einer Struma nodosa ein Stadium der Hyperplasie mit zahlreichen autonom funktionierenden Mikronoduli vorausgeht (354), so ist durchaus vorstellbar, daß diese autonomen Knoten bei unsachgemäß hoher Jodzufuhr sich in toxische Adenome verwandeln. Betrachtet man die Unzahl jodhaltiger Medikamente und Kontrastmittel (Tab. 4), so überrascht es geradezu, daß die Fälle von „Jod-Basedow“ nicht noch viel häufiger sind (328). Das Auftreten eines Jod-Basedow soll allerdings nur dann möglich sein, wenn die tägliche Zufuhr mehr als $500\text{ }\mu\text{g}$ Jodid überschreitet (378). Obwohl dieser Schwellenwert bei der Jodprophylaxe der endemischen Struma durch Kochsalzjodierung niemals erreicht wird, ist die Einführung einer gesetzlichen Vorschrift zur Kochsalzjodierung bisher leider an der nicht ganz angebrachten Furcht vor dem Jod-Basedow gescheitert (S. 97). Nimmt man an, daß die Tatsache, daß im Jodmangelgebiet die Fälle von Hyperthyreose seltener sind, darauf zurückzuführen ist, daß der Jodmangel als Substratmangel den Morbus Basedow sich seltener manifestieren läßt, so hätte man im schlimmsten Falle damit zu rechnen, daß die Einführung einer Jodprophylaxe durch Kochsalzjodierung zu einer „Normalisierung“ der niedrigen Basedow-Frequenz im endemischen Strumagebiet führen könnte.

Ein interessanter Aspekt der Nosologie der Schilddrüsenkrankheiten ist der der *landschaftlichen Verschiedenheit* dieser Erkrankungen. So findet man, neben der allgemein bekannten größeren Kropfhäufigkeit (S. 90) und der erwähnten größeren Häufigkeit des Jod-Basedow, in Süddeutschland die leichten bis mittelschweren Hyperthyreosen sicher seltener als in Norddeutschland. Eine Ausnahme von dieser Regel machen offensichtlich die Fälle von schwerster Thyreotoxikose bzw. von Basedow-Koma (S. 63). SCHITTENHELM war seinerzeit davon beeindruckt, daß er in Kiel wesentlich häufiger leichtere Hyperthyreosen sah als in München, während er in Kiel fast keine und in München eine ganze Reihe von Fällen des Basedow-Koma beobachtete.

F. Therapie der Schilddrüsenüberfunktion

1. Morbus Basedow

Eine einfache, für alle Fälle zutreffende Regel für das therapeutische Vorgehen existiert nicht. Es muß vielmehr nach sorgfältiger *Sicherung der Diagnose* eines Morbus Basedow durch die klinische Untersuchung und Laboratoriumsmethoden (s. o.) unter Abwägung aller Vor- und Nachteile der verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten für den Einzelfall die *individuell richtige* Lösung gefunden werden. Vor einer leichtfertigen Anwendung der gewiß nicht indifferenten Maßnahmen, wie medikamentös-thyreostatische Therapie, Radiojodbehandlung oder Operation, kann nicht ausdrücklich genug gewarnt werden. Zur Ergänzung der hier folgenden summarischen Darstellung sei die Lektüre der Monographie von OBERDISSE und KLEIN (378) empfohlen.

a) Antithyreoidale Substanzen

Diese Medikamente leiten sich z. T. vom *Thiobarnstoff* ab, sie wurden ursprünglich als strumigene Substanzen in Kohl und anderem Gemüse entdeckt und als antithyreoidale Medikamente für die Hyperthyreosetherapie zuerst von ASTWOOD und Mitarb. 1943 benutzt (20, 21, 173, 305). Neben *Propylthiourazil* (*Propylcil*®), Initialdosis: 3 x 50 bis 150 mg/Tag; Erhaltungsdosis: 2 x 25 bis 3 x 50 mg/Tag) und *Thiamazol* (*Favistan*®, Initialdosis: 3–5mal 20 mg/Tag; Erhaltungsdosis: 1–4 x 5 mg/Tag), kommen eine Reihe weiterer Präparate in Frage (378). Diese Medikamente hemmen die Organifikation (Jodisation) des in der Schilddrüse gespeicherten Jodids (Abb. 2); sie senken

den PB^{127}I -Spiegel in 11 Tagen auf die Hälfte des Ausgangswertes (160) und haben nach der Behandlung für Wochen einen Mangel an anorganischem Plasmajodid zur Folge (191, 192).

Folge des *nach antithyreoidaler Behandlung* erniedrigten Plasmaspiegels von anorganischem Jodid (191, 192) ist eine Steigerung der Radiojodidspeicherungswerte, ohne daß die absolute Jodaufnahme erhöht ist. Nach Abbildung 4 ist es verständlich, daß es sich bei diesem Rebound-Effekt *nach* Beendigung einer antithyreoidalen Behandlung lediglich um den Ausdruck einer Jodidverarmung der Schilddrüse bzw. des Plasma handeln kann und nicht unbedingt eine Steigerung der absoluten Jodaufnahme durch Minderung des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut und regulative TRF- und TSH-Sekretion vorliegen muß (Abb. 14).

Neben ihrem thyreoidalen Effekt haben diese Medikamente möglicherweise auch eine periphere Wirkung (43, 65, 206, 440, 483). – Infolge der Senkung der PB^{127}I -Spiegel bzw. der Konzentration an freien, aktiven Schilddrüsenhormonen im Blut kommt es *während* der Behandlung zu vermehrter TSH-Inkretion (Abb. 14), welche auf die Dauer zu einer Schilddrüsenvergrößerung führt und die *strumigene* Natur dieser Substanzen wieder erkennen läßt. Diese Medikamente werden daher nach 8–14 Tagen mit kleinen Dosen von Schilddrüsenhormonen (z. B. L-Thyroxin) je nach PB^{127}I -Spiegel kombiniert, in der Vorstellung, daß man dadurch die Schilddrüsenvergrößerung (TSH) und eine Verschlechterung des Exophthalmus (EPF?) hintanhalten kann (Abb. 13).

Die *Ergebnisse der ausschließlichen medikamentösen Behandlung* der Hyperthyreose mit *antithyreoidalen Substanzen* lassen erkennen, daß zwischen 54 und 75% der Patienten dauerhaft euthyreot wurden. Wichtig für den therapeutischen Erfolg ist eine *langzeitige*, Monate über das Erreichen des euthyreoten Zustandes hinaus fortgesetzte Behandlung bei laufender Kontrolle des klinischen Zustandsbildes und der Laborwerte. Dazu ist eine einsichtige kooperative Einstellung des Patienten erforderlich. Ungeduldige Patienten neigen dazu, die antithyreoidalen Substanzen sofort nach Erreichen der Euthyreose und Sistieren der Beschwerden von sich aus abzusetzen. Dann sind *Rückfälle* (Tab. 6) in die Hyperthyreose noch viel häufiger (208, 230), als sie schon bei kunstgerechter Durchführung der Behandlung sind.

Wenn nach antithyreoidaler Behandlung eines Morbus Basedow der T_3 -Suppressionstest (S. 18) noch negativ ist, soll eine höhere Rückfallgefahr bestehen, als wenn nach dieser Behandlung durch Trijodthyronin die Radiojodspeicherung der Schilddrüse zu supprimieren ist (13, 14). ALEXANDER und Mitarb. (13, 14) empfehlen, bei *negativen Suppressionstesten* nach 6monatiger antithyreoidaler Therapie eine subtotale Strumaresektion oder eine Radiojodtherapie durchführen zu lassen.

Ein ernstes Problem sind die *Nebenerscheinungen* der Therapie mit antithyreoidalen Substanzen, welche in 2–40%, bei manchen Präparaten sogar in 8–120% der Fälle beobachtet werden (378). Solche Nebenwirkungen (*Arzneimittelreaktionen*) sind Allgemeinerscheinungen (Fieber, Gelenksbeschwerden), allergische Exantheme, Urticaria, Knochenmarksschäden (Granulozytopenie, Agranulozytose, Anämie, Thrombozytopenie), Lymphknotenschwellungen, Durchfälle, Erbrechen, Polyneuritis u. a. (378).

Indikationen, Kontraindikationen und Nachteile der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Tab. 6: Behandlung des Morbus Basedow: antithyreoidale Substanzen

Indikationen

Kinder, Jugendliche

Erwachsene vor dem 40. Lebensjahr mit kleiner diffuser Struma

Rezidivhyperthyreose nach Strumaresektion vor dem 40. Lebensjahr

Phasenhafte Hyperthyreosen (Pubertät, Klimakterium)

Gravidität im 2. und 3. Trimester

Operationsvorbereitung zur subtotalen Strumaresektion!

Vor- und Nachbehandlung für Radiojodtherapie (Schwere Fälle, Thyreokardiopathie)

Kontraindikationen

Erwachsene nach dem 50. bis 60. Lebensjahr (Radiojod!)

Jüngere Patienten mit großen (Knoten-)Strumen

Toxisches Adenom

Nachteile

Bis 50% Rückfälle

Lange Dauer der Behandlung (Laboraufwand)

Schilddrüsenvergrößerung

2 bis 4 (8) % Nebenwirkungen (Arzneimittelreaktionen)

Besonders bewährt hat sich diese Behandlung bei Kindern und Jugendlichen sowie bei phasenhaften Hyperthyreosen.

Unersetzlich sind die antithyreoidalen Substanzen für die Operationsvorbereitung zur subtotalen Strumaresektion und für die Vor- und Nachbehandlung bei Radiojodtherapie (S. 60 und 57).

Für die Behandlung einer *Hyperthyreose in der Gravidität* gelten einige Besonderheiten. Die Zahl der Fehlgeburten ist bei Hyperthyreose hoch, so daß es auf jeden Fall erforderlich ist, die Hyperthyreose zu behandeln. Wenn mit antithyreoidalen Substanzen behandelt wird, so muß auf eine gleichzeitige ausreichende Zufuhr von Schilddrüsenhormonen geachtet werden (88, 168, 204, 205), wobei L-Trijodthyronin vorzuziehen ist. Die antithyreoidalen Substanzen passieren nämlich die Plazentarschranke und können dadurch zu

einer Hemmung der fötalen Schilddrüsenhormonsynthese und zu einer *Neugeborenenstruma* führen.

Die Plazentapassage der Schilddrüsenhormone scheint dagegen weniger leicht möglich zu sein (390, 564), so daß man die *antithyreoidalen Medikamente zurückhaltend dosieren* sollte (205). Man läßt lieber einen Rest der Schilddrüsenüberfunktion bestehen, als daß man den Schilddrüsenhormonspiegel zu drastisch senkt. Da in der Gravidität die $PB^{127}I$ -Werte falsch hoch und die Ergebnisse der T_3 -in vitro-Teste falsch niedrig sind (S. 28), ist die Kontrolle der antithyreoidalen Therapie in der Gravidität durch Laboratoriumsmethoden nicht ganz einfach. In den ersten Monaten einer Gravidität empfiehlt sich daher die *subtotalen Strumaresektion* zur Behandlung einer Schilddrüsenüberfunktion (159, 378, 470, 564). Eine Radiojodtherapie ist während der Gravidität natürlich kontraindiziert (Tab. 7). – Da die antithyreoidalen Medikamente auch in die Milch übertreten, müssen Neugeborene von Müttern, die unter antithyreoidaler Behandlung stehen, abgestellt werden (378).

Perchlorat (Irenat®), Initialdosis: 400 mg = 20 gtt, 3–5mal tgl.; Erhaltungsdosis: 4 x 2–5 gtt/Tag) wirkt im Gegensatz zu den Thioharnstoffderivaten durch kompetitive Hemmung der Jodidspeicherung der Schilddrüse (Abb. 2). Auch hier gibt es erhebliche Nebenwirkungen (Kropfbildung, Arzneimittel-exanthem, Lymphknotenschwellungen, gastrointestinale Störungen u. a.). Dieses Medikament eignet sich, wenn z. B. Favistan® wegen der toxisch-allergischen Nebenwirkungen abgesetzt werden muß, während es zur Operationsvorbereitung nicht so geeignet ist, da es keine zusätzliche Plummerung (S. 60) oder eventuell notwendige Endojodin®-Behandlung (Tab. 9) erlaubt. Eine eindeutige *Indikation* für die *Behandlung* mit den zahlreichen im Handel befindlichen *Medikamenten nicht oder wenig geklärter Wirkungsweise* (Agontan®, Lycocyn®, Thyreogutt® usw.) besteht unseres Erachtens nicht. Liegt eine echte Hyperthyreose vor, so ist ihre Wirkung im allgemeinen nicht sicher genug; besteht keine Hyperthyreose, so behandelt man besser mit nebenwirkungsfreien Placebo-Präparaten, sofern sich keine andere Ursache der Beschwerden finden läßt.

Die Indikationen für die Behandlung des Morbus Basedow mit antithyreoidalen Substanzen sind unserer Auffassung nach also beschränkt (Tab. 6). Der Wert der rein medikamentösen Dauertherapie wird beträchtlich durch die Rückfallshäufigkeit, den Aufwand und die Nebenwirkungen eingeschränkt. Ein nicht geringer Teil der Patienten wird nach einem über einige Monate gehenden therapeutischen Versuch schließlich doch der Behandlung mit Radiojod oder durch Operation zugeführt.

b) Radiojodbehandlung

Ihre außerordentliche Verbreitung verdankt diese Behandlungsmethode vor allem dem Umstand, daß sie mit keiner wesentlichen Mortalität belastet ist. Das *technische Vorgehen* bei dieser Behandlung wurde kürzlich ausführlicher dargestellt (378). Die erforderliche Aktivitätsmenge von ^{131}Jod errechnet sich (116) aus gewünschter Dosis (ca. 6000 rad oder weniger), maximaler Radiojodspeicherung, effektiver Halbwertszeit und Schilddrüsen-gewicht, wobei letztere Größe nur mit erheblicher Unsicherheit zu ermitteln ist:

$$\text{Aktivitätsmenge (mC)} = \frac{\text{Gewebsdosis in rad} \times \text{Schilddrüsen-gew. (g)}}{165,3 \times \text{Speicherungsmax. (\%)}} \times \text{effektive HWZ}$$

Da diese Formel durch die Ungenauigkeit der Ermittlung des Schilddrüsen-gewichtes belastet ist, wird verständlicherweise von manchen Strahlentherapeuten ohne Formelberechnung empirisch dosiert (378). Die Aktivitätsmengen liegen je nach Größe und Beschaffenheit der Struma zwischen 3 und 10 mC, wobei immer häufiger fraktioniert behandelt wird. In der Regel gilt, daß hyperthyreote Knotenstrumen eine höhere Dosis (rad) brauchen als diffuse Strumen. Das ^{131}Jod wird im wesentlichen durch seine weiche, d. h. ca. 0,23 mm weit reichende β -Strahlung therapeutisch wirksam; die γ -Strahlen spielen für die Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion eine Nebenrolle (378). Während der Behandlung ist zur Vermeidung einer Belastung der Umgebung (Personal, minderjährige Angehörige) auf die Einhaltung der Strahlenschutzbestimmungen (Isolierung der Patienten) zu achten.

Die Tendenz der Nuklearmediziner zu *niedrigerer Dosierung der Radiojodtherapie*, evtl. in *fraktionierter* Weise, geht auf die in den letzten Jahren immer häufiger zu lesenden Angaben über die ganz erhebliche Zahl von späteren Hypothyreosen nach Radiojodtherapie zurück (152, 378, 424, 425, 452, 492). Unter den *Nachteilen* der Radiojodbehandlung ist nämlich besonders zu beachten, daß 2–12 Jahre nach der Radiojodbehandlung in einem hohen Prozentsatz *therapiebedürftige Hypothyreosen*, die durch entsprechende Laboratoriumsuntersuchungen gesichert sind, entstanden (121, 169, 470, 536). Die erschreckend hohe *Hypothyreoserate* von bis zu 50% bei Radiojodtherapie ist sicher wesentlich *niedriger*, wenn *fraktioniert* mit Radiojod behandelt wird (152, 424, 425, 452, 492), wie das auch in München seit Jahren üblich ist. Einerseits sind diese Hypothyreosen aber meist relativ mild und daher noch kein Grund, bei eindeutiger Indikation auf die wertvolle therapeutische Möglichkeit der Radiojodbehandlung zu verzichten. Andererseits muß natürlich in entsprechenden Fällen eine Dauersubstitutionsbehandlung mit Schild-

drüsenhormonen durchgeführt werden. Möglicherweise spielt die Entstehung von Antikörpern gegen Schilddrüsengewebe nach Radiojodbehandlung für die Hypothyreose eine Rolle (125, 363, 584). Der LATS-Spiegel (S. 44) nimmt dagegen nach Radiojodbehandlung offenbar nicht zu (82, 402, 584). Neben der Hypothyreose nach Radiojodtherapie ist das verhältnismäßig *langsame Eintreten des therapeutischen Effektes* ein Problem. CROOKS (103) fand 8 Monate nach Radiojodbehandlung noch 40% der Patienten thyreotoxisch. Wenn uns diese Zahl auch etwas pessimistisch erscheint, so handelt es sich hier doch um einen ernst zu nehmenden Nachteil (378, 505). Das Eintreten der gewünschten therapeutischen Wirkung kann man jedoch auch bei niedriger dosierter, fraktionierter Radiojodtherapie beschleunigen, indem man im Intervall mit antithyreoidalen Medikamenten behandelt (186, 378, 402, 425, 492).

Eine unangenehme Komplikation der Radiojodtherapie sind *hyperthyreotische Exacerbationen*, in Einzelfällen auch *thyreotoxische Krisen* in den ersten Tagen nach Radiojodbehandlung (378, 452, 469), wie auch wir sie in mehreren Fällen, davon vier mit tödlichem Ausgang, sahen. Dem Vorschlag von WILLIAMS (569) folgend behandelt man in München sehr schwere Fälle von Morbus Basedow aus diesem Grunde sowohl 2–3 Wochen *vor*, als auch in manchen Fällen gleich nach, d. h. 1–2 Tage *nach Radiojodapplikation, zusätzlich mit antithyreoidalen Substanzen* (Tab. 6).

Mit gewisser Sorge wird immer noch auf die Möglichkeit einer *karzinogenen Wirkung* der Radiojodbehandlung in der Schilddrüse geachtet. Bisher liegen in der Literatur keine Hinweise für eine Zunahme der Häufigkeit des Schilddrüsenkarzinoms nach Radiojodbehandlung wegen Morbus Basedow im Erwachsenenalter vor. Etwas bedenklich stimmen aber die Berichte über die Häufigkeit des Schilddrüsenkarzinoms nach allgemeiner Strahlenbelastung (Atombombe) oder direkter Bestrahlung der Hals- und Thoraxregion im Kindesalter (117a, 378, 570, 572). – Bisher gibt es auch keine Beweise für eine Zunahme der Leukämierate nach Radiojodtherapie des Morbus Basedow (84, 501). – Die Sorge wegen der kindlichen Schilddrüsenkarzinome und die theoretische Möglichkeit einer *genetischen Schädigung* (378) sind wichtige Argumente dafür, *die Radiojodtherapie des Morbus Basedow von Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter, also etwa vor der Beendigung des 40. Lebensjahres, für kontraindiziert zu erklären* (Tab. 7).

Funktionsstörungen der *Parathyreoidea* nach Radiojodtherapie spielen praktisch keine Rolle. Eine geringfügige Beeinträchtigung der Kalziummobilisation wurde zwar durch EDTA-Belastungen in einzelnen Fällen festgestellt (165, 556); man findet aber nach Radiojodbehandlung des Morbus Basedow keine auf eine Epithelkörperchenschädigung hinweisende Tetanie.

*Tab. 7: Behandlung des Morbus Basedow: Radiojodtherapie**Indikationen*

Diffuse hyperthyreote Strumen nach dem 40. Lebensjahr
 Rezidiv nach Strumaresektion oder antithyreoidaler Therapie
 Bei thyreotoxischer Tachykardie, Tachyarrhythmie bzw. Herzinsuffizienz evtl. vor dem 40. Lebensjahr
 Knotenstrumen bei kontraindizierter Operation

Kontraindikationen

Gravidität, Laktation
 Pubertätshyperthyreose
 Patienten vor dem 40. Lebensjahr (wenige Ausnahmen)
 Große Knotenstrumen (soweit operabel)

Vorteile

(Keine) Mortalität
 Kein Operationsrisiko

Nachteile

Bis 50% Hypothyreosen (bei fraktionierter Therapie weniger)
 Schilddrüsen-Autoantikörper
 Langsames Einsetzen des therapeutischen Effekts
 Hyperthyreose-Exazerbationen (Basedow-Koma!)
 Karzinogenese, Leukämierate, genetische Schäden (??)

In Tab. 7 sind Indikationen, Kontraindikationen, Vorteile und Nachteile der Radiojodbehandlung des Morbus Basedow zusammengestellt. Bei Berücksichtigung der Kontraindikationen sowie Wachsamkeit gegenüber möglichen Komplikationen ist die Radiojodbehandlung ein außerordentlich wichtiges und brauchbares Verfahren zur Behandlung des Morbus Basedow.

c) Subtotale Strumaresektion

Über den Wert dieser seit Jahrzehnten so erfolgreichen Behandlungsmethode besteht wenig Zweifel. Unsere persönliche Meinung (470) ist die, daß eine *subtotale Strumaresektion zur Behandlung des Morbus Basedow im Prinzip in jedem Fall durchgeführt werden sollte, in dem keine eigentliche Kontraindikation gegen dieses Vorgehen vorliegt*. Für unsere Tendenz zur Bevorzugung der Strumaresektion zur Behandlung des Morbus Basedow spricht der Vergleich der Vor- und Nachteile der verschiedenen Behandlungsverfahren (Tab. 6, 7, 8). Einen hypothetischen Vorteil im Hinblick auf die mögliche pathophysiologische Bedeutung des LATS (S. 44) bietet die weitgehende operative Ausschaltung des vermutlich das Antigen enthaltenden Gewebes.

Kontraindikationen (Tab. 8) sind vor allem höheres Alter des Patienten, aber nicht schon das bloße Überschreiten des 40. Lebensjahres. Steht die Herzbeteiligung bei dem Morbus Basedow im Vordergrund (Thyreokardiopathie), so ist die Operation solange kontraindiziert, als es nicht gelungen ist, die Thyreotoxikose durch Vorbehandlung zu beherrschen. Auch in den wenigen

Tab. 8: Behandlung des Morbus Basedow: Subtotale Strumaresektion

Indikation

Alle Fälle ohne Kontraindikation

Kontraindikationen

Ältere Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand
Durch Vorbehandlung nicht beseitigte Thyreokardiopathie
Morbus Basedow ohne Schilddrüsenvergrößerung
Phasenhafte Hyperthyreosen (Pubertät, Klimakterium)
Rezidivhyperthyreose nach subtotaler Strumaresektion

Vorteile

Kurze Behandlungsdauer
Sicherer (95%) therapeutischer Erfolg

Nachteile

Mortalität (0,1 bis 0,7%)
Parathyreoprive Tetanie (4%)
Recurrentsparese (2 bis 5%)
Hypothyreose (6%)

Fällen von Morbus Basedow ohne jede Schilddrüsenvergrößerung (Tab. 1) sollte nicht operiert werden. Schließlich ist die seltene Rezidivhyperthyreose nach subtotaler Strumaresektion besser konservativ zu behandeln. Gerade bei dieser Hyperthyreoseform ist die sorgfältige diagnostische Klärung durch Laboratoriumsuntersuchungen unter allen Umständen zu verlangen. Der Begriff Stumpfhypothyreose, hinter dem sich so häufig nichts anderes als der beschleunigte Radiojodumsatz in einem verkleinerten thyreoidalen Hormonjodpool (S. 17) verbarg, sollte endgültig fallengelassen werden.

Vorteile des operativen Vorgehens sind vor allem die verhältnismäßig *kurze Dauer der Behandlung* und der *sichere therapeutische Effekt* (95%).

Nachteile der Operation sind das *Mortalitätsrisiko* (0,1 bis 0,7%), die *parathyreoprive Tetanie*, welche in etwa 2-4% klinisch manifest wird und durch Laboratoriumsuntersuchungen (s. Teil IB) noch häufiger nachzuweisen ist, und schließlich eine *Recurrentsparese*, wie sie in etwa 5%, allerdings nur z. T. permanent, beobachtet wird. Die Komplikationsrate ist in den chirurgischen Sta-

tistiken naturgemäß nicht immer gleich hoch; schon vor der Operation bestehende Recurrensparesen sind natürlich abzuziehen (187, 373, 378, 439). Die Recurrensparese ist für alle *Berufstätigen*, die von ihrer Stimme in hohem Maße abhängig sind, natürlich eine außerordentlich belastende Komplikation. In diesem Sinne kann dieses Risiko in einigen Fällen gegen das operative Vorgehen sprechen. — Die *Hypothyreose* nach subtotaler Strumaresektion wegen Morbus Basedow (169, 373, 439) ist verhältnismäßig gering (6%). Postoperative Verlaufsbeobachtungen und ggf. eine Substitutionsbehandlung sollten aber in jedem Falle durchgeführt werden.

Von außerordentlicher Bedeutung ist die medikamentöse Operationsvorbereitung. Wir behandeln die Patienten mit Favistan® 60–100 mg pro Tag, bis sie nach dem klinischen Bild und den Laboratoriumsbefunden (PB^{127}I , Cholesterin) nach im allgemein 3wöchiger antithyreoidaler Behandlung als euthyreot anzusehen sind. Von chirurgischer Seite wird dann zu dieser Favistanbehandlung etwa eine Woche lang zusätzlich noch eine Plummerung durchgeführt, in der Vorstellung, daß man dadurch die gesteigerte Schilddrüsendurchblutung etwas senken kann (378). Durch die früher übliche alleinige Plummerung (Lugolsche Lösung: Jod 5,0, Jodkali 10,0, Aqua dest. ad 100: 3mal tägl. 3 Tropfen bis auf 3 x 15 Tropfen tägl. gesteigert) war es gelungen, die vor 1923 außerordentlich hohe Operationsmortalität (378) entscheidend zu senken (405). Es hat sich in den letzten Jahren aber herausgestellt, daß bei alleiniger Plummerung *postoperative Krisen* keineswegs in allen Fällen zu vermeiden sind, so daß die *alleinige Plummerung als Operationsvorbereitung heute zugunsten der kombinierten Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen aufgegeben werden muß.*

Über die *Wirkungsweise* der Plummerung hat man heute folgende Vorstellung: Bei niedriger alimentärer Jodaufnahme (Abb. 4) ist die absolute Jodaufnahme (A.J.A.) in etwa konstant (382). Wird die Jodzufuhr gesteigert, so nimmt die A.J.A. zunächst zu, um dann bei sehr hoher Jodzufuhr wieder abzusinken (382, 418, 421). Dabei hemmt der hohe thyreoidale Jodgehalt offenbar die organische Bindung (Jodisation, Abb. 2). Das ist der sogenannte Wolff-Chaikoff-Effekt, den man sich bei der Plummerung zunutze macht. Bei der Hyperthyreose wirkt die Erhöhung des thyreoidalen Jodgehaltes, die eine Steigerungsfähigkeit der absoluten Jodaufnahme zur Voraussetzung hat, offenbar hauptsächlich durch Hemmung der Organifizierung (Abb. 2), möglicherweise auch durch Hemmung der intrathyreoidalen Proteasen (Abb. 2), aber offenbar nicht durch eine Hemmung der TSH-Inkretion (1, 209, 371, 378, 380, 421). Bei fortgesetzter hoher alimentärer Jodidzufuhr nimmt der thyreoidale Jodidtransport schließlich ab. Dadurch sinkt der intrathyreoidale

Jodidspiegel und der Wolff-Chaikoff-Effekt hört auf („escape“). Das ist der Grund, warum eine einmal *begonnene Plummerung nicht abgebrochen und nicht zu lange fortgesetzt* werden durfte, es mußte nach einiger Zeit bei mehr oder weniger deutlicher Besserung der Schilddrüsenüberfunktion operiert werden.

Von ganz entscheidender Bedeutung für den Dauererfolg der subtotalen Strumaresektion zur Behandlung des Morbus Basedow ist insbesondere bei bereits bestehender Ophthalmopathie die *postoperative Kontrolle des Schilddrüsenhormonspiegels*. Dieser muß nach den klinischen Symptomen und den Laborwerten (PB¹²⁷I, T₃-in vitro-Test, Gesamtcholesterin) durch kleine Dosen von Schilddrüsenhormonen sorgfältig eingestellt werden, um eine Verschlechterung der Ophthalmopathie zu vermeiden (S. 41).

d) Weitere therapeutische Maßnahmen

Als noch nicht ganz abgegrenzt anzusehen ist die Bedeutung der Behandlung des Morbus Basedow mit *Kortikoiden* (S. 33). Für diese Behandlung spricht vielleicht die nachweisbare Senkung der LATS-Spiegel (S. 39) und das relativ häufige Vorkommen von Schilddrüsenautoantikörpern bei dieser Erkrankung (S. 46).

Sedativa bewähren sich allgemein bei der Hyperthyreose, insbesondere aber auch zur Operationsvorbereitung (lytischer Cocktail).

Die *kardialen Symptome* des Morbus Basedow sprechen auf Serpasil® 3 bis 6mal täglich 0,25 mg oder Segontin® 60 mg, 3 x 1 Dragee täglich unter Umständen günstig an (273). Neuerdings zeigte sich, daß die Behandlung mit *β-Rezeptorenblockern* bei Hyperthyreose eine prompte und erfreuliche Wirkung hat. Die Behandlung hyperthyreoter Patienten mit Reserpin oder Betarezeptorenblockern beruht auf der pathophysiologischen Vorstellung, daß eine ganze Reihe der Symptome der Hyperthyreose durch die gesteigerte Adrenalinempfindlichkeit zu erklären sei (S. 7). Betarezeptorenblocker bessern die Herzfrequenz, die Amplitude des Tremors und andere Symptome der Hyperthyreose; sie führen angeblich außerdem bei Hyperthyreose zu Gewichtszunahme und Verlängerung der verkürzten ASR-Zeit (334, 515, 571). Man behandelt z. B. mit 3 x 20 mg Dociton® oder Inderal®. Dabei ist natürlich auf die üblichen Kontraindikationen der Behandlung mit Betarezeptorenblockern (Asthma bronchiale, manifeste Herzinsuffizienz) zu achten (147, 370, 516). Nach anfänglichen Zweifeln scheint sich die Behandlung mit *β-Rezep-*

torenblockern bei Hyperthyreose aber als Intervalltherapie bis zum Einsetzen des gewünschten therapeutischen Erfolges der spezifischen Behandlung ihren Platz zu erobern.

Bei dem häufig nachweisbaren *Vitamin-B₁-Mangel* ist generell (195, 568) eine Behandlung mit Berolase® oder Judulor® angebracht.

Schließlich ist auf eine dem gesteigerten Stoffwechsel *angepaßte Kalorienzufuhr* zu achten.

Es sei noch einmal betont, daß kein einziges der im vorangehenden geschilderten therapeutischen Verfahren für alle Fälle von Morbus Basedow das allein richtige ist. Der Arzt muß für den individuellen Fall die optimale Lösung finden und sollte zumindest bei allen problematischen Fällen den Rat des Endokrinologen einholen. Ganz besonders wichtig ist, wie schon erwähnt, wegen der Gefahr der Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie (S. 41) unter Laboratoriumskontrolle kleine Dosen von Schilddrüsenhormonen zusätzlich zu verabreichen.

2. Autonomes Adenom

Die klinischen Besonderheiten des autonomen Adenoms wurden bereits dargestellt (S. 47). Zur Behandlung sei hier noch ergänzt, daß für das solitäre toxische Adenom die *Operation* (Enukleation) und für ältere Patienten mit multilokulärem toxischem Adenom bzw. mit solitärem toxischem Adenom die Radiojodbehandlung vorzuziehen ist.

Bei der *Radiojodbehandlung* des toxischen autonomen Adenoms werden relativ hohe Aktivitäten (z. B. 30 m Ci) bei vorheriger Suppression der Radiojodspeicherung des übrigen Schilddrüsengewebes durch Verabreichung von Trijodthyronin gegeben. Szintigraphische Verlaufsbeobachtungen nach Radiojodbehandlung des toxischen Adenoms zeigen allerdings, daß das ¹³¹Jod bei diesem Vorgehen nur anfänglich ausschließlich in dem heißen Knoten zu finden, nach einigen Tagen aber auch in dem übrigen Schilddrüsengewebe nachweisbar ist. Hypothyreosen sind allerdings nach Radiojodbehandlung des toxischen Adenoms offenbar sehr selten (378). – Auch bei Radiojodbehandlung des toxischen Adenoms kommen thyreotoxische *Exazerbationen* vor. Wir verloren 2 ältere Patienten an einem Basedow-Koma, welches sich im Anschluß an eine Radiojodbehandlung eines toxischen Adenoms entwickelte. – Noch nicht ganz einwandfrei geklärt ist die Frage der Entstehung einer Struma maligna nach Radiojodbehandlung von toxischen Adenomen (587). Vor allem

aus diesem Grund möchten wir die Radiojodbehandlung auf *ältere* Patienten beschränkt wissen.

Die *antithyreoidalen Substanzen* sind beim autonomen Adenom offenbar *weniger wirksam*. Für die alleinige antithyreoidale Behandlung scheidet das autonome Adenom daher aus (Tab. 6). Zur Operationsvorbereitung müssen Thyreostatica in höherer Dosierung und über längere Zeit als beim Morbus Basedow gegeben werden, um die für die Operation gewünschte euthyreote Stoffwechsellaage zu erzielen.

G. Thyreotoxische Krise — Basedow-Koma

1893 hat FRIEDRICH v. MÜLLER erstmals auf dieses *lebensbedrohliche* Krankheitsbild aufmerksam gemacht (360). Es ist definiert als *fulminante Exazerbation der Symptome der Schilddrüsenüberfunktion* (Tab. 1) mit *unmittelbarer Gefährdung des Lebens des Patienten*. Beim *Vollbild* des Basedow-Koma finden sich extreme Adynamie, verwaschene, pseudobulbäre Sprache, hochgradige Tachykardie mit Extrasystolie oder Tachyarrhythmie, gastrointestinale Erscheinungen (Erbrechen, Durchfälle), Temperatursteigerungen bis 40° C, Exsiccose und akute zerebrale Symptome (25, 219, 378, 469, 472). Besonders charakteristisch ist der rasche Wechsel zwischen schwerer motorischer Unruhe mit flüchtigen Verwirrheitszuständen und apathischen Phasen mit Bewußtseinsstörungen (Somnolenz bis Koma). Bedroht sind die Patienten vor allem vom Herz-Kreislaufversagen (Tachyarrhythmie, Exsiccose, Fieber) und von Aspirationspneumonien infolge der Pseudobulbärparalyse. *Differentialdiagnostische* Schwierigkeiten können bei aufsteigender Polyneuritis (Landry'sche Paralyse), chronischem Alkoholismus (Delirium tremens), Enzephalitis, Endocarditis lenta oder weiteren neurologischen Krankheitsbildern auftreten (469, 470, 472, 478).

Die *Prognose* des vollentwickelten Basedow-Komas ist immer noch sehr ernst (378). Wir verloren von 18 in den letzten Jahren beobachteten Patienten 6 in der Krise oder an ihren Folgen. *Auslösende Ursachen* waren in unseren Fällen diagnostische Trijodthyronin- und TSH-Gaben (!), Radiojodtherapie bei Morbus Basedow und toxischem Adenom (S. 57), Flüssigkeitsverluste (Erbrechen, Durchfälle) oder extrathyreoidale Operationen. Auf die Fälle von thyreotoxischer Krise bei *extrathyreoidaler Operation* (z. B. $^{2/3}$ -Resektion des Magens, eigene Beobachtung) bei präoperativ höchstens unwesentlicher Hyperthyreose sei besonders aufmerksam gemacht (267). Für den Chirurgen ist es sehr wichtig, bei unklaren Krisen am 3. oder 4. Tag nach einer Operation

(z. B. Appendektomie) differentialdiagnostisch an diese Möglichkeit zu denken. – Allgemein nimmt man heute an (124, 378), daß jeder „Stress“ (S. 46) bei vorbestehender Hyperthyreose eine thyreotoxische Krise zum Ausbruch bringen kann! Bei Strumaresektion wegen eines Morbus Basedow wurden dagegen in den letzten Jahren von uns keine Basedow-Krisen mehr beobachtet, wohl aber bei zwei Patienten nach Operation eines toxischen autonomen Adenoms.

Die *Therapie der thyreotoxischen Krise* (77, 378, 470) ist in Tab. 9 zusammengestellt. Beim Basedow-Koma ist sofortiges therapeutisches Handeln ohne Zeitverlust durch diagnostische Maßnahmen außer durch Blutentnahmen

Tab. 9: Therapie des Basedow-Koma

1. Favistan®:	bis 200 mg i. v., täglich
2. Endojodin®:	bis 5 Ampullen i. v., täglich
3. Kortikoide:	25 + 10 mg Prednisolon, täglich z. B. Soludecortin-H®
4. β -Rezeptorenblocker (Dociton®, Inderal®)	4 x 20–40 mg p. o., täglich (Cave Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale)
5. Flüssigkeitssubstitution:	4 bis 6 Liter 5% Lävulose i. v.
6. Elektrolytsubstitution:	Kalium!, NaCl per infusionem
7. Hibernation (Eisbeutel)	
8. Kalorienzufuhr entsprechend dem gesteigerten Bedarf (Hypermetabolismus), Magensonde	
9. Vitamingabe (Berolase®)	
10. Vermeidung bzw. Behandlung von Komplikationen (Decubitus, Aspiration), evtl. Tracheotomie	

(PB¹²⁷I-Bestimmung usw.) erforderlich, da die Prognose des Basedow-Koma bei längerer Dauer täglich, ja fast stündlich schlechter wird. Das ist auch der Grund, warum diagnostische Daten über die thyreotoxische Krise meist nur sehr unvollständig mitgeteilt wurden (378). Die frühere Interpretation der thyreotoxischen Krise als „hypothyroxinämischer Schock“ (SAUERBRUCH) ist heute zugunsten der Annahme einer schweren Thyroxinvergiftung fallen gelassen worden. Dagegen sprechen auch nicht bei thyreotoxischer Krise gelegentlich beobachtete normale oder nur geringfügig erhöhte PB¹²⁷I-Werte, da Daten über die Proteinbindungsverhältnisse der Schilddrüsenhormone im Serum oder die Geschwindigkeit ihres peripheren Umsatzes bei diesem Krankheitsbild bisher fehlen. Die Tatsache, daß eine massive gegen die Schilddrüsenüberfunktion gerichtete Therapie (Tab. 9) die Prognose dieser Erkrankung

entscheidend besserte, läßt keine andere Auffassung zu, als daß es sich beim Basedow-Koma um eine *Stoffwechselkrise* aufgrund einer *exzessiven Schilddrüsenhormonwirkung* handelt. – In jüngster Zeit wurde über den erfolgreichen Einsatz der *Peritonealdialyse* bei thyreotoxischer Krise berichtet (207a).

Dem Vollbild der thyreotoxischen Krise bzw. des Basedow-Koma, das in der angelsächsischen Medizin so treffend „*thyroid storm*“ genannt wird, geht nicht selten ein protrahiertes Stadium voraus, in dem bereits eine sehr schwere Thyreotoxikose vorliegt, aber noch kein eigentliches Basedow-Koma diagnostiziert werden darf. Es ist einleuchtend, daß die Abgrenzung dieser *Präkrise* vom eigentlichen Basedow-Koma nicht immer einfach ist. Die Aussagen über die Prognose dieser Erkrankung hängen natürlich davon ab, von welchem Grad der Thyreotoxikose an ein Autor ein Basedow-Koma diagnostiziert. Dem Arzt muß es vor allem um die *Erkennung* dieser *drohenden Krisen* oder auch *Präkrise* gehen, damit er den Übergang einer schweren Thyreotoxikose (Tab. 1) in ein Basedow-Koma (siehe oben) möglichst frühzeitig erkennt und seine Therapie rechtzeitig einsetzen kann.

Ein wesentlicher Teil der Symptome der thyreotoxischen Krise kommt durch die Beteiligung des Zentralnervensystems (motorische Unruhe, Desorientiertheit, Apathie, Somnolenz, Koma) zustande. Für die Erkennung dieser zerebralen Beteiligung zu einem frühen Zeitpunkt hat sich bei uns in den letzten Jahren *klinisch das Elektroencephalogramm* bewährt (469, 470). Man findet (Abb. 18) bei *thyreotoxischer Encephalopathie* auch schon vor dem eigentlichen Basedow-Koma schwere Allgemeinveränderungen mit Frequenzverlangsamung (322) und kann diese unspezifischen Veränderungen als Alarmzeichen für eine zerebrale Mitbeteiligung und das Drohen eines Basedow-Koma auffassen (284, 469, 470, 472).

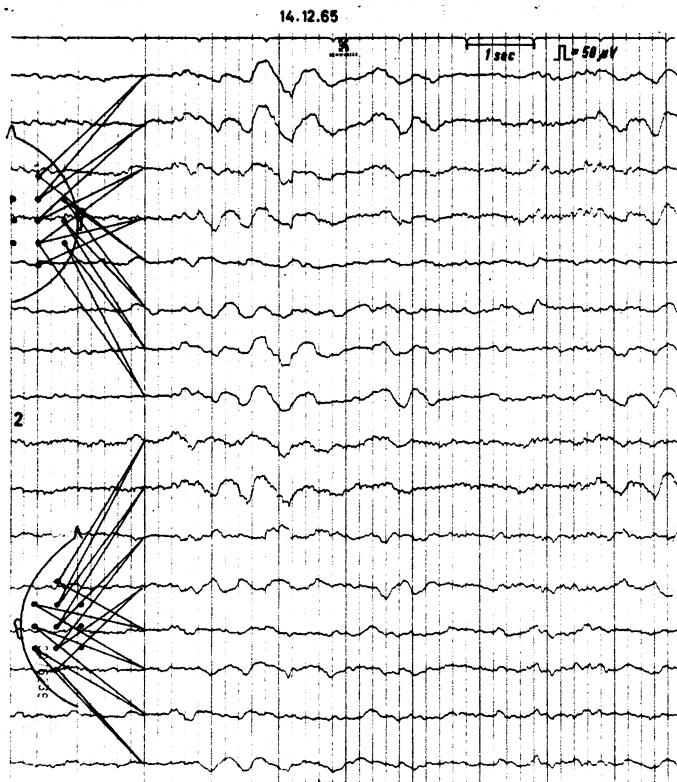


Abb. 18 a

Abb. 18 a + b: Thyreotoxische Enzephalopathie (Beobachtung mit A. KOLLMANN-SBERGER).

- a) Schwere Allgemeinveränderungen mit Frequenzverlangsamung bei thyreotoxischer Krise (S. L. 54 Jahre). Der Patient (Abb. 6) zeigte in den Tagen nach der Radiojodbehandlung eine Exacerbation seiner Thyreotoxikose zu einer Basedow-Krise mit verwaschener, pseudobulbärer Sprache, Adynamie, Exsiccose und Desorientiertheit. Phasen der motorischen Unruhe wechselten rasch mit apathischen Zuständen. Tachykardie, Durchfälle. Nach Behandlung mit Endojodin®, Favistan® und Prednisolon (Tab. 9) besserte sich das klinische Bild.

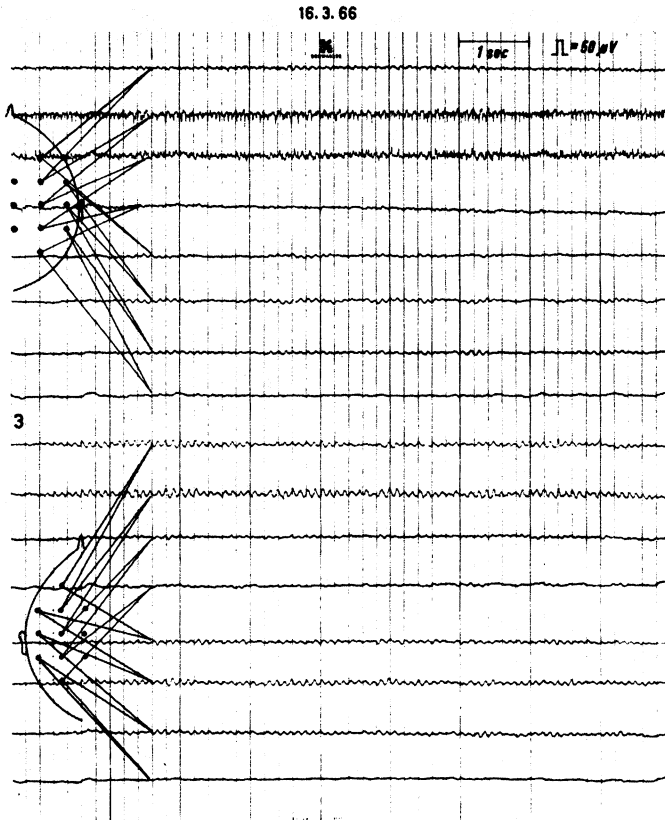


Abb. 18 b

b) Das normalisierte Elektroenzephalogramm 4 Monate nach der Krise, aus (469, 470).

H. Thyreoiditis

1. Chronische Formen der Thyreoiditis

a) *Struma lymphomatosa Hashimoto und fokale lymphozytäre Thyreoiditis*

Bei der *chronischen Hashimoto-Thyreoiditis* kommt es langsam zur Entwicklung einer *Struma* meist *ohne Schmerzen* bei mäßigen Allgemeinbeschwerden. Im Anfangsstadium der Erkrankung kann klinisch und nach den Laborwerten (Radiojodtest, $PB^{127}I$) eine *flüchtige Hyperthyreose* beobachtet werden. Bei erhöhtem $PB^{127}I$ kann das $BE^{127}I$ allerdings normal sein (378). Weiter finden sich Senkungsbeschleunigung, Lymphozytose und Gammaglobulinvermehrung. Frauen sind erheblich häufiger als Männer betroffen. Histologisch findet sich bei der Struma Hashimoto eine *diffuse* lymphozytäre Thyreoiditis, die von der unspezifischen *fokalen lymphozytären Begleitthyreoiditis* abzugrenzen ist (32, 378, 554, 566).

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre beschäftigen sich mit der *Pathogenese* der lymphozytären Thyreoiditis. Nachdem WITEBSKY durch Thyreoglobulininjektion eine experimentelle lymphozytäre Thyreoiditis erzeugt hatte (436), wurde in vielen Untersuchungen dieses Krankheitsbild als *Autoimmuntthyreoiditis* angesprochen. Dafür war der Nachweis von Antikörpern gegen verschiedene Schilddrüsenfraktionen ausschlaggebend (18, 135, 136, 139, 336, 362, 363, 434, 436, 538, 539). *Antikörper* gegen *Thyreoglobulin* lassen sich mit dem Latex-Test, besser aber mit der Hämagglutinationsreaktion nach BOYDEN (TRC-Test) nachweisen. Ferner kennt man eine Komplementbindungsreaktion für Antikörper gegen *mikrosomale Schilddrüsenantigene* und schließlich kann man *fluoreszenzmikroskopisch* Schilddrüsenautoantikörper nachweisen. Hohe und diagnostisch beweisende Titer finden sich nach ROTT und DONIACH (434) in 99% der Fälle, nach anderen Autoren (18, 362, 436, 538, 558) allerdings seltener. Diese Angaben gelten für die *chronische* Thyreoiditis, während bei der *subakuten* Thyreoiditis (s. u.) nur in einem kleinen Teil der Fälle, und zwar erst Wochen nach Beginn der Erkrankung Antikörper gefunden werden (547). Die Interpretation der Hashimoto-Thyreoiditis als Autoimmunkrankheit basiert auch auf der gehäuftten Assoziation mit *anderen „Autoimmunkrankheiten“*. Als solche werden bei entsprechendem Antikörpernachweis Myasthenie, Perniziosa, atrophische Gastritis, idiopathischer Morbus Addison u. a. bezeichnet (136). Es sei nicht verschwiegen, daß nicht alle Autoren diese häufige Assoziation gefunden haben (336, 337). – Wenn auch an dem häufigen Vorkommen von Schilddrüsenautoantikörpern bei Hashimoto-Thyreoiditis kein Zweifel besteht, so sind damit Ätiologie und Pathogenese

dieser Erkrankung noch nicht als geklärt zu bezeichnen (136, 362, 378, 436, 535).

Von besonderem Interesse sind die Zusammenhänge dieser *immunologischen Befunde* mit *Schilddrüsenfunktionsstörungen*.

Einerseits hatte bereits früher die klinische Beobachtung von Patienten mit *Morbus Basedow* eine Tendenz dieser Form der Schilddrüsenüberfunktion zur Selbstbeendigung (ausgebrannte Hyperthyreose) erkennen lassen (26). Interessant ist in dieser Hinsicht, daß gerade auch beim *Morbus Basedow* relativ häufig Schilddrüsenautoantikörper (S. 46) gefunden werden (17, 559, 584). Wie erwähnt, sind es vermutlich gerade diese Patienten, die nach Radiojodbehandlung leicht eine Hypothyreose bekommen.

Im Anfangsstadium der *Hashimoto-Thyreoiditis* besteht andererseits gelegentlich einmal ein an eine Hyperthyreose erinnerndes Bild (s. o.). Im weiteren Verlauf entwickeln diese Patienten dann eine latente oder manifeste *Hypothyreose*. Daraus läßt sich die in diesen Fällen erforderliche *Behandlung* mit *Kortikoiden* und nicht zu kleinen *Schilddrüsenhormondosen* ableiten (362).

Besonders wichtig ist schließlich in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß bei einer beträchtlichen Anzahl der Fälle von *primärem Myxödem* z. T. sehr hohe Titer von Schilddrüsenautoantikörpern (atrophische lymphozytäre Hashimoto-Thyreoiditis, vgl. Abb. 19) gefunden werden (75, 363, 541, 566). Es wird diskutiert, ob diese Autoantikörper für die Pathogenese des „idiopathischen“ Myxödems eine ähnliche Rolle spielen wie Autoantikörper gegen Nebennierenrindenantigene für die Pathogenese des idiopathischen Morbus Addison (Teil II).

Praktisch wichtig ist zu beachten, daß bei der Struma lymphomatosa Hashimoto der Verlauf zunächst symptomarm und ohne Schmerzen ist. Nach einer vorübergehenden Phase, in der Zeichen einer Schilddrüsenüberfunktion auftreten können, folgt eine Tendenz zu Schilddrüsenunterfunktion bzw. zum „idiopathischen“ Myxödem. Diese antikörperpositive „Immunthyreoiditis“ wird mit Kortikoiden und Schilddrüsenhormonen behandelt.

b) Riedelsche Thyreoiditis

Diese außerordentlich seltene chronische Thyreoiditis imponiert durch eine „eisenharte Struma“. Es handelt sich um eine fibrosierende, invasiv wachsende Thyreoiditis, die zu erheblichen Lokalbeschwerden und durch Zerstörung des Schilddrüsenparenchyms zur Hypothyreose führt. Differentialdiagnostisch

kommt in erster Linie eine Struma maligna in Frage, so daß die Diagnose dieser Erkrankung oft erst an dem Strumaresektionspräparat histologisch gestellt wird. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist nicht bekannt, es wird eine primäre Gefäßkrankheit diskutiert. Kombinationen mit der Takayasu'schen Arteriitis und der retroperitonealen Fibrose (Ormond-Syndrom) wurden beobachtet (193, 526).

Therapie: Subtotale Strumaresektion bzw. palliative Entlastungsoperation, Schilddrüsenhormone.

c) Weitere chronische Thyreoiditiden

Chronische bakterielle, eitrige Thyreoiditiden und chronische nicht eitrige Thyreoiditiden (z. B. Tuberkulose, Lues usw.) sind recht selten (378, 566).

2. Formen der akuten Thyreoiditis

a) Akute Thyreoiditis

Akute eitrige oder nicht eitrige Thyreoiditiden gehen mit Fieber und z. T. heftigen *Schmerzen* mit Ausstrahlung in die Ohrregion, Schwellung und Druckempfindlichkeit der Schilddrüse und erheblicher Schluckschmerzhaftigkeit einher. Bei der *bakteriellen eitrigen Thyreoiditis* wird antibiotisch behandelt; gelegentlich kommt es jedoch zur Abszeßbildung, die eine chirurgische Behandlung erforderlich macht. – Die *akute nicht eitrige Thyreoiditis* findet man oft im Zusammenhang mit anderen *Infektionskrankheiten* (213, 326, 539). Antikörper gegen Thyreoglobulin oder andere Schilddrüsenantigene werden bei dieser akuten Thyreoiditis nicht nachgewiesen (547). Die serologische Diagnostik kann dagegen durch einen entsprechenden Titeranstieg z. B. die evtl. zugrundeliegende Virusinfektion aufdecken.

Praktisch wichtig ist, daß es sich bei diesen nicht ganz seltenen akuten Thyreoiditiden, welche mit Fieber und heftigen Schmerzen einhergehen, nicht um Immunthyreoiditiden handelt. Bei sehr plötzlichem Beginn ist differentialdiagnostisch an eine Blutung in einen Strumaknoten zu denken. Unter antibiotischer und antiphlogistischer Behandlung klingen die Beschwerden meist schnell ab.

b) Subakute granulomatöse Riesenzellthyreoiditis De Quervain

Diese seltene, ausschließlich histologisch zu sichernde Thyreoiditis steht mit ihren Symptomen zwischen der akuten und der chronischen Thyreoiditis. Sie beginnt mit uncharakteristischen Allgemeinbeschwerden, dann kommt es zu schmerzhafter Schwellung der Schilddrüse und schließlich zu Fieber. Im weiteren Verlauf kann sie dann wie die Hashimoto-Thyreoiditis flüchtig eine Hyperthyreose nachahmen, um schließlich mit fortschreitendem Parenchymuntergang eine Tendenz zu manifester Hypothyreose aufzuweisen. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist unklar, man diskutiert eine Virusinfektion. Zur Behandlung werden Kortikoide und Schilddrüsenhormone empfohlen (378).

I. Hypothyreose

Die Begriffe Hypothyreose und Myxödem werden synonym gebraucht, obwohl es zweckmäßiger ist, von Myxödem nur bei Hypothyreose mit Haut-

Tab. 10: Symptomatologie des Myxödems

Diagnostisch besonders wichtige Symptome sind mit einem Stern gekennzeichnet. Symptome oberhalb der unterbrochenen Linie gehören zu den beim Myxödem so häufigen neurologisch-psychiatrischen Krankheitszeichen.

Beschwerden	Häufigkeit (%)	Befunde	Häufigkeit (%)
* Müdigkeit, Schlafbedürfnis	70–91	* Verlangsamte Reflexe	70–95
Konzentrationsschwäche	60	* Langsame Sprache	91
Merkschwäche	66	* Heisere, rauhe Sprache	52
* Verlangsamung, Antriebsminderung	57–90	Verlangsamung (Objektiv)	57
Paraesthesien	55	* Trockene, rauhe Haut	88–97
Adynamie	60–99	* Kalte Haut	83
Muskel-, Gelenkschmerzen	25–45	Rauhe, trockene Haare	76
Kopfschmerzen	21–45	Gesichtsödem, Lidödem	67–79 (90)
Hörschwäche	8–45	Blässe (Haut, Lippen)	57–75
		Peripheres Ödem	50–55
* Vermindertes Schwitzen	(11) 75–89	Dicke Zunge	19–82
* Kälteempfindlichkeit	58–89	Adipositas	40
Haarausfall	35–57	Anaemie	40
* Obstipation	37–68	Bradykardie	14
Appetitlosigkeit	45	Herzinsuffizienz (Herzvergrößerung)	19 (68)
Gewichtszunahme	48–59		
Angina pectoris	8–25		
Dyspnoe	19–55		

* Diagnostisch besonders wertvoll

veränderungen (s. u.) zu sprechen. Nach einer der ersten Beschreibungen durch GULL (1873) gab ORD im Jahre 1878 dem Vollbild der Erkrankung den Namen Myxödem. REVERDIN und KOCHER (1883) erkannten die Beziehung zwischen Hypothyreose und Totalexstirpation der Schilddrüse (Kachexia strumipriva). MAGNUS-LEVY beschrieb 1896 die Verminderung des Grundumsatzes beim Myxödem (26, 378).

Dieses schwere, eindrucksvolle Krankheitsbild wird besonders in seinen leichteren Erscheinungsformen relativ häufig übersehen und mit Fehldiagnosen bedacht (280, 408, 552, 576).

Daher seien zunächst die *Symptome* des Myxödems, die den Arzt an diese Diagnose denken lassen sollten, besprochen. In Tab. 10 sind *Beschwerden und Befunde* von Patienten mit Myxödem nach ihrer *Häufigkeit* und unter Berücksichtigung ihrer *diagnostischen* Bedeutung zusammengestellt. Die Häufigkeitsangaben stammen aus der Literatur und schwanken z. T. beträchtlich (26, 332, 378, 408, 552, 576).

1. Neurologisch-psychiatrische Symptome

Sowohl für die Diagnostik als auch für die Klinik des Myxödems spielen neurologische und psychiatrische Symptome (Tab. 10) eine besondere Rolle:

- Beim erworbenen Myxödem wird anfänglich noch die *Verlangsamung* und *Verstumpfung*, die Merkschwäche und die unspezifischere *Müdigkeit* auch subjektiv vom Patienten als besonders unangenehm empfunden (44, 154, 258, 469). Diese Veränderungen wurden zusammen mit Störungen der Stimmungslage von BLEULER unter dem Begriff „endokrines Psychosyndrom“ zusammengefaßt (44). Es kommt vor, daß Patienten wegen dieser Erscheinungen irrtümlich in Heil- und Pflegeanstalten eingewiesen werden (Abb. 19).
- Seltener werden heute *Psychosen* vom exogenen Reaktionstypus und auch Krampfanfälle beim erworbenen Erwachsenen-Myxödem beobachtet (myxedema madness). Letztere mögen bei zu ausgedehnten Strumaresektionen im Zusammenhang mit einer Tetania parathyreoopriva früher häufiger gewesen sein.
- Das Elektroenzephalogramm zeigt eine Verminderung der Amplituden, Alphawellen fehlen z. T.; teilweise werden langsame Wellen mit einer Frequenz von 3–4 c/s beobachtet. Die tieferen Schlafstufen sind nach den EEG-Befunden beim Myxödem vermindert (258), was der relativ häufigen

figen Klage dieser Patienten über *Schlaflosigkeit* entspricht. Diese unspezifischen EEG-Veränderungen bessern sich unter Therapie mit Schilddrüsenhormonen.

- Im Liquor cerebrospinalis wird in 70–90% eine leichte Eiweißvermehrung gefunden (70).
- Eine recht konstante Beschwerde der Myxödempatienten ist die muskuläre *Schwäche* (*Adynamie*). Die Kreatinphosphokinaseaktivität im Serum kann beim Myxödem vermutlich infolge gesteigerter Permeabilität der Zellmembran (100) vermehrt sein (S. 33). Relativ häufig findet sich bei der Untersuchung von Myxödempatienten eine „*Pseudomyotonie*“, die sich von der echten Myotonie durch das Fehlen der charakteristischen EMG-Veränderungen unterscheidet, sowie nicht familiär und bei Schilddrüsenhormonbehandlung reversibel ist (107).
- Am peripheren Nervensystem ist neben *Paraesthesien* vor allem der *verlangsamte Ablauf der Reflexe* mit relativ großer Konstanz zu finden. Bekanntlich wurde versucht, den verlangsamten Ablauf des Achillessehnenreflexes für die Diagnostik der Schilddrüsenunterfunktion (S. 32) auszunützen (51, 128, 150, 304, 417).
- Die *Schwerhörigkeit* des erwachsenen Myxödempatienten bessert sich unter Schilddrüsenhormonbehandlung (282, 283). Recht charakteristisch sind auch die Veränderungen der *Sprache* beim Myxödempatienten. Es findet sich eine rauhe, heisere Sprache, welche ferner langsam und ausdrucksarm ist. BAUER (34) hat kürzlich auf verschiedene Stimm- und Sprachveränderungen, die für endokrinologische Erkrankungen von differentialdiagnostischer Bedeutung sein können, aufmerksam gemacht (Tab. 11).

2. Hypometabolismus

Eine Reihe von Symptomen des Myxödems lassen sich auf die *Stoffwechselverminderung* (Hypometabolismus) und die *herabgesetzte Wärmeproduktion* infolge des Mangels an Schilddrüsenhormonen zurückführen (S. 8). Unter diesen ist nach Häufigkeit und diagnostischer Bedeutung (Tab. 10) vor allem die *Kälteempfindlichkeit* zu erwähnen. Neben der häufigen *Obstipation* (Tab. 10) kann beim Myxödem in seltenen Fällen ein paralytischer Ileus gefunden werden (221). Der orale D-Xylose-Belastungstest zeigt beim Myxödem eine dem Malabsorptionssyndrom entsprechende Resorptionsstörung (68). Ferner finden sich eine *kalte, trockene und rauhe Haut*, sowie eine *Minderung der Schweißsekretion*, rauhe, trockene, spröde und widerspenstige

Tab. 11: Stimmstörungen als mögliche Leitsymptome endokriner Erkrankungen nach BAUER (34).

Menses	Hyperaemie der Stimmlippen (Sängerinnenindisposition)
Gravidität	Tiefere Stimme (Laryngopathia gravidarum, Rückbildung post partum)
Pubertät	Stimmwechsel (Mutation bei ♂ und ♀) verschiedene Störungen (Ausbleiben, vorzeitige und verzögerte Pubertät)
Androgene, anabole Steroide	Virilisierung (♀ bleibend tiefere Stimme), Warnung vor Anwendung bei stimmabhängigen berufstätigen Frauen
Akromegalie	Vergrößerung des Kehlkopfes – tiefe, hohle, plumpe Stimme
HVL-Insuffizienz	Phonasthenie (Ermüdbarkeit)
M. Addison	Phonasthenie
Hyperthyreose	Schwache, nervöse, zitterige – ermüdbare Stimme, Pseudobulbäre Sprache bei Basedow-Koma
Myxödem:	Rauhe, krächzende, tiefe Stimme – Ausdrucksarmut, langsame Sprache
Hyperparathyreoidismus	Phonasthenie

Haare, sulzige Ohr läppchen, eine dicke Zunge und ein Lid- bzw. Gesichtsoedem (Abb. 19).

3. Anämie

Die auffällige Blässe dieser Patienten ist häufiger, als eine Anämie beim Myxödem gefunden wird (Tab. 10), so daß man von *Scheinblässe* spricht. Der zusätzliche *gelbliche* Farbton der Haut erklärt sich durch den erhöhten Karotinhalt des Blutes. Die Umwandlung von Karotin zu Vitamin A ist bei Hypothyreose gestört, der Vitamin-A-Gehalt des Blutes ist oft niedrig (378). Bei der *Anämie* des Myxödempatienten (26, 76, 378) hat man folgende *Formen*, die natürlich auch kombiniert auftreten, zu unterscheiden:

- Absinken des Hämoglobingehaltes in *Adaptation* an den verminderten Sauerstoffverbrauch. Bei diesen Patienten läßt sich durch 2,4-Dinitrophenol ein Hypermetabolismus und gleichzeitig ein Anstieg des Hämoglobinwertes erzielen.



Abb. 19 a + b: Idiopathisches Myxödem vor und nach Behandlung mit Trijodthyronin (K. H., 36 J.).

Der Patient zeigte neben dem Vollbild eines Myxödems aggressiv-agitierte psychische Phasen. Er hat exzessiv hohe Thyreoglobulinantikörper (TRC-Test = 1 : 250 000), so daß als Ursache des „idiopathischen“ Myxödems eine atrophische Immunthyreoiditis (s. S. 69, 82) angenommen werden kann (aus 472).

- *Hypochrome Anämie* (Subazidität, Eisenmangel). Bei Behandlung mit Eisen kommt es bei diesen Patienten zu einer Retikulozytose.
- *Hyperchrome, megalozytäre Anämie*, die praktisch identisch mit der *Perniziosa* ist. Die *Perniziosa* ist eine der wichtigsten Differentialdiagnosen des Myxödems (280, 552). Wie erwähnt (S. 68), werden beide Krankheiten, das „idiopathische“ Myxödem und die histamin-refraktäre anacide, atrophische Gastritis von manchen Autoren heute als Autoimmunerkrankheiten (136, 436) aufgefaßt.
- *Hypoplastische, normochrome*, z. T. ebenfalls megalozytäre Anämien, bei denen sich eine Verminderung der Erythropoese im Knochenmark findet, welche durch Behandlung mit Schilddrüsenhormonen zu bessern ist. Weitere hämatologische Befunde beim Myxödem sind die Vermehrung der absoluten *Basophilenzahl* (487), welche ein unsicheres diagnostisches Kriterium

darstellen, und ein verlangsamter Ablauf (196) entzündlicher Hautreaktionen (Allophlogistie).

4. Beziehungen zwischen Schilddrüsenunterfunktion und Adipositas

In diesem Zusammenhang muß kurz auf die *Beziehung von Fettsucht und Schilddrüsenunterfunktion* eingegangen werden. Nur etwa 40% aller Patienten mit Myxödem sind adipös. Etwas über die Hälfte aller Myxödempatienten geben eine Gewichtszunahme an (Tab. 10). Ob der Hypometabolismus bei einem Myxödempatienten, wie er an der Minderung des Grundumsatzes diagnostisch zu erkennen ist, zu einer Gewichtszunahme führt, wird im Einzelfall davon abhängen, ob die Kalorienzufuhr entsprechend der Stoffwechselminderung reduziert wird oder nicht.

Ein ganz anderes Problem ist die Frage der *Schilddrüsenfunktion bei Übergewicht*. Man fand eine überraschend gute Verträglichkeit für Thyreoidin® bei Fettsüchtigen (26). Eine entsprechende Untersuchung (479) zeigt, daß die Werte ($\bar{x} \pm s$) des $PB^{127}I$ ($4,47 \pm 1,01 \mu g^0/o$) und des sog. freien T_3 - ^{125}J ($12,38 \pm 1,95^0/o$) von 61 Adipösen signifikant niedriger als die Mittelwerte von 50 schilddrüsengesunden Normalgewichtigen waren ($PB^{127}I = 5,09 \pm 0,97 \mu g^0/o$, sog. freies T_3 - $^{125}J = 15,01 \pm 1,72^0/o$). Wie Abbildung 20 zeigt, besteht eine überraschend gute Korrelation zwischen *Übergewicht und Verminderung des sog. freien T_3 - ^{125}J* , welches Rückschlüsse auf die Konzentration des aktiven freien Trijodthyronins (S. 30) zuläßt. Damit ist natürlich *nicht* gesagt, daß ein Mangel an Schilddrüsenhormonen *Ursache* der sog. alimentären Adipositas sei. Wie an anderer Stelle ausgeführt (479), läßt aber dieser Befund neben der natürlich notwendigen Beschränkung der Kalorienzufuhr bei Zuverlässigen Patienten *eine vorsichtige, gut kontrollierte, unterstützende Behandlung der Adipositas mit kleinen Schilddrüsenhormonmengen* (z. B. $1/2$ Tabl. Novothyral® täglich) berechtigt erscheinen. Der Erfolg dieser Maßnahme ist allerdings von der Disziplin des Patienten abhängig (24, 183, 471).

Mit diesem Therapieversuch wollen wir auf keinen Fall die früher nicht ganz seltener Fälle von *Thyreotoxikosis factitia* (S. 51) bei Übergewichtigen durch erhebliche Überdosierung von Schilddrüsenhormonen wieder zunehmen lassen. Zeigt ein vernünftiger Patient durch Mitarbeit an einem Diätprogramm jedoch seine Zuverlässigkeit und ist er bereit, seine körperliche Aktivität zu steigern, was zu einer Beschleunigung des Thyroxinumsatzes führt (250), so sehen wir keinen Grund, ihm die Reduktion seines Gewichtes nicht durch Korrektur einer nachweisbaren Tendenz zu niedrigem Schilddrüsenhor-

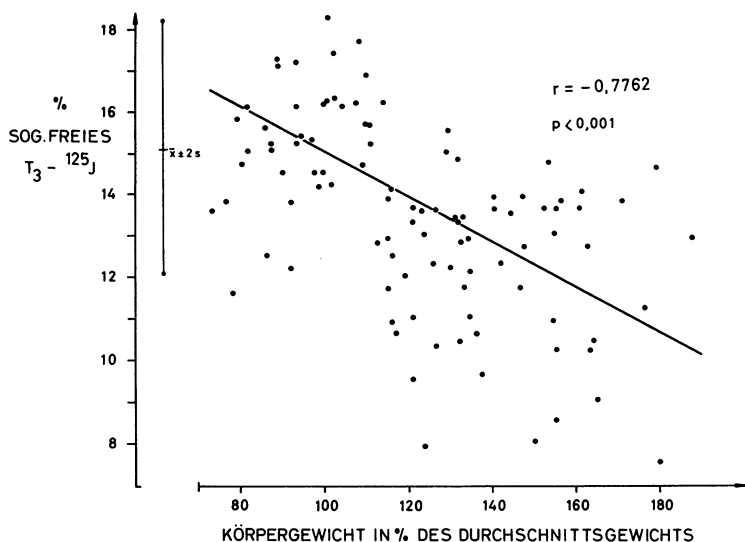


Abb. 20: Korrelation zwischen Höhe des sog. freien T_3 - ^{125}J und Körpergewicht. Das Gewicht der Patienten ist als % des Durchschnittsgewichts angegeben (159). Der Korrelationskoeffizient von $r = -0,7762$ ist hochsignifikant ($p < 0,001$). Die Abbildung ist der Dissertation von J. BECKEBANS entnommen (36).

monspiegel zu erleichtern. Die sog. *alimentäre Adipositas* zeigt eben eine Reihe keineswegs notwendigerweise ursächlicher *endokrinologischer Befunde*, die etwas von der Norm abweichen (471). Dazu gehört ein gewisser *Mangel an Schilddrüsenhormonen* (62, 156, 455, 479), eine mäßig *gesteigerte Kortisolsekretion* (s. Teil II) und ein *adaptativer Hyperinsulinismus* (Insulinunempfindlichkeit, S. III, S. 31).

5. Myxödemherz

ZONDEK führte im Jahre 1918 den Begriff „Myxödemherz“ ein (586). Besonders häufig findet sich dabei eine *Rechts- und Linksdilataion*, röntgenologisch als Herzvergrößerung nachweisbar (Tab. 10), während *Bradykardie* und Herzinsuffizienz nicht so häufig gefunden werden (Abb. 21). Pektanginöse Be-



Abb. 21: Perikarderguß bei Myxödem vor und 4 Wochen nach Behandlung mit L-Thyroxin.

Die Patientin (S. T., 61 J.) hatte ein 10 Jahre lang unbehandeltes Myxödem und kam wegen Orthopnoe, Aszites und Ödemen in die kardiologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik (Leiter Prof. Dr. W. RUDOLPH). Die Diagnose eines Myxödems wurde bestätigt durch den $PB^{127}I$ -Wert von $1,75 \mu g^0/o$, ein sog. freies T_3 - ^{125}J von $10,9\%$ und ein auf $332 mg^0/o$ erhöhtes Gesamtcholesterin. Ekg vor Behandlung: Fehlende P- und T-Zacken, low voltage, Bradykardie. Das Herzminutenvolumen war auf den extrem niedrigen Wert von $1 l/min.$ erniedrigt und stieg nach Behandlung auf $3 l/min.$ Die Röntgenbilder zeigen die Rückbildung des Perikardergusses unter abschließlicher Behandlung mit L-Thyroxin, die beginnend mit $50 \mu g/Tag$ innerhalb 4 Wochen auf die Toleranzgrenze von $200 \mu g/Tag$ gesteigert wurde. Herrn Prof. RUDOLPH und Herrn Dr. DIETZE danken wir für die Überlassung ihrer Befunde.

schwerden, insbesondere ihr Auftreten unter Substitutionsbehandlung, stellen eine ernste Komplikation des Myxödems dar. Sie lassen eine sehr vorsichtige und nur langsam gesteigerte Behandlung mit Schilddrüsenhormonen (S. 85) insbesondere bei älteren Patienten ratsam erscheinen, damit man die Auslösung eines Myokardinfarktes durch zu schnelle Stoffwechselsteigerung bei Koronarinsuffizienz (2, 242, 542) vermeidet. Das Herzminutenvolumen ist vermindert, ebenso wie die zerebrale Durchblutung sowie Sauerstoff- und Glukoseaufnahme, wobei letzterer Befund vermutlich eine Rolle für die oben erwähnten zerebralen Symptome spielt (457). — Das Elektrokardiogramm zeigt typischerweise beim Myxödem ein Fehlen von P- und T-Zacken bei Niedervoltage. Diese Ekg-Veränderungen sind bei Substitution mit Schilddrüsenhormonen reversibel (Abb. 22).

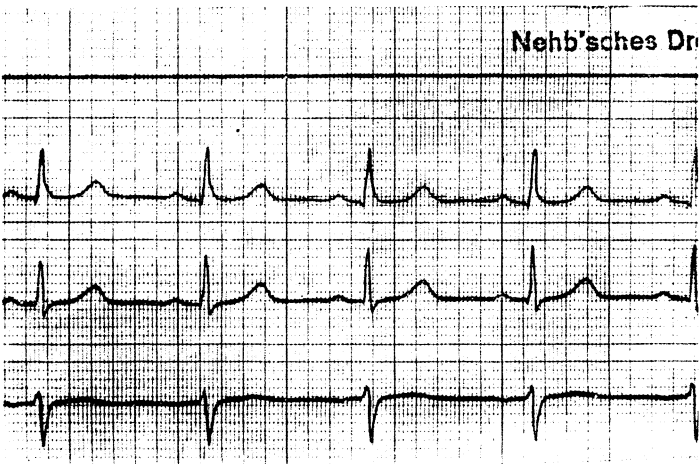
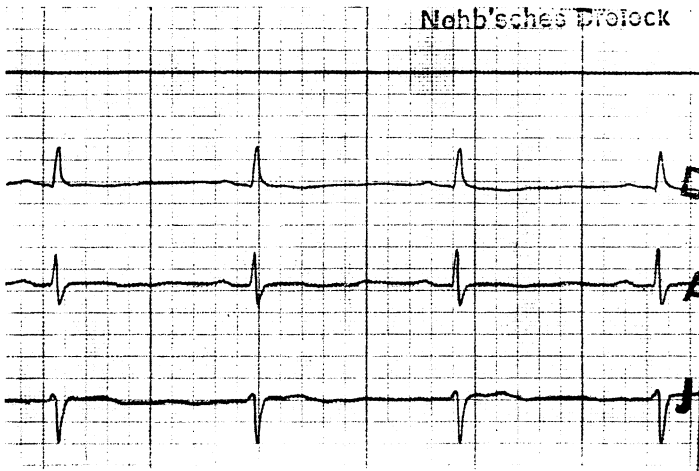


Abb. 22: Ekg-Veränderungen beim Myxödem.

- a) Flache P- und praktisch fehlende T-Zacken vor Therapie.
- b) Normalisierung unter Behandlung mit L-Trijodthyronin (Thybon®).

6. Diagnostik der Schilddrüsenunterfunktion

Eine systematische Besprechung der *Methoden* zur Untersuchung der Schilddrüsenfunktion wurde bereits gegeben (S. 14 ff.). Wir beschränken uns daher hier auf die Herausstellung einiger für die *Diagnose des Myxödems* beachtenswerter Punkte:

- Ein *Grundumsatz* von weniger als -15% der Norm wurde bei 68% einer Gruppe von 400 Myxödempatienten gefunden; $81,5\%$ dieser Patienten hatten einen Serumcholesterinspiegel von über $250 \text{ mg}\%$ (552). Die *Hypercholesterinämie* (s. III, S. 48–52) findet sich bei primärer und auch bei sekundärer Hypothyreose (448, 523); die Normalisierung der Cholesterinspiegel ist ein wichtiges Kriterium für einen Erfolg der Substitutionsbehandlung (S. 85).
- *Bestimmungen des PB^{127}I -Wertes* hatten in unserem unausgewählten Krankengut bei 25% der Myxödempatienten einen PB^{127}I -Wert (Abb. 8), der noch im unteren Normalbereich lag, ergeben (378, 477). Von anderen Autoren wird die Treffsicherheit der PB^{127}I -Bestimmung mit 87 bis 91% angegeben (408, 552). Differentialdiagnostische Bedeutung für das Myxödem hat das *nephrotische Syndrom*, bei dem nämlich ebenfalls ein durch die Proteinurie erniedrigtes PB^{127}I (S. 26) sowie erhöhte Serumcholesterinspiegel gefunden werden. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß beim Myxödem auch ohne Nierenschäden mäßige *Proteinurien* (453) gefunden werden. Nierenbiopsische Untersuchungen bei Myxödempatienten zeigten neben anderen Veränderungen verdickte glomeruläre Basalmembranen (453). Man weiß, daß beim Myxödem das Glomerulumfiltrat und die Nierendurchblutung vermindert sind. – Weitere Ursachen falsch niedriger PB^{127}I -Werte wurden bereits besprochen (Tab. 3).
- Beim *Radiojodspeicherungstest* finden sich in 90 bis 95% der Fälle *erniedrigte* Speicherungswerte (408, 552). Es muß allerdings betont werden, daß hohe Speicherungswerte, ja sogar ein beschleunigter Radiojodumsatz bei verkleinertem Hormonjodpool bei Hypothyreose durchaus möglich sind (S. 17). Umgekehrt können erniedrigte ^{131}J Speicherungswerte Folge einer *exogenen Speicherungsdepression* durch Jodverseuchung sein (Tab. 2). Bei Behandlung eines Patienten mit jodhaltigen Medikamenten (Tab. 4) gehen die Erhöhung der PB^{127}I -Werte (S. 26) und die exogene Speicherungsdepression beim Radiojodtest keineswegs parallel. So kann das ausschließlich in organischer Form vorliegende Jod Eingang in die PB^{127}I -Bestimmung finden und diese stören, ohne daß gleichzeitig der Plasmajodspiegel erhöht und damit der Radiojodspeicherungstest gestört ist (Abb. 4).

- Für die *Differentialdiagnose* von *primärer und sekundärer Hypothyreose* (Tab. 12) sind die Untersuchungen von GREENBERG (170) vielleicht von Bedeutung. Dieser Autor fand beim *primären Myxödem*, welches mit im Vergleich zum Normalen um 2 bis 3 Zehnerpotenzen *erhöhten Serum-TSH-Spiegeln* (Abb. 14) einhergeht (9, 46, 54, 311, 342, 384, 481), bei niedrigen Speicherungswerten einen *beschleunigten* Radiojodumsatz auf niedrigem Niveau. Das sekundäre Myxödem, dessen Ursache der TSH-Mangel ist, zeigt dagegen einen langsamen Radiojodumsatz. Wird die Radioaktivität über der Schilddrüse 7 Tage lang gemessen, so soll nach GREENBERG der bisher übliche TSH-Stimulationstest (86) zur Differenzierung von primärer und sekundärer Hypothyreose nicht mehr nötig sein. Ob auf den zur Unterscheidung von primärer und sekundärer Hypothyreose wirklich brauchbaren *TSH-Stimulationstest* (Abb. 23) verzichtet werden kann, bleibt allerdings noch abzuwarten. – Der von STUDER und Mitarb. angegebene *TSH-Reservetest* (517), bei dem durch antithyreoidale Medikamente die Schilddrüsenhormonsynthese blockiert und so eine Mehrsekretion von TSH (Abb. 14) provoziert wird, hat in der Differenzierung von primärer und sekundärer Hypothyreose (Tab. 12) enttäuscht (254, 378). Es ist zu hoffen, daß empfindlichere *radioimmunologische Bestimmungsmethoden für TSH* hier eines Tages weiter führen werden.

Tab. 12: Formen der erworbenen Hypothyreose

A. Primäre (thyreogene) Hypothyreose

- Idiopathische (spontane) Hypothyreose
- Iatrogene Hypothyreose
 - Radiojodtherapie
 - Antithyreoidale Substanzen
 - Strumaresektion
 - äußerliche Bestrahlungsbehandlung
 - sonstige Medikamente (Sulfonylharnstoffderivate, jodhaltige Substanzen)
- Hypothyreose nach Thyreoiditis
- Struma maligna, Metastasen
- Jodmangel

B. Sekundäre (hypophysär-hypothalamische) Hypothyreose

- Totale oder partielle HVL-Insuffizienz
(TSH-Mangel, TRF-Mangel)

during six months treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs

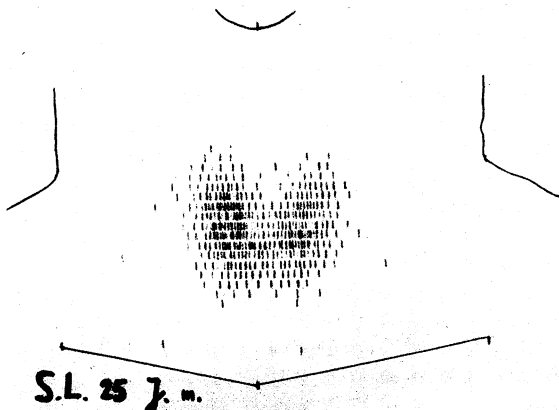
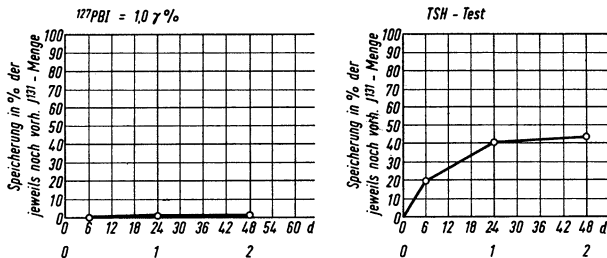


Abb. 23: Sekundäre Hypothyreose bei Kraniopharyngeom, TSH-Stimulationstest mit $2 \times 50 \text{ E Thyreostimulin}^{\circledR}$, (S. L., 25 J., m.).

7. Einteilung der Hypothyreosen

Die Formen der erworbenen Hypothyreose sind in Tabelle 12 zusammengestellt (26, 378, 566).

Bei der primären, also thyreogenen Hypothyreose ist das idiopathische Myxödem am häufigsten anzutreffen. Seine Beziehungen zu Schilddrüsenautoantikörpern wurden erwähnt (S. 69). Ebenso wurde bereits das Auftreten einer Hypothyreose nach Radiojodtherapie (S. 56), Behandlung mit antithyreoida-

len Substanzen (S. 53), *Strumaresektion* (S. 60) und *Thyreoiditis* (S. 68) besprochen. Auch eine äußerliche *Röntgenbestrahlung* (333) der Halsregion z. B. bei Lymphogranulomatose kann zu einem Myxödem führen, wie auch wir in einem entsprechenden Fall (H. E., 23 J., m.) sahen. – Eine Reihe von *Medikamenten*, welche neben ihrer spezifischen Wirkung den $PB^{127}I$ -Spiegel senken (81, 211, 243) (S. 26), sollen Hypothyreosen hervorrufen können (243, 377), was aber z. B. bei Sulfonylharnstoffderivaten (III, S. 60) umstritten ist. – Paradoxerweise kann die langdauernde Zufuhr *größerer Mengen von Jod* oder von jodhaltigen Medikamenten außer zum Jod-Basedow (S. 51) in Einzelfällen auch zu *Kropf* und zu *Hypothyreose* führen (39, 378, 392). – Nur bei schwerem, lang anhaltendem *Jodmangel* findet sich gelegentlich das Vollbild des Myxödems, während die durch den Jodmangel bedingte endemische Struma (200, 249, 429, 480) im allgemeinen nur eine mäßige Minderung der Schilddrüsenhormonspiegel im Serum erkennen läßt (S. 97).

Die Ursachen der *sekundären*, also *hypophysär-hypothalamisch* bedingten Hypothyreose sind aus dem Kapitel Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Teil II) ersichtlich. In jüngster Zeit wurde ein isolierter TSH-Mangel beim Menschen beschrieben (451).

Es läßt sich noch nicht sicher abgrenzen, ob es Fälle von Hypothyreose gibt, bei denen die TSH-Sekretion und die Sekretion von Schilddrüsenhormonen normal ist und eine *verminderte periphere Ansprechbarkeit* Ursache der „*Schilddrüsenunterfunktion*“ ist. Eine periphere Unterempfindlichkeit gegenüber Schilddrüsenhormonen sollte, wenn sie auch die hypothalamischen „Fühler“ (Abb. 14) für die Regulation des Schilddrüsenhormonspiegels einschließt (481), eigentlich zu vermehrter TRF- und TSH-Sekretion führen und einen Kropf zur Folge haben (S. 94). Der Nachweis einer *peripheren Unterempfindlichkeit* gegenüber Schilddrüsenhormonen, wie er in Analogie zur Insulinunterempfindlichkeit (III, S. 27 ff.) durchaus vorstellbar ist, ist kaum zu erbringen, wenn man nicht ein so unsicheres Kriterium, wie z. B. die größere Schilddrüsenhormontoleranz von Adipösen (26) bewerten will (S. 76). In der Praxis werden diese als *somatische Hypothyreose* (378) oder als *peripherer euthyreoter Hypometabolismus* (577) bezeichneten Zustände bisher kaum diagnostiziert.

8. Myxödem-Koma

Eine gefürchtete Komplikation des Myxödems ist das sogenannte *Myxödem-koma*, dessen Mortalität immer noch bei 68% liegt (119). Seine Symptome

sind verständlich, wenn man sich eine Exazerbation des vom üblichen Myxödem her bekannten Bildes (Tab. 10) vorstellt. Es findet sich eine Unter-temperatur, wobei Werte unter 36°C nur mit speziellen Thermometern zu messen sind. Ferner bestehen eine z. T. extreme Bradykardie sowie eine alveoläre Hypoventilation (555), welche zu Hyperkapnie und Hypoxie führt. Zur *Behandlung* werden langsame Wiedererwärmung und assistierte Beatmung neben sofortiger intravenöser Zufuhr von Schilddrüsenhormonen (L-Trijodthyronin) und Kortikoiden empfohlen (79, 179, 224, 338, 374, 378, 544).

9. Therapie mit Schilddrüsenhormonen

Die Schilddrüse des Gesunden schüttet in 24 Stunden 70–110 μg L-Thyroxin und 25 bis 38 μg L-Trijodthyronin aus (22, 378). Im Vergleich zu diesen Zahlen sind die *Erhaltungsdosen zur Dauersubstitution bei Vollbild des Myxödems*, also bei praktisch völligem Fehlen einer eigenen Schilddrüsenhormonsekretion etwas höher, was z. T. auf unvollständige Resorption und z. T. auf verminderte Wirksamkeit bei enteraler Resorption durch schnelleren Abbau in der Leber zurückzuführen sein dürfte.

Erhaltungsdosis zur Dauersubstitution bei vollständiger Hypothyreose (27, 378):

Glandulae thyreoidae siccatae	75 bis 150 (200) mg/Tag
L-Thyroxin	200 bis 400 μg /Tag
L-Trijodthyronin	50 bis 100 μg /Tag
(täglich mehrere Einzeldosen)	

Für die Frage nach der *Wahl des Präparates* ist folgendes zu berücksichtigen:

- L-Trijodthyronin ist *wirksamer* als L-Thyroxin (S. 22), wobei bei Dauermedikation ein Wirkamkeitsquotient von (3) 4 zu 1 festgestellt wurde (22, 378). Für die *Wirkungsdauer* und für die Frage nach der Länge der Nachweisbarkeit im Blut eines unter Schilddrüsenhormonbehandlung stehenden Patienten ist die Berücksichtigung der unterschiedlichen *Plasmahalbwertszeit* von L-Trijodthyronin (1,4 Tage) und von L-Thyroxin (ca. 6 Tage) erforderlich (vgl. Legende zu Abb. 2).
- *Schilddrüsentrockenpräparate* enthalten als Wirkstoff vor allem Thyreoglobulin, aus dem die Schilddrüsenhormone freigesetzt werden. Die Standardisierung dieser Präparate erfolgt z. B. über ihre Wirkung auf die Metamorphose von Amphibien. Die Meinungen über die Güte der *Standardisierung* der Schilddrüsentrockenpräparate gehen auseinander. Einige erfahrene Autoren sind mit der Standardisierung der biologischen Wir-

kung zufrieden (22, 378), während andere Autoren erhebliche Unterschiede der biologischen Wirksamkeit von Charge zu Charge, mit z. T. sogar praktisch unwirksamen Einzelchargen fanden (399). Ein weiterer Nachteil der Behandlung mit Schilddrüsentrockensubstanz ist, daß die Bestimmung des $PB^{127}I$ -Wertes zur Kontrolle der Behandlung nicht zuverlässig verwandt werden kann.

- Auch bei *alleiniger Substitution* mit *L-Trijodthyronin* (Thybon®) oder mit *L-Thyroxin* (L-Thyroxin „Henning“®) ist der $PB^{127}I$ -Wert zur Kontrolle der Behandlung nicht geeignet. Bei ausschließlicher Behandlung mit *L-Trijodthyronin* ist der $PB^{127}I$ -Wert zu niedrig (Tab. 3). Bei alleiniger Behandlung mit *L-Thyroxin* wird der Grundumsatz oft erst normalisiert, wenn die $PB^{127}I$ -Spiegel höher als normal sind (134).
- Man ist dazu übergegangen, *synthetisches L-Thyroxin und L-Trijodthyronin in Kombinationspräparaten* in einem festen Verhältnis zusammenzugeben. Dieses Verhältnis liegt zwischen 2,5 : 1 und 10 : 1, wobei noch keine Einigkeit darüber besteht, bei welchem Mischungsverhältnis der $PB^{127}I$ -Wert tatsächlich zur Kontrolle der Substitution zu verwenden ist (15, 108, 378, 411, 484).
- *Für die Praxis empfiehlt sich heute am ehesten die Verwendung von Kombinationspräparaten, die L-Thyroxin und L-Trijodthyronin in einem Gewichtsverhältnis von 5 : 1 enthalten (Novothyral®, Thyroxin-T₃ „Henning“®). Beide Präparate enthalten pro Tablette 100 µg L-Thyroxin und 20 µg Trijodthyronin. Die Normalisierung der Stoffwechsellaage wird durch Bestimmung des $PB^{127}I$ -Wertes, durch die T₃-in vitro-Tests und ferner durch Bestimmung des Gesamtcholesterins und evtl. der Achillessehnenreflexzeit kontrolliert.*
- *Praktisch ganz besonders wichtig ist, daß bei der Behandlung des Myxödempatienten nur mit einem Bruchteil der zu erwartenden Dauersubstitutionsdosis angefangen wird. Die Dosis wird dabei nur sehr langsam gesteigert, damit man keine pektanginösen Beschwerden oder Myokardinfarkte auslöst (S. 78). Man beginnt z. B. mit 1/4 Tablette Novothyral® und steigert wöchentlich um 1/4 Tablette bis zum Erreichen der erforderlichen Erhaltungsdosis, die bei diesen Präparaten zwischen 1 und 1 1/2 (2) Tabletten pro Tag liegt (239). Gelingt es dann bei einem Myxödempatienten nicht, die Hypercholesterinämie zu normalisieren, so muß teilweise oder ganz mit L-Trijodthyronin (Thybon®) substituiert werden.*
- Bei allen anderen Indikationen zur Behandlung mit Schilddrüsenhormonen, also bei der Behandlung der sog. *euthyreoten Struma* (S. 99), bei *Rezidivprophylaxe* nach Strumaresektion (S. 100), bei Behandlung des Morbus Basedow z. B. mit *antithyreoidalen Medikamenten* (S. 53),

bei sog. *alimentärer Adipositas* (S. 76) und bei *Thyreoiditis* (S. 69) hat man sich bezüglich der Wahl der Dosierung an die oben gegebene Äquivalenztabelle für die Substitutionsbehandlung der Hypothyreose zu halten. *Überdosierungen* von Schilddrüsenhormonen lassen sich hier am ehesten *vermeiden*, wenn man bei jeder Indikation bedenkt, daß man nur einen Teil der vollen Substitutionsdosis für das Myxödem (S. 84) verordnen soll.

- Die *sekundäre Hypothyreose* muß bei gleichzeitiger sekundärer Nebennierenrindensuffizienz zuerst mit Kortisol substituiert werden, da eine alleinige Substitution mit Schilddrüsenhormonen den Kortisolbedarf steigern und möglicherweise eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz auslösen würde (Teil II).
- Die *Substitutionsbehandlung bei Hypothyreose* muß naturgemäß eine *lebenslange* Behandlung sein. Es ist eine wichtige und zugleich dankbare Aufgabe für den Arzt (Abb. 19), den Patienten immer wieder auf diese Tatsache hinzuweisen und den Therapieerfolg in regelmäßigen Abständen durch klinische Untersuchungen und blutchemische Bestimmungen zu überprüfen.

K. Kretinismus

Das *klinische Bild* des Kretinismus ist charakterisiert durch Veränderungen am *Skelet* und am *Zentralnervensystem*.

Beim ausgeprägten Krankheitsbild findet man einen *Minderwuchs* unter Umständen mit infantilen Proportionen und Hypogonadismus (282, 283). Man diskutiert zur Zeit, ob dem Minderwuchs eine herabgesetzte Wachstumshormonsekretion bei Schilddrüsenhormonmangel zugrunde liegt (57, 252, 396). Am *Schädel* fallen die flache Nase mit eingezogener Nasenwurzel sowie röntgenologisch eine *Brachyzephalie* (Kurzkopf, Rundkopf) und *Platybasie* (kurze Schädelbasis) sowie eine mangelnde Pneumatisation der Stirnhöhlen und Halswirbelmißbildungen auf. Typisch sind ferner (503) kurze breite Hände, hervorstehender Bauch und eine große Zunge (*Makroglossie*). Neben dem allgemeinen *Rückstand der Knochenentwicklung* (Knochenalter) finden sich röntgenologisch die Zeichen einer enchondral-perichondralen Wachstumsstörung bei guter Verkalkung. So läßt sich eine intensiv verkalkte, scharf begrenzte, präparatorische Verkalkungszone an den Diaphysenenden nachweisen, welche auch nach Therapie als Wachstumslinie = „*Abschlußplatte*“ sichtbar bleiben kann. Die Epiphysen lassen *multiple Knochenkerne* (epiphysäre Dysgenese)

besonders deutlich am Femurkopf erkennen, woraus die sog. „*Kretinenhüfte*“ resultiert (Differentialdiagnose: Perthesche Krankheit).

Die Beteiligung des ZNS zeigt sich an einer *Oligophrenie*, die von der Imbezillität bis zur schweren Idiotie reichen kann. Der Kretin ist oft gutmütig und freundlich, gelegentlich aber auch verschlagen und bössartig. Bei 30 bis 40% des Kretins findet sich *Schwerhörigkeit bzw. Taubheit*. Die Sprachstörungen des Kretins sind als sog. *Taubstummheit* zu bezeichnen. Die Pathogenese der Schwerhörigkeit ist komplex (26, 283, 378, 472, 586); es handelt sich beim *endemischen Kretinismus* (283) um eine *Kombination* von Schalleitungsstörung mit meist überwiegender Schallempfindungsstörung, die auf Schilddrüsenhormonbehandlung nicht anspricht.

Ein *Kretinismus* wird diagnostiziert, wenn die skizzierten Symptome in *mehr oder weniger schwerer Form* beobachtet werden. Gut brauchbar ist die jüngste Formulierung von KLEIN (378), nach der man unter *Kretinismus*

„das gemeinsame Vorkommen oder die irreparable Folge einer im Fötalleben ungenügenden Schilddrüsenfunktion (kindliche) bzw. ungenügende Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormonen (von der Mutter her) mit typischen irreversiblen Entwicklungsstörungen von Skelet und Nervensystem in verschieden starker Ausprägung“

versteht. Diese Definition beinhaltet auch die Tatsache, daß ein typischer Kretin im späteren Leben von seiten der Schilddrüsenfunktion her hypothyreot, euthyreot oder gelegentlich sogar hyperthyreot erscheinen kann. –

Angeborene Hypothyreosen können unbehandelt das Bild eines endemischen Kretinismus weitgehend imitieren und zusätzlich Symptome im Sinne eines Myxödems mit hartnäckiger Obstipation, Trägheit usw. bieten (16, 283, 503). Die *Schwerhörigkeit* ist allerdings *seltener* als beim endemischen Kretinismus und wird eigentlich nur im Rahmen des Pendred-Syndroms (S. 93) als Perzeptionsstörung beobachtet (283).

Ätiologisch kennt man also einerseits den *endemischen Kretinismus*, wie er in Jodmangelgebieten mit schwerer Verkropfung der Bevölkerung zu finden war und ist (S. 90). Das Krankheitsbild des endemischen Kretinismus wurde von DE QUERVAIN und WEGELIN (1936) in umfassender Weise beschrieben (409). Patienten mit endemischem Kretinismus haben nicht immer Strumen. – Andererseits kennt man den *sporadischen Kretinismus (kongenitale Hypothyreose)*, bei dem man zwei Formen unterscheidet. Patienten mit *Anlagestörungen* der Schilddrüse (Abb. 24, Tab. 13) haben eine angeborene Hypothyreose ohne Kropf (320). Bei der anderen Form des sporadischen Kretinismus handelt es sich um die meist familiär auftretenden *Dyshormonogenesen* (S. 92). Bei diesen

Tab. 13: Einteilung des Kretinismus, nach KLEIN (378).

Endemischer Kretinismus

(ohne und mit Kropf)

Sporadischer Kretinismus

A) Schilddrüsendysgenese (ohne Kropf)

1) Schilddrüsen-Aplasie (Athyreose)

2) Schilddrüsen-Dysplasie

a) Rudimentär an typischer Stelle

b) Ektopie (Kryptothyreoidismus)

B) Dys hormonogenese (mit Kropf)

Fällen findet sich bereits im Kindesalter eine hypothyreote Struma. – Kongenitale Hypothyreose und endemischer Kretinismus wurden kürzlich von KÖNIG verglichen (282, 283).

Die segensreichen Auswirkungen der *Jodprophylaxe* z. B. in der Schweiz, die den endemischen Kretinismus und die Struma neonatorum fast vollständig zum Verschwinden gebracht hat, sind allgemein bekannt (283, 551). – Die *Behandlung* des Kretinismus hat um so bessere Aussichten, je *früher* sie im Säuglingsalter begonnen wird. Bei ausreichender Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen sind die pathologischen Skeletbefunde im Kindesalter weitgehend, im späteren Lebensalter kaum oder gar nicht zu bessern (378).

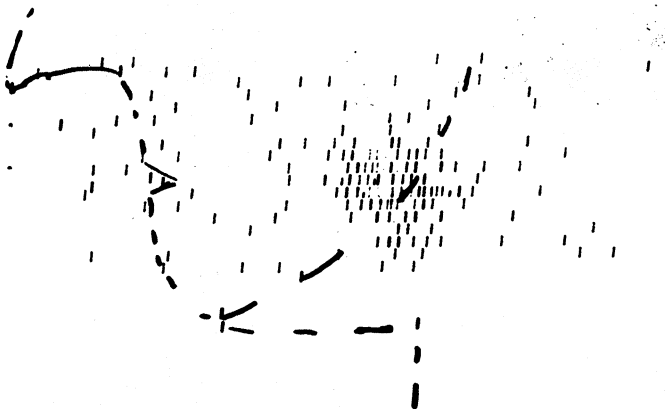


Abb. 24: Szintigramm einer Zungengrundstruma bei angeborener Hypothyreose, (R. A., 18 J., m.).

Eine verhältnismäßig *schlechte Prognose* hat dagegen die *Oligophrenie* auch bei frühzeitiger Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen (469, 491).

L. Einfacher Kropf

Während bei den bisher besprochenen Schilddrüsenerkrankungen, Morbus Basedow (S. 1), autonomes Adenom (S. 47), Thyreoiditis (S. 68) und Kretinismus (S. 86) die Schilddrüsenvergrößerung ein fakultatives oder obligatorisches Symptom dieser Erkrankung ist, muß jetzt noch diejenige Patientengruppe besprochen werden, bei der die *Struma die nosologische Dominante* ist, die Schilddrüsenvergrößerung als solche also ganz das Krankheitsbild beherrscht.

Der *einfache Kropf* ist als „diffuse oder knotige Vergrößerung der Schilddrüse ohne Überfunktion“ definiert (301). Wesentliche Merkmale der einfachen Struma sind *Benignität*, das *Fehlen einer Thyreoiditis* (vgl. Struma lymphomatosa Hashimoto, S. 68) und das *Fehlen einer Schilddrüsenüberfunktion*. Im Gegensatz zu dem euthyreoten Eindruck, den diese Patienten machen, steht die Tatsache, daß erst ein gewisser Mangel an Schilddrüsenhormonen zu einer Schilddrüsenvergrößerung führt (s. u.). Gebräuchliche Synonyma für „einfacher Kropf“ sind *blande Struma* und *euthyreote Struma* (englisch: *simple nontoxic goiter*).

1. Klinik

Die *Größe* und die *Konsistenz* einer Struma läßt sich am besten durch Palpation mit von hinten um den Hals gelegten Fingern beurteilen. Man läßt den Patienten schlucken und prüft die *Verschieblichkeit* besonders des Isthmusanteiles der Schilddrüse. Durch Palpation läßt sich ferner klären, ob die Struma *diffus* ist oder ob sich *Knoten* abgrenzen lassen. Will man Änderungen der Größe einer Struma, z. B. im Verlauf einer bestimmten Behandlung beurteilen, so empfiehlt sich zusätzlich die Messung des Halsumfanges unter möglichst standardisierten Bedingungen. *Jede sicher palpable Schilddrüse sollte als Struma bezeichnet werden.* Die zuverlässige Ermittlung der Größe einer Struma ist problematisch (116); die Einteilung der Strumen in verschiedene *Größenklassen* nach der WHO (395) hat sich jedoch bewährt (Tab. 14).

Tab. 14: Klassifikationen der Strumagröße (WHO, 395)

- O = Kein Kropf
- I = Palpabler Kropf, bei normaler Kopfhaltung nicht sichtbar
- II = Bei normaler Kopfhaltung sichtbarer Kropf
- III = Sehr großer Kropf (Struma permagna)

Der Kropf wäre je nach subjektiver Einstellung seines Trägers zunächst ein harmloser Schönheitsfehler oder ein gebietsweise mit mehr oder weniger bewußtem Stolz getragenes Emblem, wenn nicht mit zunehmender Kropfgröße eine Reihe von Komplikationen drohen würden. Die *Komplikationen* sind in erster Linie größenabhängig. Da die Kropfgröße wiederum eine Funktion der Zeit ist, muß der Arzt den *Anfangsstadien* und ihrer Behandlung seine volle Aufmerksamkeit schenken. An lokalen Komplikationen des gutartigen Schilddrüsenwachstums kennen wir die *Trachealkompression* mit *Tracheomalazie* und *Säbelscheidentrachea*. Röntgenologisch läßt sich die Tracheomalazie in etwa durch den Saug- und Preßversuch erfassen, wobei Diskrepanzen zwischen Röntgenbefund und der direkten Beurteilung durch den Chirurgen häufig sind. Die Trachealkompression ist Ursache des inspiratorischen und expiratorischen *Stridors*. Weitere lokale Komplikationen sind *obere Einflußstauung*, *peripherer Hornerischer Symptomenkomplex* und die *Recurrensparesse*, die auch schon präoperativ vorliegen kann. Schließlich ist die fixierte oder variable (Tauchkropf) retrosternale Lage einer Struma von Bedeutung. Eine *retrosternale Struma* läßt sich röntgenologisch oder durch Szintigraphie erfassen. – Eine Resultante aus strumabedingter Einflußstauung und Rechtsherzbelastung sowie Myokardschädigung infolge von Hypertonie, Arteriosklerose und Lungemphysem pflegt das sog. „*Kropfherz*“ zu sein.

2. Ätiologie und Pathogenese

Nach der gebietsweise unterschiedlichen Häufigkeit des Vorkommens einer Struma unterscheidet man *endemische* Kropfgebiete, in denen mehr als 10% der Bevölkerung betroffen sind, von *sporadischen* Kropfgebieten (397). Ätiologie und Pathogenese der endemischen und sporadischen Struma sind nicht einheitlich und müssen kurz besprochen werden.

a) Endemische Struma

Als Hauptursache der endemischen Struma gilt der *Jodmangel* (26, 301, 378, 568). Für die Bedeutung des Jodmangels spricht der hohe Kropfbefall in ehemals vergletscherten Gebieten der Schweiz (138, 345) und der Rückgang der Kropfhäufigkeit bzw. die Häufigkeitsverschiebung in das höhere Lebensalter

(428, 551) in der Schweiz im Zusammenhang mit der Jodprophylaxe (Vollsalz). Strumaendemiegebiete sind jedoch nicht nur gebirgige Gegenden, sondern auch manche großen Ebenen (301, 397). Experimentell lassen sich durch Jodmangel bei Tieren Kröpfe erzeugen (174). – *Gegen den Jodmangel als alleinige Ursache des endemischen Kropfes* sprechen jedoch eine Reihe von Beobachtungen (289, 331). Einmal finden sich Kropfendemen auch in Gebieten mit völlig ausreichender Jodversorgung (323, 499, 548, 550). Sodann haben die Tatsachen, daß im Jodmangelgebiet keineswegs alle dort ansässigen Personen und Frauen häufiger als Männer einen Kropf bekommen, zur Annahme von sog. *Manifestationsfaktoren* (26) für den Jodmangel (Bausteinmangel) geführt:

- Eine besondere Belastung für den Jodhaushalt stellen die *Pubertät* und *Graviditäten* her. Demnach ist verständlich, daß die Struma bei Frauen häufiger als bei Männern gefunden wird.
- Änderungen der Ernährungsweise bei steigendem Wohlstand können zur Minderung des Kropfbefalls im Endemiegebiet führen (349). Bei Kropfträgern finden sich häufig *einseitige Ernährungsweise* oder *Abneigung* gegen den jodreichen *Seefisch* (140, 346, 553).
- Kropffördernd wirken ferner die sog. *strumigenen Substanzen* der Nahrung. Berühmt geworden sind die Experimente von CHESNEY, CLAWSON und WEBSTER (93), die bei Kaninchen durch einseitige Kohlernahrung Kröpfe erzeugen konnten. Auf diesen Beobachtungen beruht die Beschreibung der strumigenen Substanzen, wie *Goitrin* (5-Vinyl-2-thiooxazolidon), *Thiozyanat* u. a., die z. B. im Kohl in so reichlicher Menge vorkommen, daß bei einseitiger Kohlernahrung die Kropfentstehung zu verstehen ist (173, 305, 546, 562). Derivate dieser Substanzen wurden von GREER und ASTWOOD als antithyreoidale Substanzen zur Behandlung des Morbus Basedow (S. 52) eingeführt (20, 21). Die antithyreoidalen Medikamente (Thiourazilderivate, Perchlorat) verraten ihre strumigene Eigenschaft leider auch heute noch allzu oft, wenn bei fehlender Indikation oder ohne gleichzeitige Gabe von Schilddrüsenhormonen (S. 2, 53) sich die Schilddrüse in eine *iatrogene Struma* verwandelt (218). Die Liste der strumigenen Substanzen ist inzwischen auf über 60 Verbindungen* angewachsen (419).
- *Schilddrüsenautoantikörper* scheinen bei endemischer, sog. euthyreoter Struma dagegen kaum eine Rolle zu spielen (350, 429, 499).
- Ob neben den exogenen Faktoren (Jodmangel usw.) auch *genetische Faktoren* für die Entstehung der endemischen Struma eine Rolle spielen (289,

* Das neuerdings in der Psychiatrie verwandte Lithiumacetat ist strumigen (Quilolum®).

330, 331, 522), ist noch nicht ganz geklärt. Der Ablauf der *Schilddrüsenhormonsynthese* scheint in der endemischen Struma primär *nicht pathologisch* zu sein (115, 427, 428).

b) *Sporadische Struma*

Die historische Grundlage für die Abgrenzung der sporadischen von der endemischen Struma ist ihre *geringere Häufigkeit*. Unterschieden ist die sporadische Struma von der endemischen aber nicht nur durch ihre Häufigkeit, sondern auch durch Ätiologie und Pathogenese. Für die *Ätiologie* der sporadischen Struma ist wichtig, daß diese häufig *familiär* auftritt und damit genetisch bedingt sein kann. Die *Pathogenese* der sporadischen Struma hat sich erst in den letzten Jahren aufklären lassen. Nach STANBURY findet man in London bei praktisch allen sporadischen Strumen sogenannte *Jodfehlverwertungen* (*Dyshormonogenesen*), die im folgenden kurz besprochen werden sollen (114, 126, 275, 276, 506). Theoretisch müssen diese Jodfehlverwertungen im Strumaendemiegebiet sich mit derselben Häufigkeit wie in endemiefreien Zonen finden und zu einem allerdings seltenen Manifestationsfaktor für den Jodmangel werden können.

Die Bedeutung dieser Jodfehlverwertungen liegt einmal darin, daß sie eine große Zahl der sporadischen Strumen erklären. Besonders wichtig sind zum anderen die Dyshormonogenesen aber als Ursache des bereits erwähnten sporadischen familiären Kretinismus (S. 87). Klinisch sind diese Erkrankungen durch das Auftreten von Strumen im jugendlichen Alter mit Tendenz zu mehr oder weniger schwerer Hypothyreose und u. U. Taubheit charakterisiert.

Tab. 15: Jodfehlverwertungen (*Dyshormonogenesen*)

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Jodid-„Trapping“-Defekt | 5. Dehalogenasemangel |
| 2. Peroxydasemangel | 6. Pathologische Jodproteine im Serum |
| 3. Jodtyrosyl-Kupplungsdefekt | 7. Mangelnde periphere Ansprechbarkeit (?) |
| 4. Proteasemangel | |

Ein kurzer Überblick (vgl. Abb. 2) über die bisher beschriebenen *Dyshormonogenesen* zeigt, daß folgende Formen charakterisiert wurden:

α) *Trapping-Defekt*: Hier handelt es sich um ein Fehlen des Jodidtransports (Abb. 2), welcher kompetitiv durch SCN^- , ClO_4^- Ionen gehemmt wird. In der Literatur sind nur sehr wenige Fälle beschrieben, es handelte sich um Kretins mit Kropf (574). Der Trapping-Defekt wird außer in der Schild-

drüse auch in den Speicheldrüsen und in der Magenschleimhaut gefunden. Therapeutisch wirksam wäre die Zufuhr von 14 mg Jodid pro Tag! (S. 97.)

β) *Peroxydasemangel*: Die Organifizierung des gespeicherten Jodids erfolgt vermutlich zusammen mit der Oxydation durch ein Enzym bzw. einen Enzymkomplex (Abb. 2). Bei Peroxydasemangel kommt das Jodid noch normal in die Schilddrüse, kann dort aber nicht weiter zur Schilddrüsenhormonsynthese verwandt werden. Dieser Defekt wird durch den sog. *Perchlorat-Discharge-Test* nachgewiesen. Man gibt zuerst Radiojodid, und wenn dieses in der Schilddrüse gespeichert ist, 400 mg Perchlorat, welches die weitere Speicherung des ^{131}J odids verhindert und das in der Schilddrüse akkumulierte Radiojodid schnell abfallen läßt. Bei einem Abfall von mehr als 15% innerhalb von 1 bis 2 Stunden ist der Test positiv. Der Perchlorat-Discharge-Test ist auch bei Therapie mit antithyreoidalen Substanzen, welche auf die Peroxydase wirken (Thiourazil-Typ) positiv (514). Der Peroxydase-Mangel ist die *häufigste* Jodfehlverwertung, er kommt kombiniert mit *Kretinismus* (fakultativ) und mit *Innenohrschwerhörigkeit* vor (Pendred-Syndrom 1896) (155, 275, 426, 506).

γ) *Jodtyrosyl-Kupplungsdefekt*: Der Nachweis erfolgt durch chromatographische Untersuchungen von Schilddrüsenbiopsiematerial (279, 378).

δ) *Proteasemangel*: Hier handelt es sich um eine mangelhafte Freisetzung von Schilddrüsenhormonen aus dem Thyreoglobulin der Schilddrüse (403, 435).

ε) *Dehalogenasemangel*: Bei diesen Fällen findet sich eine verminderte Dejodierung von Jodtyrosinen in der Schilddrüse und in anderen Geweben (Abb. 2). Der Nachweis erfolgt durch chromatographische Untersuchung des Urins nach oraler Gabe von ^{131}J od-Monojodtyrosin. Auch hier wurden Fälle von Kropf und Kretinismus beschrieben (319, 365, 392, 506).

ζ) *Pathologische Jodproteine im Serum*: Bei diesen Fällen findet sich vermehrt butanolunlösliches, proteingebundenes Jod (PB^{127}I) im Serum, welches elektrophoretisch als *Thyrealbumin* imponiert. Der Nachweis erfolgt durch Elektrophorese oder Dichtegradientenzentrifugation (171, 279, 319, 321, 431).

η) *Mangelnde periphere Ansprechbarkeit*: Bei diesen Fällen findet sich ein erhöhtes PB^{127}I und ein erhöhter Thyroxingehalt bei normaler Kapazität des thyroxinbindenden Globulins im Serum (413). Es wird diskutiert, ob die mangelnde Schilddrüsenhormonwirkung durch einen Defekt der peripheren Dejodierung von Thyroxin zu Trijodthyronin zustande kommt (S. 22).

Die *gemeinsame pathogenetische Endstrecke* (480) der oben besprochenen Formen von endemischer und sporadischer Struma ist eine *Minderversorgung* der Peripherie mit wirksamem *Schilddrüsenhormon*. Diese muß keineswegs immer an einer Erniedrigung der Werte einer so relativ unempfindlichen Be-

stimmungsmethode wie der des PB^{127I} zu erkennen sein. Für die Wirkung der Schilddrüsenhormone ist nämlich die Konzentration an freiem = aktivem Schilddrüsenhormon verantwortlich (S. 22). Diese Fraktion beträgt aber weniger als 1% des gesamten Schilddrüsenhormongehaltes im Blut. Sinkt diese Regelgröße ab, so wird über den hypothalamisch-hypophysären Regelmechanismus eine vermehrte *TRF-* und *TSH-Sekretion* (481, 518, 519, 522) ausgelöst, was dann zur Entstehung einer Struma führt (Abb. 14). Soweit man den bisher möglichen Messungen von TSH-Spiegeln im Plasma schon Vertrauen schenken kann, fanden sich mäßig erhöhte Spiegel bei blander Struma (10, 90, 244, 310, 311, 510). Die vermehrte TSH-Inkretion führt zunächst zur *Schilddrüsenhyperplasie* (Anpassungshyperplasie) und aus dieser entstehen ganz nach dem Mechanismus der hyperplasiogenen Geschwülste *Adenome* (174, 522). Noch wichtiger als die pathophysiologischen Überlegungen sind jedoch die Konsequenzen für die Behandlung der endemischen bzw. blanden Struma (S. 99).

3. Schilddrüsenfunktion bei endemischer Struma

Die rein klinische Diagnose der Hyperthyreose ist problematisch (S. 4). In Tabelle 1 wurde gezeigt, daß häufige Symptome keineswegs immer eine große diagnostische Bedeutung haben. Sehr aufschlußreich ist auch die Tab. 16 von

Tab.16: Beobachtete Häufigkeit der Symptome bei 101 Hyperthyreosen und 158 Euthyreosen, aus LAUBINGER (306)

	Hyperthyreosen %	Euthyreosen %		Hyperthyreosen %	Euthyreosen %
Nervosität	96	86	Nagelbrüchigkeit	35	35
Wärmeüberempfindlichkeit	76	32	Struma	88	54
Schwitzen	63	46	tastbares Schwirren	59	1
Leistungsinsuffizienz	67	42	hörbares Schwirren	88	4
Appetitsteigerung	36	17	Tachykardie über		
Appetitverlust	15	21	100/min	65	20
Gewichtverlust	78	39	systr. Geräusch	44	14
Gewichtzunahme	3	13	betonter 1. Ton	67	15
häufige Stühle	40	9	resp. Arrhythmie	2	28
davon Durchfall	17	4	Augenzeichen	68	13
Obstipation	8	34	Tremor	90	58
Herzklopfen	58	45	typ. Hautveränderungen		
Haarverlust	55	33		76	12

LAUBINGER (306), die zeigt, daß manche Symptome, wie *Nervosität, Schwitzen, Herzklopfen, herabgesetztes Leistungsvermögen, Haarverlust, Tremor* u. a. bei Hyperthyreosen und Euthyreosen nahezu *gleich häufig* gefunden werden. Diese Angabe entspricht der allgemeinen klinischen Erfahrung, nach der außerordentlich häufig *Globusgefühl* und „vegetative Symptome“ bei sog. euthyreoter Struma gefunden werden, was nicht selten zur irrtümlichen Annahme einer Hyperthyreose führt. Eine nicht indizierte antithyreoidale Behandlung führt aber unweigerlich zu iatropher Verschlechterung des einfachen Kropfleidens.

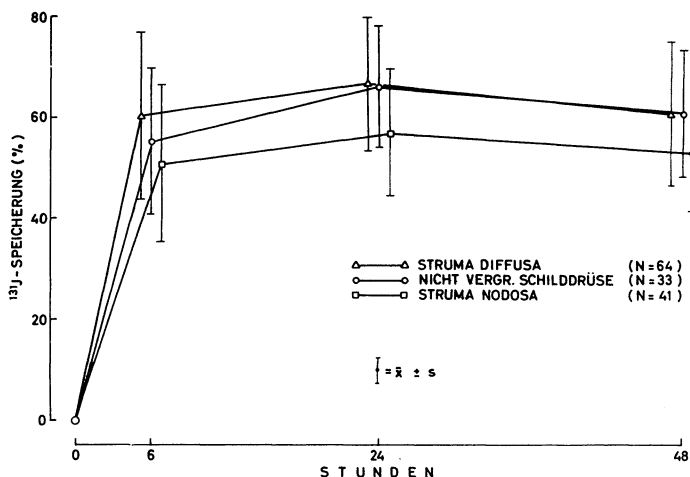
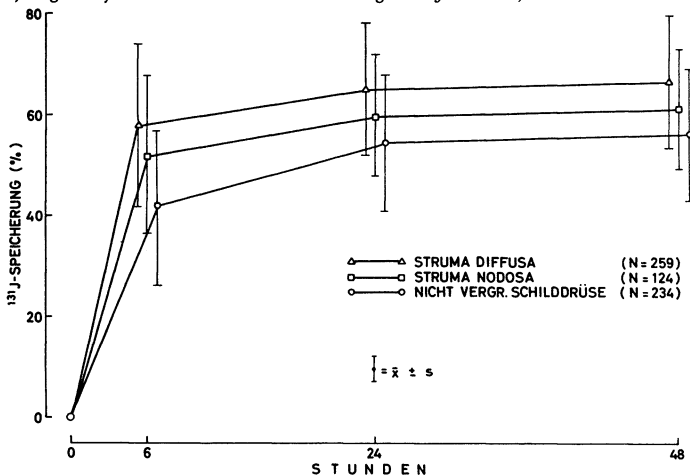
Die Schilddrüsenfunktion sollte bei allen Kropfträgern heute prinzipiell durch moderne Laboratoriumsmethoden (PB¹²⁷I-Bestimmung usw., S. 24) geprüft werden und aus diesen Befunden entsprechende Konsequenzen für die Therapie gezogen werden.

a) Radiojodspeicherungstest

Beim Radiojodspeicherungstest finden sich im Jodmangelgebiet im Mittel schon bei Schilddrüsengesunden höhere Speicherungswerte als beispielsweise in Norddeutschland (199). Daraus muß man schließen, daß der Jodmangel in Süddeutschland immer noch wirksam ist (480). Die *Speicherungswerte* von *Strumapatienten* sind im Mittel *noch höher* als die von Patienten mit normalgroßer Schilddrüse (Abb. 25 a). Wir wissen, daß der Jodmangel zu einer Erniedrigung des Plasmajodidgehaltes führt und verstehen nach Abb. 4, daß daraus eine erhöhte Radiojodspeicherung resultieren muß. Für die Diagnostik besonders wichtig ist die relative *Häufigkeit* eines *beschleunigten Radiojodumsatzes* bei Patienten mit sog. euthyreoter Struma (Abb. 25 b). Ein beschleunigter Radiojodumsatz fand sich bei 12,4% von 267 Patienten mit normalgroßer Schilddrüse, bei 19,8% von 323 Patienten mit diffuser Struma und bei 24,9% von 165 Patienten mit Knotenstruma (200, 480). Regressive Veränderungen der Schilddrüse bei lang anhaltendem Jodmangel mögen die Ursache dieser beschleunigten Umsätze sein (428, 522). Außerordentlich wichtig ist jedoch die Konsequenz für die Diagnostik, daß *ein beschleunigter Radiojodumsatz allein nicht ausreicht, um eine Hyperthyreose zu diagnostizieren* (S. 17). Hier sind weitere Verfahren, wie Suppressionstest und Laboratoriumsmethoden (PB¹²⁷I-Bestimmung, T₃-in vitro-Test) unbedingt heranzuziehen. Auch bei der Untersuchung der sog. euthyreoten Struma liegt der große Wert des Radiojodspeicherungstestes vor allem in der Möglichkeit der *Szintigraphie*, die die Frage entscheiden läßt, ob warme oder kalte Knoten vorliegen.

Abb. 25 a + b: Radiojodspeicherungstest bei endemischer Struma: Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$), nach (200).

a) Sog. euthyreote Schilddrüse ohne beschleunigten ^{131}J odumsatz,



b) Sog. euthyreote Schilddrüse mit beschleunigtem ^{131}J odumsatz.

b) $PB^{127}I$ -Bestimmung und T_3 -in vitro-Tests

Die Untersuchungsmethoden, die einen Rückschluß aus dem Schilddrüsenhormongehalt im Blut zulassen (S. 21), ergeben im endemischen Strumagebiet, wie übereinstimmend aus den verschiedensten Arbeitskreisen berichtet wurde (89, 95, 200, 325, 329, 429), daß je nach Schwere des Jodmangels das $PB^{127}I$ und das sog. freie T_3 - ^{125}J bei Kropfträgern im Vergleich zu Personen ohne Struma im Mittel signifikant erniedrigt sind. Abb. 26 zeigt die mittleren $PB^{127}I$ -Werte von gesunden Kontrollpersonen, von Patienten mit normalgroßer Schilddrüse und von mehr als 700 Strumapatienten (200). Sowohl die Werte des $PB^{127}I$, als auch die des sog. freien T_3 - ^{125}J liegen bei Strumapatienten im Mittel zwar signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen, aber doch größtenteils durchaus in der unteren Hälfte des Normalbereiches (Abb. 26). Es handelt sich somit bei der mäßigen Minderung der Schilddrüsenfunktion bei endemischer Struma also *nicht um Hypothyreosen*. Umgekehrt ist die Bezeichnung euthyreote Struma auch wieder irreführend, da sie unterstellt, daß die Schilddrüsenhormonversorgung wirklich ausreichend ist, und nicht zum Ausdruck bringt, daß es ein Mangel an Schilddrüsenhormonen ist, der zur vermehrten TSH-Inkretion und zur Schilddrüsenvergrößerung führt. Neutrale Bezeichnungen, wie *blande Struma* (non toxic goiter) oder vielleicht auch *sog. euthyreote Struma* oder *einfacher Kropf* (200, 429, 480) verdienen den Vorzug und stören nicht den Weg zur pathophysiologisch richtigen *Behandlung* des einfachen Kropfes mit Schilddrüsenhormonen.

Unter gesteigerter TSH-Sekretion verändert sich die Sekretion von Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) relativ zugunsten von T_3 . Da Trijodthyronin wirksamer ist als Thyroxin, wäre bei einer absoluten Zunahme des Trijodthyroninspiegels im Blut damit zu rechnen, daß Patienten mit erniedrigtem $PB^{127}I$ -Wert in Wirklichkeit doch euthyreot sind. Eine solche absolute Zunahme der T_3 -Sekretion wurde bei blander bzw. sog. euthyreoter Struma bisher jedoch nicht nachgewiesen (127, 129, 200, 429, 518, 519).

4. Prophylaxe und Therapie der blanden Struma

a) Jodprophylaxe

Auf die Erfolge der *Prophylaxe* (428, 551) der endemischen Struma durch Gebrauch von Jodsalz wurde bereits hingewiesen (S. 91). Der Jodgehalt dieses Salzes betrug in der Schweiz früher 5 mg/kg Kochsalz, was bei einem Salzverbrauch von 10 g pro Tag eine Zufuhr von 50 µg Jod bedeutet. Der Normalbedarf beträgt dagegen etwa 80 bis 150 µg pro Tag; der obligate Jod-

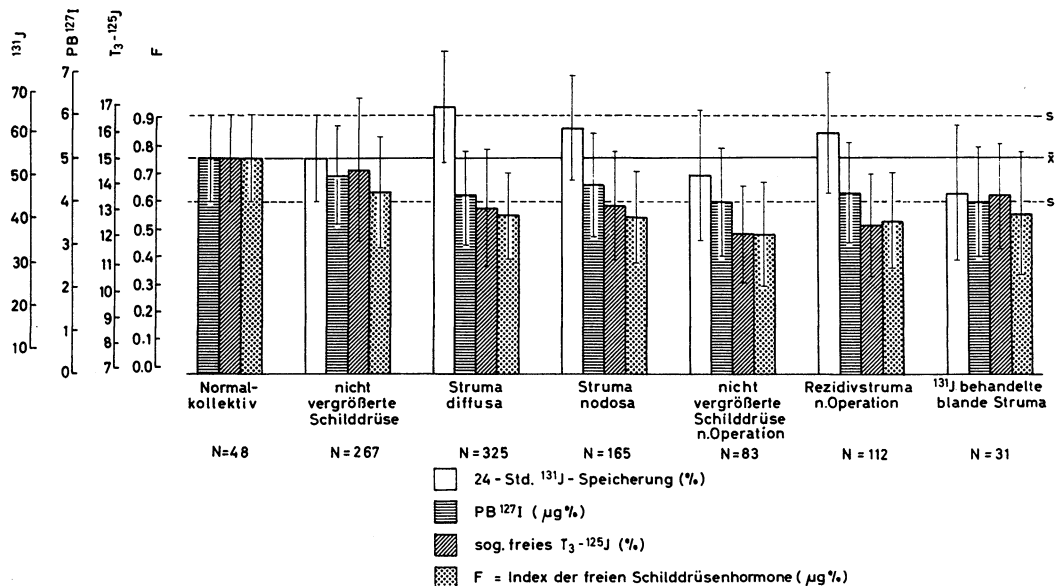


Abb. 26: Radiojodspeicherung, $\text{PB } ^{127}\text{I}$, sog. freies $\text{T}_3\text{-}^{125}\text{J}$ und Index der freien Schilddrüsenhormone bei Normalpersonen und Strumapatienten, aus HEINZE und Mitarb. (200).

bedarf wurde neuerdings mit 57 µg Jodid pro Tag angegeben (549). Für manche Gebiete (157, 428, 551) wird daher eine Jodierung mit 10 mg/kg Kochsalz vorgezogen, in der Schweiz seit 1962. Das Reichenhaller Vollsatz (nur die gelbe Packung) enthält nach Angabe des Herstellers (Bayrische Salz- und Hütten-AG, München) 6,5 mg Kaliumjodid in 1 kg Kochsalz. Leider hat sich die *Jodprophylaxe in Süddeutschland* immer noch *nicht gesetzlich einführen* lassen. Die Schwierigkeiten stammen vor allem daher, daß hier immer noch eine erhebliche Angst vor dem Jod-Basedow (S. 51), das heißt der basedowfisierten Knotenstruma besteht (522, 551). In der Tat ist an der Möglichkeit, durch Zufuhr großer Jodmengen bei Patienten mit Knotenstruma eine Thyreotoxikose oder sogar ein Basedow-Koma auszulösen, nicht zu zweifeln. Auch wir haben solche Fälle gesehen. Man weiß andererseits heute, daß diese Gefahr bei einer Jodzufuhr von weniger als 500 µg/Tag nicht besteht (301, 378). Man muß allenfalls damit rechnen, daß die in Jodmangelgebieten im Vergleich zu Norddeutschland selteneren leichteren Fälle von Morbus Basedow (S. 52) sich bezüglich der Häufigkeit den Verhältnissen im Gebiet mit ausreichender Jodversorgung angleichen (S. 51).

b) Behandlung der sog. euthyreoten Struma

Für die Behandlung der blanden Struma gilt vor allem die Regel, schon bei der diffusen Hyperplasie mit der Therapie anzufangen und nicht zu warten, bis Adenomknoten entstanden sind.

Folgende Gesichtspunkte seien herausgestellt:

α) Eine *Behandlung* mit Zufuhr *physiologischer Jodmengen* (z. B. 100 µg/Tag) ist nicht vollständig genug wirksam. Das liegt daran, daß nach Eintreten eines gewissen Grades von Anpassungshyperplasie bei Beseitigung der Kropfnoxe, d. h. des Jodmangels, die Hyperplasie irreversibel ist und aus der *parenchymatösen Struma* bei *Jodzufuhr* lediglich eine *Kolloidstruma* entsteht (174, 522, 551). Die Jodzufuhr kann also wohl die Kropfnoxe (Jodmangel) beseitigen, ist aber der die TSH-Sekretion unter die Norm supprimierenden pharmakologischen Schilddrüsenhormonbehandlung in der Therapie des einfachen Kropfes unterlegen. – In seltenen Fällen kann eine langzeitige Jodzufuhr (jodhaltige Medikamente, z. B. Asthmamittel, Tab. 4) auch zu Kropf und/oder Hypothyreose führen (39, 367, 378, 393).

β) Die bereits von BRUNS (73) empfohlene *frühzeitige Behandlung mit Schilddrüsenhormonen* ist die Methode der Wahl für alle *diffusen blanden Strumen*

und damit für etwa $\frac{2}{3}$ aller Fälle. Man bezweckt bei diesem Vorgehen einerseits eine *Substitution* des geringfügigen Mangels an Schilddrüsenhormonen und andererseits eine *pharmakologische Hemmung* der infolge der hypothalamischen-hypophysären Regelung der Schilddrüsenfunktion gesteigerten TSH-Sekretion.

Eine Behandlung mit z. B. 50 µg L-Thyroxin kombiniert mit 10 µg L-Trijodthyronin ($\frac{1}{2}$ Tabl. Novothyral®) pro Tag, die über Monate oder unter Umständen Jahre fortgesetzt wird, erreicht die erforderliche Suppression der Hypophysenvorderlappenaktivität und im Verlauf dieser langen Zeiträume in 75% der Fälle auch eine Rückbildung der Schilddrüsenvergrößerung (237, 278, 578).

Von KLEIN und anderen Autoren wird auch L-Thyroxin (50 bis 150 µg/Tag) oder Thyreoidesicca (0,1 bis 0,2 g/Tag) jahrelang, evtl. lebenslang, für alle blanden diffusen Strumen vorgeschlagen (33, 172, 272, 274, 277, 422). Bei der Wahl der Dosierung sollte man an die Größe der Dauersubstitutionsdosis beim Myxödem denken (S. 84), um Überdosierungserscheinungen zu vermeiden. – Gesucht wird noch nach *Schilddrüsenhormonanalogen*, die eine Dissoziation der stoffwechselsteigernden Wirkung von der antistrumigenen Wirkung unter Bevorzugung der letzteren erkennen lassen (430, 480).

γ) *Knotenkröpfe* sollten, insbesondere wenn sie groß sind und Verdrängungserscheinungen hervorrufen, durch *subtotale Strumaresektion* behandelt werden (163, 220, 317, 406, 509). Auch bei *solitären Knoten* ist in Anbetracht des Malignitätsrisikos eine Operationsindikation gegeben (123). Die Komplikationen der subtotalen Strumaresektion wurden bereits erwähnt (Tab. 8). – Besonders bedauerlich sind die Statistiken über die Häufigkeit von *Strumarezidiven* nach der ersten Strumaresektion, wobei die Angaben schwanken. Es wurden bis zu 30% Rezidivstrumen und mehr beobachtet (123, 317).

Ohne Zweifel wären diese Strumarezidive zu vermeiden, wenn im Anschluß an jede Strumaresektion prinzipiell eine in den meisten Fällen lebenslange Rezidivprophylaxe bzw. Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonzufuhr und mit Jod in physiologischen Dosen (Vollsatz), und zwar genauso wie für die rein medikamentöse Therapie der endemischen Struma angegeben, durchgeführt würde. Die Wichtigkeit dieser postoperativen Betreuung von Strumapatienten kann nicht genügend betont werden.

δ) In den letzten Jahren hat man z. T. recht gute Erfahrungen mit der *Radiojodverkleinerungstherapie der Struma benigna* gemacht (151, 226, 260). Diese Art der Radiojodtherapie ist indiziert bei *erheblichem Operationsrisiko*, also vor allem bei älteren, möglicherweise herzinsuffizienten Patienten. Auch bei

einer Rezidivstruma bei älteren Patienten sollte man an diese therapeutische Möglichkeit denken. – Sowohl für die Operation als auch für die Radiojodbehandlung gilt, daß eine Struma erst dann zu eingreifenderen Maßnahmen berechtigt, wenn die Lokalsymptome erhebliche Beschwerden verursachen. Ferner gilt für die Radiojodtherapie ganz genauso wie für die operative Behandlung, daß im Anschluß an sie unbedingt eine internistische *Rezidivprophylaxe* mit Schilddrüsenhormonen durchgeführt werden muß (s. o.). Mit diesen Einschränkungen kann jedoch festgestellt werden, daß man für diese Behandlungsmethode insbesondere bei älteren Patienten oft dankbar ist, zumal das Myxödemrisiko klein und auf alle Fälle geringer als bei der Radiojodbehandlung der Hyperthyreose ist.

5. Struma maligna

Klinischerseits ist an das Vorliegen einer *Struma maligna* zu denken, wenn schnelles Wachstum, derbe, evtl. höckerige Beschaffenheit, Fixation in der Umgebung bzw. schlechte Verschieblichkeit, Hornerischer Symptomenkomplex, Heiserkeit, in die Ohrgegend ausstrahlende Schmerzen oder regionaler Lymphknotenbefall festgestellt werden. Einen eindeutigen Hinweis durch klinische Symptome erhält man jedoch in vielen Fällen von Struma maligna nicht. Eine Hyperthyreose findet sich bei Struma maligna nur in 2 bis 3% (385). Besondere Probleme ergeben sich aus dem *Szintigrammbefund*. Der Befund eines *kalten Knotens* in der Schilddrüse entspricht je nachdem, ob dieser Befund in einem *Strumaendemiegebiet* oder in einer *kropffreien Gegend* erhoben wird, in 5 bis 58% der Fälle einer Struma maligna. Umgekehrt werden bei endemischem Knotenkropf in 26 bis 31% der Fälle szintigraphisch stumme Bezirke nachweisbar sein (48, 123, 378, 407). Keineswegs alle malignen Strumen präsentieren sich im Szintigramm als kalter Knoten (123, 378). Der sog. typische Szintigrammbefund der Struma maligna (stark reduzierte oder fehlende Aktivitätsbelegung, flacher Randkontrast) findet sich auch bei herdförmigen Thyreoiditiden (531). Man wird im Einzelfall das *Malignitätsgegen das Operationsrisiko* abgrenzen müssen und dabei zu *regional unterschiedlichen* Einstellungen kommen (Nadelbiopsie). Bei uns herrscht die Tendenz vor, eine Struma mit kalten Knoten resektieren zu lassen. Auch Solitärknoten läßt man insbesondere bei raschem Wachstum operieren (123). Für die *Therapie der Struma maligna* (55, 378, 433) stehen vollständige Strumektomie, massive Radiojodbehandlung (150 bis 800 mCi) und externe Bestrahlung zur Verfügung. Die Radiojodbehandlung hat leider nicht gehalten, was man sich anfangs von ihr versprach (241, 359, 378, 493), auch

nicht bei zusätzlicher TSH-Stimulierung. Patienten mit Struma maligna, bei denen die Schilddrüsenfunktion therapeutisch ausgeschaltet wurde, müssen bis an die Toleranzgrenze mit *Schilddrüsenhormonen substituiert* werden. Man supprimiert damit die endogene TSH-Sekretion, um eine Steigerung des Wachstums der Struma maligna oder ihrer Metastasen durch TSH zu vermeiden.

Die *histologische Einteilung* der Struma maligna ist problematisch. Man unterscheidet *epitheliale* von *nicht epithelialen* bösartigen Geschwülsten (301). Zu ersteren gehören *follikuläre und papilläre, differenzierte Adenokarzinome* einerseits und *undifferenzierte und anaplastische Karzinome* andererseits; außer diesen sind *Schilddrüsen Sarkome* nicht ganz selten. Neben dieser morphologischen Einteilung (26, 55, 241, 301, 378, 433, 566) wurden die Schilddrüsenmalignome in Tumoren mit geringer, mittlerer und hoher *Bösartigkeit* eingeteilt (26, 378). Zwischen histologischem Befund (Benignität) und biologischer Bösartigkeit können erhebliche Diskrepanzen bestehen, wie das am besten die *metastasierende Kolloidstruma Langhans* (72) zeigt. Auf die Besonderheiten des medullären Schilddrüsenkarzinoms, welches *Kalzitonin* (Serotonin?) ausschüttet (110, 352), ist noch einzugehen (s. Teil IB). – *Metastasen* anderer Tumoren finden sich in der Schilddrüse nur selten (166). Die Schilddrüsenmalignome metastasieren ihrerseits bevorzugt in die Lunge und ins Skelettsystem. – *Funktionell* sollte man in *radiojodspeichernde* und *nicht speichernde* maligne Strumen einteilen. Speichernde Metastasen lassen sich durch die Ganzkörperszintigraphie nachweisen und sind der Radiojodtherapie zugänglich.

Für die Frage nach der *Ätiologie der Struma maligna* sind drei Beobachtungen von *praktischer* Bedeutung:

- Einmal fand sich bei Kindern mit Struma maligna in 75% der Fälle in der Anamnese eine vorausgegangene Bestrahlung im Hals- oder Brustbereich (cave Thymusbestrahlung!), wobei schon 100 R das Karzinomrisiko signifikant erhöhten (117a, 378, 570, 572).
- Andererseits ist bekannt, daß im endemischen Strumagebiet die Struma maligna häufiger als außerhalb der Endemiegebiete zu beobachten ist, was auf die gesteigerte endogene TSH-Sekretion bezogen wird (153, 473). Hieraus ergibt sich noch einmal die Forderung nach möglichst frühzeitiger Schilddrüsenhormonbehandlung von Patienten mit blander diffuser Struma.
- Experimentell läßt sich durch antithyreoidale Substanzen die Schilddrüsenmalignomrate bei Tieren erheblich steigern. Bisher gibt es jedoch keinen Beweis für eine kanzerogene Wirkung der Thyreostatika beim Menschen (378).