

Innere Medizin in Praxis und Klinik

In vier Bänden
4., überarbeitete Auflage

Herausgegeben von
H. Hornbostel, W. Kaufmann, W. Siegenthaler

unter Mitwirkung von
W. Bleifeld, W. Domschke, R. Lüthy, M. Mumenthaler

- Band I Herz, Gefäße, Atmungsorgane, Endokrines System
- Band II Niere, Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt
Nervensystem, Muskeln, Knochen, Gelenke
- Band III Blut und blutbildende Organe, Immunologie, Infektionen
Physikalische Einwirkungen
- Band IV Verdauungstrakt, Ernährungsstörungen, Stoffwechsel
Vergiftungen



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Band I

Herz, Gefäße Atmungsorgane Endokrines System

Bearbeitet von

K. Alexander
Chr. Angermann
B.-R. Balda
F. Bender
W. Berberich
W. Bleifeld
G. Bönner
P. Braun
M. Breckwoldt
U. Brunner
K. Bühlmeier
K. Caesar
W. Domschke
S. Effert
J. Engel
H.-H. Erlemeier
H. Fabel
E. Fuchs
H. Götz
R. Griebenow

St. Grüne
J. Hamm
H.-J. Hauch
F. Heinrich
D. Heise
H. H. Hilger
Th. Hofmann
D. Horstkotte
U. Hüttemann
A. Huzly
W. Kaufmann
E. Keck
F. Kuhlencordt
H.-G. Lasch
R. Lüthy
T. Mackenroth
T. C. Medici
H.-G. Meerpohl
Th. Meinertz
R. J. Meiser
H. F. Merk
K. Micka

M. Müller
O. A. Müller
R. Müller
M. Mumenthaler
E. Nieschlag
J. H. Peter
G. Rau
B. Reichart
J. Chr. Reidemeister
H. Rieger
N. Rohm
G. Roth
A. Rüttimann
F. Saborowski
A. Schaede
H. Schieffer
P. Schlimmer
K. Schmengler
P. Schölmerich
W. Schoop
G. Schultze-Werninghaus
G. Schumacher

H. P. Schuster
H. U. Schweikert
P. C. Scriba
A. Senn
G. Siegenthaler
W. Siegenthaler
G. Specht
H. M. Steffen
H. Stiebler
R. Streuli
U. Theile
C. Thiel
F. Trendelenburg
W. T. Ulmer
H. Vetter
H.-J. Viereck
I. Volkmer
J. Vollmar
K. v. Werder
C. Werning
E. Zeh

516 Abbildungen, 272 Tabellen



1992

Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Inhaltsverzeichnis

1 Krankheiten des Herzens	1.1		
Herzinsuffizienz	1.2	Ursprung beider großer Arterien aus dem rechten Ventrikel	1.224
H.-H. ERLEMEIER und W. BLEIFELD †		Singulärer Ventrikel (Double inlet ventricle)	1.227
Koronarinsuffizienz	1.44	Mitralklappenfehler	1.232
H. H. HILGER und A. SCHAEDE		TH. HOFMANN und TH. MEINERTZ	
Herzinfarkt	1.73	Mitralklappenstenose	1.232
H.-H. ERLEMEIER und W. BLEIFELD †		Mitralklappeninsuffizienz	1.242
Therapie des Infarktes	1.105	Mitralklappenprolaps	1.251
Erregungsbildungsstörungen des Herzens	1.128	Aortenklappenfehler	1.257
F. BENDER		TH. MEINERTZ und TH. HOFMANN	
Überleitungsstörungen	1.145	Aortenklappenstenose	1.257
S. EFFERT		Aortenklappeninsuffizienz	1.267
Karotissinusyndrom	1.157	Trikuspidalklappenfehler	1.281
S. EFFERT		E. ZEH	
Angeborene Herz- und Gefäßfehlbildungen	1.158	Trikuspidalinsuffizienz	1.281
G. SCHUMACHER und K. BÜHLMAYER		Trikuspidalstenose	1.288
Vorbemerkungen	1.158	Kombinierte Trikuspidalklappenfehler	1.293
Obstruktionen im Bereich des linken Herzens	1.159	Trikuspidalklappenprolaps	1.293
Angeborene Mitralklappenstenose	1.159	Endokarditis	1.295
Angeborene Aortenklappenstenose	1.163	D. HORSTKOTTE	
Aortenisthmusstenose	1.167	Infektiöse Endokarditis	1.295
Obstruktionen im Bereich des rechten Herzens	1.171	Prothesenendokarditis	1.316
Trikuspidalatresie	1.171	Rheumatische Endokarditis	1.320
Ebstein-Anomalie	1.174	Sonstige primäre Endokarditisformen	1.322
Pulmonalstenosen	1.178	Abakterielle thrombotische Endokarditis	1.322
Fallot-Tetralogie	1.183	Endokardfibroelastose	1.323
Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt ..	1.187	Endomyokardfibrose	1.323
Septale Defekte und vaskuläre Fehlverbindungen	1.191	Löffler-Endokarditis	1.323
Vorhofseptumdefekte	1.191	Endokarditis bei verschiedenen Grunderkrankungen	1.325
Atrioventrikuläre Septumdefekte	1.196	Endokardbeteiligung bei systemischem Lupus erythematoses	1.326
Ventrikelseptumdefekte	1.201	Endokarditis beim Karzinoidsyndrom ..	1.327
Persistierender Ductus arteriosus	1.207	Endokardbeteiligung bei rheumatoider Arthritis	1.327
Truncus arteriosus communis	1.210	Endokardbeteiligung bei ankyloisierender Spondylitis	1.328
Komplexe kardiovaskuläre Fehlbildungen mit Ursprungsanomalien der großen Arterien	1.214	Endokardbeteiligung bei Sklerodermie ..	1.328
Komplette Transposition der großen Arterien ..	1.214	Endokardbeteiligung bei Takayashu-Aortitis	1.328
Angeboren korrigierte Transposition der großen Arterien	1.219	Endokarditis nach Radiatio	1.328

Herzmuskelerkrankungen	1.330	Urämische Perikarditis	1.368
F. SABOROWSKI		Traumatische Schädigung des Perikards ..	1.369
Kardiomyopathien	1.330	Strahleninduzierte Perikardreaktionen ..	1.369
Dilatative (kongestive) Kardiomyopathie ..	1.331	Herztamponade	1.369
Hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie ..	1.335	Chronische Perikarditis	1.372
Hypertrophisch-nichtobstruktive		Persistierende oder rezidivierende	
Kardiomyopathie	1.338	Entzündung	1.372
Latente Kardiomyopathie	1.340	Chronisch entzündliche Perikardergüsse ..	1.372
Restriktive (obliterative) Kardiomyopathie ..	1.340	Spezielle Krankheitsformen chronischer	
Endocarditis parietalis fibroplastica		Perikarditis	1.373
(Löffler)	1.341	Konstriktive Perikarditis	1.373
Endomyokardfibrose	1.342	Kongenitale Perikardanomalien	1.378
Spezifische Kardiomyopathien		Perikarddefekte und -aplasien	1.378
(Sekundäre Kardiomyopathien)	1.344	Perikardzysten	1.378
Entzündliche Herzmuskelerkrankungen ..	1.344	Pneumoperikard	1.378
Nichtentzündliche Herzmuskelerkrankungen ..	1.355	Hydroperikard	1.379
Stoffwechselstörungen	1.355	Perikardtumoren	1.379
Amyloidose	1.355	Herztraumen	1.382
Hämochromatose	1.356	U. THEILE	
Speicherkrankheiten	1.356	Herztumoren	1.387
Hereditäre Myopathien und neurologische		U. THEILE	
Erkrankungen	1.356	Essentielle Hypertonie	1.394
Progressive Muskeldystrophie	1.356	C. WERNING	
Dystrophia myotonica	1.356	Funktionelle Kreislaufregulations-	
Myasthenia gravis pseudoparalytica ..	1.358	störungen	1.413
Friedreich-Ataxie	1.358	H. RIEGER	
Toxische Kardiomyopathien	1.358	Hypodynamie (hypotone)	
Alkoholinduzierte Kardiomyopathien ..	1.358	Kreislaufregulationsstörungen	1.413
Perikarderkrankungen	1.360	Hyperdynamie Kreislaufregulationsstörungen ..	1.420
P. SCHÖLMEIRICH und U. THEILE		Hyperkinetisches Herzsyndrom	1.420
Akute Perikarditis	1.360	Hypertone Kreislaufregulationsstörung ..	1.420
Spezielle Formen akuter Perikarditis	1.365	Prognose hyperdynamischer	
Virusperikarditis	1.365	Kreislaufregulationsstörungen	1.421
Idiopathische Perikarditis	1.366	Kreislaufschock	1.422
Bakterielle Perikarditis	1.366	H. P. SCHUSTER	
Tuberkulöse Perikarditis	1.366	Herztransplantation	1.448
Pilzinfektionen des Perikards	1.367	CHR. ANGERMANN und B. REICHART	
Parasitäre Erkrankungen des Perikards ..	1.367		
Perikarderkrankungen nach Herzinfarkt ..	1.367		
Postperikardiotomiesyndrom	1.368		
Perikardbeteiligung bei Erkrankungen			
des rheumatischen Formenkreises und bei			
Kollagenkrankheiten	1.368		

2 Krankheiten der Gefäße

Krankheiten der Arterien	2.2	Vaskulitiden	2.30
Degenerative Arteriopathien		K. ALEXANDER	
Obliterierende Arteriosklerose		Nekrotisierende Vaskulitiden	2.33
und Atherosklerose	2.2	Leukozytoklastische Vaskulitis,	
K. ALEXANDER		Hypersensitivitätsvaskulitis und Small	
Chronische obliterierende Angiopathie der		vessel vasculitis	2.33
Extremitätenarterien auf arteriosklerotischer		Panarteriitis nodosa (Polyarteriitis	
Grundlage (Atherosklerose)	2.3	nodosa, Periarteriitis nodosa)	2.33
Diabetische Makroangiopathie	2.16	Vaskulitiden bei Kollagenosen	2.36
Chronische obliterierende Angiopathien der		Progressive systemische Sklerose,	
extrakraniellen Hirnarterien	2.19	Sklerodermie	2.36
Subclavian-steal-Syndrom:		Chronische Polyarthritits	2.38
Vertebris-Anzapf-Syndrom	2.25	Systemischer Lupus erythematodes ..	2.38
Chronischer Verschluß der unpaaren		Dermatomyositis	2.39
Viszeralarterien und Angina abdominalis ..	2.27	Granulomatöse Vaskulitiden	2.39
		Wegenersche Granulomatose	2.39

Allergische granulomatöse Angiitis (Churg-Strauss-Syndrom)	2.41	Aneurysmen der Aorta abdominalis	2.92
Riesenzellarteriitiden	2.42	Aneurysmen der Bauchorganarterien	2.93
Aortitissyndrom – Aortenbogensyndrom (Morbus Takayasu)	2.42	Aneurysmen der Becken- und Beinarterien	2.94
Systemische Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis sive cranialis, Polymyalgia arteritica)	2.44	Dissezierende Aneurysmen	2.94
Thromboangiitis obliterans, Endoangiitis obliterans (Morbus von Winiwarter-Buerger)	2.48	Krankheiten der Venen	2.97
Akute arterielle Gefäßverschlüsse	2.51	Akute Phlebothrombose	2.97
K. ALEXANDER		H. RIEGER	
Akuter Verschuß von Extremitätenarterien einschließlich Bauch- und Beckenarterien	2.51	Tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose	2.97
Spasmen muskulärer Stammarterien (Ergotismus)	2.60	Tiefe Armvenenthrombose	2.104
Akute Verschlüsse der Hirnarterien – Apoplektischer Insult	2.62	Phlegmasia coerulea dolens	2.106
Akuter Verschuß der Eingeweidearterien	2.67	A. SENN und K. H. GÄNGER †	
Chronische akrale Zirkulationsstörungen	2.70	Postthrombotisches Syndrom	2.108
K. CAESAR und G. BÖNNER		W. SCHOOP	
Morbus Raynaud und Raynaud-Syndrom	2.70	Oberflächliche Thrombophlebitis	2.110
Sklerodermie	2.74	W. SCHOOP	
Kälteagglutininkrankheiten	2.75	Sonderformen der oberflächlichen Thrombophlebitis	2.111
Kryoglobulinämie	2.76	W. SCHOOP	
Chronische Zirkulationsstörungen im Endstrombahngebiet (Funktionelle Angiopathien)	2.78	Phlebitis migrans (saltans)	2.111
B.-R. BALDA		Mondorsche Krankheit	2.111
Akrozyanotische Zustandsbilder	2.78	Varikose	2.112
Akrozyanose	2.78	W. SCHOOP	
Dermatopathia cyanotica cruris, Cyanosis circumscripta e lipomata	2.81	Sekundäre Varizen	2.117
Livedoerkrankungen	2.81	Arteriovenöse Fisteln	2.119
Cutis marmorata	2.81	J. VOLLMAR	
Cutis marmorata alba	2.82	Blutgefäßgeschwülste	2.126
Cyanosis retiformis mammae	2.82	J. VOLLMAR	
Cutis marmorata teleangiectatica congenita	2.82	Hämiangiome des Integuments	2.127
Erythromelalgie (Erythralgie, Erythralgie, Mitchell-Syndrom, Gerhardt-Syndrom)	2.82	Hämiangiome innerer Organe	2.129
Rubeosis faciei perstans vasomotorica	2.83	Leberhämiangiome	2.129
Pernionen (Frostbeulen)	2.83	Hämiangiome des Magen-Darm-Kanals	2.129
Trench foot und Immersion foot	2.84	Hämiangiome des Urogenitalsystems	2.130
Angiodyskinesie	2.84	Neurovaskuläre Kompressionssyndrome des Schultergürtels (Thoracic outlet syndromes)	2.131
Morbus Osler-Weber-Rendu	2.84	G. RAU	
Acrodermatitis chronica atrophicans	2.85	Krankheiten der Lymphgefäße	2.142
H. GÖTZ		U. BRUNNER und A. RÜTTIMANN	
Dilatierende und rupturierende Arterienerkrankungen	2.88	Primäre Lymphödeme	2.142
J. CHR. REIDEMEISTER, N. ROHM und G. ROTH		Familiäre Lymphödeme	2.142
Nichtdissezierende Aneurysmen	2.90	Sporadische Lymphödeme	2.142
Aneurysmen der Aorta thoracica	2.90	Sekundäre Lymphödeme	2.147
Aneurysmen der intra- und der extrathorakalen Aortenäste	2.91	Therapie primärer und sekundärer Lymphödeme der Extremitäten	2.147

3 Krankheiten der Atmungsorgane	3.1		
Respiratorische Insuffizienz	3.2	Lungenzysten	3.71
H. FABEL		A. HUZLY	
Cor pulmonale	3.12	Chronische Bronchitis	3.75
R. GRIEBENOW und H.-J. HAUCH		T. C. MEDICI	
Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen (Schocklunge – ARDS) ..	3.29	Lungenemphysem	3.91
W. T. ULMER		D. HEISE, K. MICKA und F. TRENDELENBURG	
		Klinische Sonderformen	3.101
Krankheiten des Lungenkreislaufs ..	3.33	Asthma bronchiale	3.103
M. MÜLLER, H. SCHIEFFER und K. SCHMENGLER		E. FUCHS, G. SCHULTZE-WERNINGHAUS und CL. THIEL	
Fehlbildungen des Lungenkreislaufs	3.33	Echinokokkose der Lunge	3.131
Aplasie und Hypoplasie der Pulmonalarterie ..	3.33	H. M. STEFFEN	
Pulmonalarterienstenosen	3.34	Bakterielle Pneumonien	3.137
Ektasie der Pulmonalarterie (Aneurysma der Pulmonalarterie, idiopathische Dilatation der Pulmonalarterie)	3.35	P. BRAUN	
Anomalien der Lungenvenen	3.35	Allgemeiner Teil	3.137
Primäre pulmonale Hypertonie	3.37	Spezieller Teil	3.148
Sekundäre pulmonale Hypertonie	3.39	Pneumonien durch grampositive aerobe Bakterien	3.148
Das Lungenödem und seine Differentialdiagnose	3.40	Pneumokokkenpneumonie	3.148
Lungenembolie	3.42	Staphylokokkenpneumonie	3.151
F. HEINRICH und H.-G. LASCH		Streptokokkenpneumonie	3.153
Luftröhre und Bronchien	3.51	Lungenmilzbrand (Haderkrankheit) ..	3.154
H. M. STEFFEN und R. MÜLLER		Lungenlisteriose	3.155
Mißbildungen und Anomalien des Tracheobronchialsystems	3.51	Corynebakterien	3.155
Mechanische Einflüsse peritracheobronchialer Prozesse	3.52	Pneumonien durch gramnegative aerobe Bakterien	3.155
Dislokationen	3.52	Klebsiellenpneumonie	3.155
Kompressionen	3.52	Pseudomonaspneumonie	3.157
Erkrankungen der Tracheobronchialwand ..	3.53	Haemophilus-influenzae-Pneumonie ..	3.158
Tracheobronchomalazie	3.53	Legionärskrankheit	3.159
Erworbene Ösophagotrachealfistel	3.53	Seltener Pneumonien durch gramnegative aerobe Stäbchenbakterien	3.160
Traumen	3.53	Melioidosispneumonie	3.160
Endotracheobronchiale Krankheiten	3.54	Rotzspneumonie	3.161
Entzündliche Krankheiten der Schleimhaut ..	3.54	Enterobacterpneumonie	3.161
Akute Tracheitis und akute Bronchitis ..	3.54	Kolipneumonie	3.161
Tracheobronchialmykosen	3.55	Proteuspneumonie	3.162
Akute Bronchiolitis	3.56	Salmonellenpneumonie	3.162
Bronchiolitis obliterans	3.56	Serratia-pneumonie	3.163
Störungen der Sekretproduktion	3.56	Actinobacterpneumonie	3.163
Mukoviszidose (Zystische Fibrose)	3.56	Keuchhustenpneumonie	3.163
Mucoid impaction	3.58	Pulmonale Tularämie	3.163
Sjögren-Syndrom	3.58	Lungenpest	3.164
Störungen des Sekrettransportes	3.58	Pasteurella-multocida-Pneumonie	3.164
Mukoziliäre Transportschwäche	3.58	Lungenbrucellosen	3.164
Erworbene Stenosen des Tracheobronchialsystems	3.58	Pneumonien durch Eikenella corrodens ..	3.165
Entzündungsbedingte Stenosen	3.58	Pneumonien durch Aeromonas hydrophilia	3.165
Tumorbedingte Stenosen	3.59	Seltene Pneumonien durch gramnegative Kokken	3.165
Bronchiektasen	3.61	Meningokokkenpneumonie	3.165
A. HUZLY		Neisseria sicca	3.165
Lungensequestration	3.67	Branhamella-catarrhalis-Pneumonie	3.165
A. HUZLY		Bacterium-anitratum-Pneumonie	3.165
		Pneumonien durch anaerobe Organismen ..	3.165
		Bacteroidespneumonien	3.165
		Plaut-Vincent-Pneumonie	3.167
		Pneumonien durch Peptokokken und Peptostreptokokken	3.167

Lungengasbrand	3.167	Störungen des leukozytären Systems	3.232
Aktinomykose	3.167	Störungen der gesamten Hämpoese	3.233
Nokardiosis	3.167	Hämoplastosen	3.233
Lues der Lungen	3.167	Primäre Lungenaffectationen	3.235
Aspirationspneumonie	3.169	Pulmonale Hämoplastome	3.235
Akute Aspirationspneumonie		Pulmonale Amyloidose	3.236
(Mendelson-Syndrom)	3.169	Pulmonale Lymphogranulomatose	3.236
Chronische Aspirationspneumonie	3.169	Erkrankungen des Mediastinums	3.238
Lungenabszeß und Lungengangrän	3.170	G. SPECHT	
Pneumocystis-carinii-Pneumonie	3.171	Veränderungen der Mediastinalform von außen	
Sarkoidose	3.176	her einschließlic der „Mediastinalhernien“	3.238
U. HÜTTEMANN		Entzündungen des Mediastinums	3.239
Neoplasmen der Bronchien und		Mediastinalemphysem	3.240
der Lunge	3.186	Mediastinaltumoren und Mediastinalzysten	3.241
P. SCHLIMMER, I. VOLKMER und W. BERBERICH		Erkrankungen der Hili	3.244
Bronchialkarzinom	3.186	Krankheiten der Pleura	3.245
Andere Tumoren der Lunge	3.210	J. ENGEL	
Interstitielle Lungenkrankheiten	3.213	Transsudat	3.245
J. HAMM		Exsudat	3.245
Besonderheiten einzelner interstitieller		Pleuraempyem	3.249
Lungenerkrankungen	3.217	Hämatothorax	3.250
Lupus erythematodes disseminatus	3.217	Chylothorax	3.251
Panarteriitis nodosa der Lunge	3.218	Cholesterinpleuritis	3.251
Wegenersche Granulomatose	3.218	Pleuraschwarten und Fibrothorax	3.251
Allergische Angiitis und Granulomatose		Benigne Tumoren	3.251
(Churg-Strauss-Syndrom)	3.219	Primär maligne Pleurageschwulst	3.252
Sklerodermie der Lungen	3.219	Pneumothorax	3.253
Dermatomyositis	3.219	Erkrankungen der Thoraxwand	3.255
Mixed Connective Tissue Disease		H.-J. VIERECK	
(Sharp-Syndrom)	3.220	Angeborene Deformitäten	3.255
Rheumatismus der Lunge	3.220	Trichterbrust (Pectus excavatum)	3.255
Progrediente diffuse interstitielle		Sternumspalte	3.258
Lungenfibrose (Hamman-Rich-Syndrom)		Rippenvarietäten	3.258
Diffuse fibrosierende Alveolitis	3.221	Brustwandhernien	3.259
Desquamative interstitielle Pneumonie		Erworbene Thoraxdeformitäten	3.259
(DIP)	3.221	Hühnerbrust	3.259
Eosinophiles Lungeninfiltrat	3.222	Kyphose	3.259
Eosinophiles Granulom (Histiozytosis X)	3.223	Skoliose	3.260
Lungenerkrankungen durch anorganische		Tumoren und entzündliche Krankheiten	
Stäube	3.223	der Brustwand	3.261
Lungenerkrankungen durch organische		Störungen der Atmungsregulation	3.263
Stäube	3.223	J. H. PETER	
Lungenschädigungen durch Pharmaka		Urtikaria, Angioödem und	
und Gifte	3.226	Rhinitis allergica	3.281
Hyaline Membranen	3.227	H. F. MERK	
Idiopathische Lungenhämosiderose	3.227		
Alveolarproteinose	3.228		
Endogene Lipidpneumonie	3.228		
Microlithiasis alveolaris pulmonum	3.228		
Lungenmanifestationen			
hämatologischer Krankheiten	3.230		
R. J. MEISER			
Lungenbeteiligende Blutkrankheiten	3.231		
Störungen des erythrozytären Systems	3.231		
Störungen des thrombozytären Systems	3.231		

4 Krankheiten des endokrinen Systems	4.1
Krankheiten von Hypothalamus und Hypophyse	4.2
K. VON WERDER	
Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Systems	4.2
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	4.2
Einzelne HVL-Hormonausfälle (Unihormonale Partialinsuffizienz)	4.5
Hypophysärer Kleinwuchs (Wachstumshormonmangel, somatotrope Partialinsuffizienz)	4.5
Hypothalamisch-hypophysärer Hypogonadismus	4.6
Hypogonadismus des Erwachsenen	4.6
Thyrotropinmangel	4.8
ACTH-Mangel (Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz)	4.8
Mehrsekretion von HVL-Hormonen/ Hypophysenadenome	4.9
Prolaktinom/Hyperprolaktinämie	4.9
Akromegalie/Gigantismus	4.12
Morbus Cushing	4.15
TSH-produzierende Adenome (sekundäre Hyperthyreose)	4.16
Gonadotropinproduzierende Hypophysenadenome	4.16
Pubertas praecox	4.17
Hormoninaktive Hypophysenadenome	4.17
Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysenhinterlappen-Systems	4.18
Diabetes insipidus	4.18
Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion (SIADH)	4.19
Nicht endokrine hypothalamische Störungen	4.19
Krankheiten der Schilddrüse	4.22
T. MACKENROTH UND P. C. SCRIBA	
Struma bei Euthyreose	4.22
Hyperthyreosen	4.30
Immungene Hyperthyreosen	4.32
Schilddrüsenautonomie	4.41
Thyreotoxische Krise	4.43
Hyperthyreose und Schwangerschaft	4.46
Endokrine Orbito- und Dermatopathie	4.47
Hypothyreosen	4.50
Konnatale Hypothyreosen	4.50
Erworbene Hypothyreosen	4.52
Myxödemkoma	4.55
Schilddrüsenentzündungen	4.57
Akute Thyreoiditis	4.57
Akute und subakute Thyreoiditis	4.57
Chronische Thyreoiditiden	4.59
Immungene chronische Thyreoiditiden	4.59
Andere chronische Thyreoiditiden	4.60
Struma maligna	4.61
Krankheiten der Nebenschilddrüsen	4.69
E. KECK UND F. KUHLENCORDT	
Hyperparathyreoidismus	4.69
Hypoparathyreoidismus	4.79
Krankheiten der Nebennierenrinde	4.87
O. A. MÜLLER	
Hyperaldosteronismus	4.87
Primärer Hyperaldosteronismus	4.87
Sekundärer Hyperaldosteronismus	4.96
Hypoaldosteronismus	4.97
Cushing-Syndrom (Hyperkortisolismus)	4.97
Autonome Cortisolmehrsekretion	4.98
Zentrales Cushing-Syndrom	4.99
Paraneoplastisches Cushing-Syndrom	4.100
Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)	4.108
Androgenmehrsekretion	4.112
Östrogenmehrsekretion	4.120
Hormoninaktive Nebennierenrindentumoren	4.121
Erkrankungen des Nebennierenmarks	4.125
H. STIEBLER UND H. VETTER	
Phäochromozytom	4.125
Neuroblastome	4.137
Ganglioneurome	4.137
Krankheiten der Testes	4.139
E. NIESCHLAG	
Einleitung	4.139
Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse	4.141
Idiopathischer hypogonadotroper Eunuchoidismus und Kallmann-Syndrom	4.141
Prader-Labhart-Willi-Syndrom	4.142
Hypophyseninsuffizienz	4.142
Präpuberale Hypophyseninsuffizienz	4.142
Postpuberale Hypophyseninsuffizienz	4.142
Hyperprolaktinämie	4.143
Fertile Eunuchen	4.143
Konstitutionelle Pubertas tarda	4.143
Störungen durch Pharmaka	4.144
Störungen im Bereich der Testes	4.144
Angeborene Anorchie	4.144
Erworbene Anorchie	4.144
Lageanomalien der Testes	4.145
Klinefelter-Syndrom	4.146
XYY-Syndrom	4.147
Männliches-Turner-Syndrom (Noonan-Syndrom)	4.148
XX-Männer	4.148
Germinalzellaplasie (Sertoli-cell-only-Syndrom)	4.148
Syndrom der immotilen Zilien	4.149
Globozoospermie	4.149
Varikozele	4.149
Entzündungen	4.150
Gonadendysfunktion bei primär nichttestikulären Erkrankungen	4.150
Strahlenschäden	4.150
Hitzeeinwirkung	4.150
Medikamente	4.151
Endokrin aktive Hodentumoren	4.151
Leydig-Zell-Tumoren	4.151
Sertoli-Zell-Tumoren	4.152
Chorionkarzinome	4.152
Gonadendysgenese	4.152
Enzymdefekt in der Testosteronsynthese: Pseudohermaphroditismus masculinus	4.152

Oviduktpersistenz	4.153	Immunologische Aspekte der Sterilität	4.192
Hermaphroditismus verus	4.153	Idiopathische Sterilität	4.193
Störungen im Bereich der ableitenden Samenwege und der Samendeposition	4.153	Erkrankungen der weiblichen Brust	4.195
Impotentia coeundi	4.153	M. BRECKWOLDT	
Störungen im Bereich der Zielorgane	4.154	Fehlbildungen	4.195
Pseudovaginale perineoskrotale Hypospadie	4.154	Entzündungen	4.195
Testikuläre Feminisierung	4.154	Neubildungen	4.196
Reifenstein-Syndrom	4.154	Mastopathie	4.196
Präpiles Skrotum	4.155	Mammakarzinom	4.196
Androgeninsensibilität als Ursache von Infertilität	4.155	Störungen der Geschlechtsdifferenzierung (Intersexualität)	4.200
Idiopathische Infertilität	4.156	H. U. SCHWEIKERT	
Hodenfunktion im Alter	4.156	Hormonelle Steuerung der somatischen Geschlechtsdifferenzierung	4.202
Endokrine Therapie	4.157	Rückbildung der Müllerschen Derivate beim männlichen Geschlecht	4.202
Krankheiten der Ovarien	4.160	Virilisierung	4.202
Tumoren des Ovars	4.160	Fehlentwicklungen des chromosomalen Geschlechts	4.203
H.-G. MEERPOHL		Klinefelter-Syndrom	4.203
Einleitung	4.160	Varianten des Klinefelter-Syndroms	4.203
Gutartige epitheliale Neubildungen	4.160	XX-Mann-Syndrom	4.203
Epitheliale Tumoren vom Borderline-Typ	4.163	Gonadendysgenese (Ullrich-Turner-Syndrom)	4.205
Maligne epitheliale Tumoren (Ovarialkarzinome)	4.164	Gemischte Gonadendysgenese	4.207
Tumoren des Ovarialstroma	4.166	Fehlentwicklungen des gonadalen Geschlechts	4.208
Keimzelltumoren	4.167	Reine Gonadendysgenese	4.208
Sekundäre Tumoren der Ovarien	4.168	Hermaphroditismus verus	4.209
Mögliche Komplikationen und Differentialdiagnosen	4.168	Konnatale Anorchie (Syndrom der fehlenden Testes)	4.210
Funktionelle Störungen des Ovars	4.169	Fehlentwicklungen des phänotypischen Geschlechts	4.211
M. BRECKWOLDT		Weiblicher Pseudohermaphroditismus	4.211
Hypogonadotrope normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz	4.170	Weiblicher Pseudohermaphroditismus als Folge eines adrenogenitalen Syndroms (AGS)	4.211
Kallmann-Syndrom	4.172	21-Hydroxylase-Defekt	4.211
Chronifizierte Anorexia nervosa	4.172	11-Hydroxylase-Defekt	4.213
Sheehan-Syndrom	4.174	3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Defekt	4.214
Normogonadotrope normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz	4.174	Entwicklungsstörungen der Müllerschen Gänge (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom)	4.214
Corpus-luteum-Insuffizienz	4.174	Männlicher Pseudohermaphroditismus	4.214
Anovulatorischer Zyklus	4.175	Störungen der Testosteronsekretion	4.215
Sekundäre Amenorrhoe	4.175	20,22-Desmolasedefekt (Lipoidhyperplasie der Nebennieren)	4.215
Hyperandrogenämie	4.176	3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Defekt	4.215
Hyperthecosis ovarii	4.177	17-Hydroxylase-Defekt	4.215
Adrenale Hyperandrogenämie	4.178	17,20-Desmolase-Defekt	4.216
Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz	4.179	17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Defekt	4.216
Genetische Faktoren	4.179	Störung der Androgenwirkung (Androgenresistenz-Syndrome)	4.217
Turner-Mosaikformen	4.180	Gestörte Dihydrotestosteron-Bildung: 5 α -Reduktase-Defekt (Pseudovaginale perineoskrotale Hypospadie)	4.217
Strukturelle Aberrationen des X-Chromosoms und Mosaikformen	4.180	Defekt der Androgenbindung und Postrezeptordefekt	4.218
XX- und XY-Gonadendysgenese	4.181	Testikuläre Feminisierung	4.218
Immunologische Ursachen	4.181	Inkomplette testikuläre Feminisierung	4.219
Prämatüre Menopause	4.181	Reifenstein-Syndrom	4.219
Resistant ovary syndrome	4.181	Oviduktpersistenz	4.220
Exogene Ursachen	4.182		
Anatomisch bedingte Amenorrhoe	4.182		
Hyperprolaktinämie (Prolaktinom)	4.182		
Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis	4.183		
Tumorbedingte Hypophyseninsuffizienz	4.184		
Sterilität – Infertilität	4.187		
M. BRECKWOLDT			
Ovariell bedingte Sterilität	4.188		
Pathologisch-anatomische Sterilitätsursachen	4.191		

Karzinoidsyndrom	4.221	Ektopes Cushing-Syndrom	4.238
R. STREULI, W. und G. SIEGENTHALER		Syndrom der inadäquaten	
Mastozytosesyndrom	4.227	ADH-Sekretion (Schwartz-Bartter-	
R. STREULI, R. LÜTHY und W. SIEGENTHALER		Syndrom oder SIADH [Syndrome of	
Paraneoplastische Endokrinopathien	4.233	inappropriate ADH-secretion])	4.239
St. GRÜNE, W. KAUFMANN und		Kombinierte paraneoplastische	
W. SIEGENTHALER		Endokrinopathien	4.240
Manifestationsformen paraneoplastischer		Paraneoplastische Hypoglykämie	4.240
Endokrinopathien	4.236	Hämatologische Veränderungen	4.240
Paraneoplastische Hyperkalzämien	4.236	Hypertrophe Osteoarthropathie	4.241
		Seltene paraneoplastische	
		Endokrinopathien	4.241
Sachverzeichnis			XIX
Gesamtsachverzeichnis siehe Band IV			

Krankheiten der Schilddrüse

T. MACKENROTH UND P. C. SCRIBA

Klassifikationen von Schilddrüsenkrankheiten kommen auf mehr als 50 verschiedenen Unterformen der einzelnen Krankheitsbilder. Prinzipiell muß unterschieden werden zwischen Funktionsstörungen der Schilddrüse (Überfunktion [*Hyperthyreose*] oder Unterfunktion [*Hypothyreose*] und zugrundeliegender Erkrankung. Diese sind nicht variabel miteinander assoziiert. Jede vollständige Krankheitsdiagnose muß die aktuelle Schilddrüsenfunktion angeben. Die Diagnostik umfaßt demzufolge den Funktionszustand der Schilddrüse mit Nachweis oder Ausschluß einer Funktionsstörung. Bei der auslösenden Schild-

drüsenerkrankung lassen sich vereinfacht unterscheiden: *Struma*, also benigne oder maligne Vergrößerung der Schilddrüse, *Schilddrüsenentzündung* (mit oder ohne Vergrößerung der Schilddrüse) und die Gruppe der Folgeerscheinungen immunogener Schilddrüsenenerkrankungen, die fakultativ mit sog. endokriner *Orbito- und Dermatopathie* einhergehen.

Dennoch soll – klinischen Notwendigkeiten folgend – eine am dominierenden Primäraspekt des Krankheitsbildes orientierte, in sich geschlossene Darstellung der einzelnen Schilddrüsenkrankheiten weitgehend beibehalten werden.

Struma bei Euthyreose

Die früher gebräuchliche Bezeichnung blande Struma ist zugunsten des Begriffes Struma bei Euthyreose weitgehend verlassen worden, da letzterer der Heterogenität des Krankheitsbildes eher gerecht wird.

Definition

Es handelt sich um eine nicht maligne und nicht entzündliche Vergrößerung der Schilddrüse und/oder den Nachweis dystopen Schilddrüsen Gewebes (z. B. am Zungengrund, in den Ovarien oder im Mediastinum) in Verbindung mit einer euthyreoten Stoffwechsellaage.

Vorkommen

Die Struma bei Euthyreose ist das häufigste endokrine Krankheitsbild in der Bundesrepublik. Frauen sind – wie bei fast allen Schilddrüsenkrankheiten – von Strumasymptomen deutlich häufiger betroffen: das Verhältnis von Frauen zu Männern liegt bei ca. 5–8:1. Im Mittel besteht bei mindestens 15% der Bevölkerung eine palpable Struma, wobei deutliche regionale und lokale Unterschiede vorhanden sind. Westdeutschland ist damit ein Strumaendemiegebiet (mehr als 10% der Einwohner sind betroffen). Bei niedrigerer Prävalenz spricht man von einer *sporadischen Struma*.

Jodmangel (s. unten) ist der die Prävalenz bestimmende häufigste Auslösemechanismus. Die

sonographisch ermittelten Schilddrüsen volumina von Schulkindern im ausreichend jodversorgten Stockholm liegen nur bei etwa der Hälfte der Werte von schleswig-holsteiner Schülern. Bayrische Schulkinder zeigen im Vergleich zu den schwedischen Werten sogar ein 3fach größeres mittleres Schilddrüsenvolumen. Dies belegt, daß die Entwicklung einer Jodmangelstruma bereits im Kindesalter einsetzt. Mit einem überraschend niedrigen Süd-Nord-Gefälle haben 40 bzw. 30% der arbeitenden Bevölkerung in der Bundesrepublik (nicht selektierte Stichprobe) eine Schilddrüsenvergrößerung, wenn man die obere Grenze des in Schweden ermittelten, normalen Schilddrüsenvolumens von 18 bzw. 25 ml zugrunde legt. Im höheren Alter nimmt die Häufigkeit konsekutiver Funktionsstörungen in Form von Schilddrüsenautonomie (s. unten) deutlich zu (damit liegt dann keine Struma bei Euthyreose mehr vor).

Ätiologie und Pathophysiologie

Nach dem Prinzip des negativen Rückkopplungsmechanismus erfolgt die hypophysäre Sekretion des thyreoideastimulierenden Hormons (TSH) bedarfsgerecht. Dessen Sekretion wiederum initiiert die Freisetzung von Schilddrüsenhormon durch die Proteolyse von Thyreoglobulin (Thyreoglobulin wird nach Aufnahme über die apikale Membran des Thyreozyten im Kolloid der Schilddrüsenfollikel gespeichert). Der freie Schilddrüsenhormonserumspiegel ist die Regelgröße sowohl für die Sekretion von TSH

als zum Teil auch für die Sekretion des hypothalamischen Thyrotropin-Releasing-Hormons (TRH). Das Schilddrüsenhormon Tetrajodthyronin (T_4) wird enzymatisch in 5- oder 5'-Position dejodiert (*Konversion*). Dejodierung am äußeren Ring des T_4 -Moleküls führt zu Bildung des metabolisch ca. zehnfach stärker aktiven L-3', 5'-Trijodthyronins (T_3). Diese Dejodierung läuft bedarfsgerecht ab und erklärt z. B. die etwas höheren T_3 -Werte bei Struma mit Euthyreose (s. unten), wo eine effektivere Ausnutzung vermindert verfügbaren Thyroxins erforderlich ist. Etwa 70–80% der täglichen T_3 -Produktion liefert die periphere Konversion vor allem in der Leber, aber auch in Hypophyse und Nieren; der Rest wird von der Schilddrüse sezerniert. Dejodierung am inneren Ring des T_4 -Moleküls führt zum stoffwechselinaktiven reversen 3', 5'- T_3 (rT_3). Bei konsumierenden Erkrankungen, Fasten, Schock, Sepsis oder im Postaggressionsstoffwechsel z. B. kommt es zu einem Abfall des T_3 -Spiegels im Serum und einem inversen Anstieg des rT_3 . Ein solches *Low- T_3 -Syndrom* kann auch Folge einer medikamentösen Konversionshemmung (vgl.: exogene Faktoren) sein. Eine Übersicht gibt die Tab. 4.9.

Die frühere Annahme, daß die endemische Jodmangelstruma ausschließlich Folge der Stimulation von endogenen Regulationsmechanismen mit „latenter“ TSH-Steigerung in der Folge einer Schilddrüsenhormonunterversorgung durch Jodmangel ist, wird in letzter Zeit angezweifelt. Ein deutlich erhöhter TSH-Serumspiegel findet sich nämlich nur in Gegenden extremer Jodunterversorgung wie z. B. in bestimmten Gebieten Afrikas. In unseren Strumaendemiegebieten zeigen vielmehr Schilddrüsengröße und TSH-Spiegel eine inverse Korrelation. Außerdem belegen Tierexperimente, daß der Epidermal growth factor (EGF) und der Insulin-like growth factor (IGF1) weitere, das Schilddrüsenwachstum stimulierende Faktoren sind. Die Verfügbarkeit von

Jodid scheint umgekehrt proportional zur Wirkung der genannten Wachstumsfaktoren zu sein. Untersuchungen an isolierten Schweineschilddrüsenfollikeln oder primären Thyreozytenkulturen belegen, daß TSH keinen direkt proliferativen Effekt auf die Schilddrüse ausübt. Gezeigt werden konnte außerdem, daß Jodmangel zu einer *Hyperplasie* der Schilddrüse führt, ohne daß dieser Effekt durch TSH vermittelt ist. TSH hingegen soll verantwortlich sein für eine *Hypertrophie* der Schilddrüse und wirkt möglicherweise nur indirekt durch eine Jodverarmung der Schilddrüse proliferationssteigernd. Dieser Erkenntnis werden neuere Therapieansätze gerecht (vgl. S. 4.27).

Die Struma bei Euthyreose ist als eine deskriptive Diagnose Oberbegriff für eine Vielzahl von Strumen, die sich auf dem Boden unterschiedlichster Ursachen und Pathomechanismen manifestieren. Zu unterscheiden ist zwischen exogenen Faktoren, wobei dem endemischen Jodmangel hier überragende Bedeutung zukommt, und endogenen Faktoren, unter denen neuerdings auch Immunmechanismen vermutet werden.

Exogene Faktoren

Alimentärer *Jodmangel* ist der an erster Stelle zu nennende Auslösefaktor exogen bedingter Strumen bei Euthyreose. Je nach Lebensalter ist der Jodbedarf (= Jodzufuhr pro Tag, die jegliche Zeichen eines Jodmangels verhindert) unterschiedlich: Säuglinge 50–80 µg, Kleinkinder 100–140 µg, Kinder, Jugendliche und Erwachsene 180–200 µg, Schwangere und stillende Frauen sogar ca. 250 µg. Diese Jodmengen werden in der Bundesrepublik Deutschland durch die Ernährung nicht zugeführt. Hier – wie in anderen Endemiegebieten auch – ist die Folge ein intrathyreoidaler Jodmangel mit 150–250 µg Jodid pro Gramm Schilddrüsenengewebe. Die intrathyreoidalen Jodmengen liegen im Vergleich hierzu in Nicht-Endemiegebieten bei 800–900 µg/g. Empfindlicher Parameter zum Beleg einer Jodmangelversorgung ist auch die tägliche Ausscheidung von Jodid im Urin. Diese liegt im Jodmangelgebiet Bundesrepublik Deutschland etwa um die Hälfte niedriger (Erwachsene 60, Kinder 40 µg/g Kreatinin) als im ausreichend jodversorgten Schweden (140 bzw. 130 µg Jod/g Kreatinin). In vielen Fällen wirkt exogener Jodmangel erst zu Zeiten erhöhten Hormonbedarfs (z. B. Schwangerschaft, s. oben) strumigen. Gerade in diesen Fällen hat die Prophylaxe überragende Bedeutung (S. 4.29).

Substanzen mit strumigener Potenz finden sich zum Teil in der Nahrung. Hier sind zu nennen Kohlarten, Weißklee (Kuhmilch) Sojabohnen und andere. Medikamente, die eine Struma induzieren, sind die antithyreoidal wirksamen Substanzen Perchlorat, Thiouracil und Mercaptoimidazol. Stark jodhaltige Pharmaka wie Sekretolytika, auch nur lokal angewandte Desinfizientien oder Röntgenkontrastmittel u. a. stören die Schilddrüsenhormonsekretion. Der gleiche Wirkmechanismus ist für die

Tabelle 4.9 Mögliche Ursachen eines Low- T_3 -Syndroms

Neugeborene, Senium
Katabolismus bei
– Hunger
– Fasten
– Diabetes mellitus
– Anorexia nervosa
– malignen Grunderkrankungen
– schweren Allgemeinerkrankungen wie Sepsis, chronischen Entzündungen, Traumata, Myokardinfarkt, terminaler Niereninsuffizienz u. a.
schwere körperliche Arbeit
Hitzeeinwirkung
Medikation mit
– Glucocorticoiden
– β -Blockern
– jodhaltigen Kontrastmitteln
– Dicumarolpräparaten u. a.

strumigene Potenz einer Lithiummedikation – vor allem eingesetzt in der Langzeittherapie der Zyklothymie – verantwortlich. Eine Hemmung der Peroxidasen im Sinne der antithyreoidalen Medikamente wird unter anderem auch angenommen für Paraaminosalicylsäure (PAS), antidiabetische Sulfonylharnstoffe und Resorcin, während Thiocyanat wie Perchlorat wirkt. Der strumigene Effekt von Propranolol, Corticoiden und Amiodarone ist unter anderem bedingt durch die Hemmung der überwiegend hepatischen Konversion von T_4 zu T_3 . Eine Konkurrenz um Proteinbildungsstellen (es resultiert ein vermehrter Schilddrüsenhormonkatabolismus) ist von Bedeutung bei Medikation mit PAS-haltigen Präparaten, Salicylaten, Heparin oder Diphenylhydantoin. Die letztgenannte Stoffgruppe vermag – ebenso wie Barbiturate und Phenothiazine – über Enzyminduktion den Schilddrüsenkatabolismus zu beschleunigen. Insgesamt ist eine Strumainduktion aber in Anbetracht der breiten Anwendung der genannten Medikamente eher selten.

Endogene Faktoren

Endokrinologische Störungen sind relativ oft von einer Struma begleitet. Die so häufige Manifestation einer Struma bei Euthyreose während der Pubertät („juvenile Struma“), der Schwangerschaft oder der Postpartalperiode ist nicht restlos geklärt („endokrine Labilität“). Eine Östrogeninduktion des Schilddrüsenkatabolismus soll eine Rolle spielen. Die Prävalenz von Strumen und/oder Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Akromegalie ist höher als bisher angenommen; 60–80% der Patienten sind betroffen, bei den über 40jährigen akromegalen Patienten sogar über 90%. Von den peripher euthyreoten Akromegaliepatienten zeigen 70% einen negativen TRH-Test und damit eine Grenzwerthyperthyreose. Dies belegt die Bedeutung von anderen Wachstumsfaktoren als TSH in der Strumagenese und der Autonomieinduktion.

Angeborene Störungen der Schilddrüsenhormonbiosynthese (*Dyshormonogenese*) in allen enzymatischen Schritten sind eine weitere mögliche Ursache von sporadischen Kröpfen. Sechs verschiedene Formen sind derzeit bekannt (vgl. Tab. 4.25). Die in der Regel autosomal-rezessive Vererbung zeigt unterschiedliche Penetranz. Demzufolge sind auch alle klinischen Spielarten (vgl. S. 4.51) – u. a. auch die Manifestation als Struma bei Euthyreose – möglich. Dem *Pendred-Syndrom*, einer Kombination von Schwerhörigkeit und Struma (u. U. auch begleitet von Hypothyreose), liegt ein solcher Enzymdefekt (Peroxidasemangel) in Verbindung mit einem weiteren, bisher nicht bekannten Gendefekt, zugrunde.

Seltene Ursachen einer Struma bei Euthyreose sind unter anderem kongenitale Jodinationsdefekte, d. h. das Unvermögen der Schilddrüse, Jodid zu akkumulieren. Auch die seltenen enzymatischen Störungen bei der Dejodierung von Jodtyrosin in der Schilddrüse und/oder der Peripherie müssen hier

genannt werden. Es resultiert ein Jod- und Hormonverlust. Die gleichen Folgen hat eine erhöhte renale Jodidclearance (Jodidverlust).

In jüngster Zeit werden außerdem *immunologische Ursachen* diskutiert. Es gibt Hinweise auf die Existenz wachstumsstimulierender Schilddrüsenautoantikörper (TGI), die am TSH-Rezeptor des Thyreozyten oder an spezielle Rezeptorproteine binden und das Schilddrüsenwachstum, nicht aber die cAMP-Synthese (und damit die Hormonsynthese), stimulieren. Dieser nach dem Prinzip der bereits bekannten, thyreoideastimulierenden Autoantikörper bei Morbus Basedow wirksame Pathomechanismus (vgl. S. 4.33) soll etwa 10% der sporadischen Strumapatienten betreffen. Es könnte ein T-Helfer-/T-Suppressor-Zelldefekt vorliegen, der den Verlust der Kontrolle über Autoantikörper produzierende B-Zellen bedingt.

Klinik

In den weitaus meisten Fällen verursachen euthyreote Strumen keinerlei Beschwerden, sondern ihre Diagnose resultiert meist zufällig aus der klinischen Untersuchung. Die Wahrscheinlichkeit subjektiver Symptome steigt mit der Größe der Struma. Hierbei ist es unerheblich, ob die Vergrößerung diffus oder nodös ist. Für epidemiologische Gesichtspunkte wird eine Einteilung nach der Größe von der WHO empfohlen:

- *Struma Grad 0*: Keine sicht- oder tastbare Vergrößerung (aber sonographische oder szintigraphische Vergrößerung möglich).
- *Struma Grad I*: Bei normaler Kopfhaltung nur tastbare Schilddrüsenvergrößerung.
Grad Ia: uninodale, tastbare Veränderung der Schilddrüse.
Grad Ib: tastbare Struma, die jedoch bei Reklination des Kopfes sichtbar wird.
- *Struma Grad II*: Bei normaler Haltung des Kopfes sichtbare Struma.
- *Struma Grad III*: Sehr große, aus größerer Entfernung sichtbare Struma (oft mit Zeichen der oberen Einflußstauung).

Diese epidemiologische Einteilung ist für die Beschreibung des Einzelfalles zu ungenau. Die Objektivierung des Lokalbefundes ist unerlässlich. Patienten kommen meist in die Sprechstunde aufgrund von Lokalsymptomen (s. unten) oder aufgrund von kosmetischen Problemen (namentlich jüngere Frauen).

Symptomatologie

Oft wird lediglich ein *Globusgefühl* von den Patienten angegeben. Je nach Größe oder Lokalisation treten jedoch mehr oder weniger stark beeinträchtigende Lokalsymptome hinzu: *Schluckstörungen* sind ein erster Hinweis auf die Behinderung der Ösophaguspassage. Bestehen diese nicht nur bei Aufnahme

fester, sondern auch schon bei Aufnahme flüssiger Nahrung, so sind gravierendere Passagebehinderungen zu vermuten. Durch lokale Verdrängung kann es ferner zu Trachealverlagerung, Trachealkompression oder auch zur Tracheomalazie kommen. Möglicher klinischer Hinweis ist ein *inspiratorischer Stridor*. Außerdem kann eine *Belastungs- oder Ruhedyspnoe* resultieren. Diese Symptome können jedoch auch in seltenen Fällen Ausdruck von Spätfolgen einer chronischen Rechtsherzbelastung (Cor pulmonale) im Gefolge großer, meist retrosternaler Strumen sein. Hier sind dann auch alle Zeichen der *chronischen Rechtsherzinsuffizienz* zu finden. Rekurrenzläsion mit *Heiserkeit* und Läsion im Bereich des Halssympathikus mit *Hornerschem Symptomenkomplex* in der Folge lokaler Kompression sind in jedem Falle malignomsuspekt. Auch Verlagerung und Kompression der Halsgefäße bedingen unter Umständen klinische Symptome: obere Einflüßstauung, gelegentlich mit oberen Ösophagusvarizen (down hill). Dystope Strumen – ohnehin selten – sind fast nie von klinischen Symptomen begleitet.

Befunde

Laborbefunde: Eine Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion besteht definitionsgemäß nicht. Es ist daher der Ausschluß – selten der Nachweis – einer Schilddrüsenfunktionsstörung notwendig. Der Ausschluß wird erforderlich für den Fall, daß Symptomatologie und Befund eine Funktionsstörung möglich, aber eher unwahrscheinlich erscheinen lassen. Dies ist bei fast allen Strumen mit Euthyreose der Fall. Man benötigt hier einen im Normbereich liegenden basalen TSH-Spiegel (vgl. Tab. 4.10). Der Nachweis ist zu fordern, wenn eine Schilddrüsenfunktionsstörung aus den gleichen Gründen mindestens wahrscheinlich ist. Nur zu diesem Nachweis ist die Bestimmung von Parametern für das freie Schilddrüsenhormon im Serum notwendig (vgl. S. 4.35). Es finden sich bei Struma mit Euthyreose gehäuft grenzwertig niedrige T_4 -Serumspiegel in Kombination mit hochnormalen T_3 -Serumwerten. Die Schilddrüsenautoantikörper sind fast immer unauffällig. Der Serum-Thyreoglobulinspiegel ist leicht erhöht. Diese Erhöhung korreliert direkt zur Strumagröße und ist umgekehrt proportional zum intrathyreoidalen Jodgehalt und zur Jodausscheidung.

Jodisationsstörungen sind durch den positiven Depletionstest (mit $KClO_4$) zu beweisen (vgl. Tab. 4.25). Die Diagnose einer fehlenden Koppelung von Mono- oder Dijodtyrosinen zu T_3 oder T_4 ist nur per exclusionem möglich. Das Unvermögen, Jodtyrosine in der Schilddrüse oder in der Peripherie zu dejodieren und damit Jod zurückzugewinnen, ist durch den chromatographischen Nachweis der nichtdejodierten Substanzen im Urin zu beweisen.

Bei Struma oder bei entsprechenden Symptomen (s. oben) ist die objektive Befunddokumentation durch die *Sonographie* der Schilddrüse notwendig (Abb. 4.6a u. b), denn nur etwa die Hälfte der sonovolumetrisch objektivierbaren Strumen lassen

sich auch ertasten. Hierdurch ist ferner eine sichere Aussage zur Größe des Organs (Ausnahme: größere, retrosternale Strumen) möglich. Der rechte Schilddrüsenlappen ist bei Strumapatienten signifikant größer als der kontralaterale Lappen. Die obere Grenze des Referenzbereiches für Frauen liegt bei einem Gesamtvolumen von 18 ml, diejenige für Männer bei 25 ml. Die sonographische Volumetrie ist unverzichtbar in der objektiven Verlaufsbeurteilung und Therapiebewertung. Außerdem kann die Morphologie und Echogenität der Schilddrüse beurteilt werden. Die Struma bei Euthyreose imponiert entweder diffus oder uni- bzw. multinodulär. Mit zunehmendem Kropfalter treten in Endemiegebieten degenerative Veränderungen auf; vor allem sind dies Zysten, Verkalkungen und noduläre Veränderungen.

Die *Szintigraphie* der Schilddrüse dokumentiert die Gestalt des funktionstüchtigen Schilddrüsenorgans (Indikation s. S. 4.27). Sie wird heute fast ausschließlich mit ^{99m}Tc durchgeführt. Für den Fall einer sonographisch nicht exakt zu volumetrierenden, retrosternalen Struma liefert die Szintigraphie eine orientierende Aussage zur Größe des Organs.

Radiologische Befunde zeigen oft zufällig das Vorliegen retrosternaler Strumen. Ein Lungenemphysem, ein konsekutives Cor pulmonale und/oder eine Trachealverlagerung oder -kompression lassen sich in der Röntgenaufnahme des Thorax erkennen. Zielaufnahmen der Trachea, Trachealtomogramme

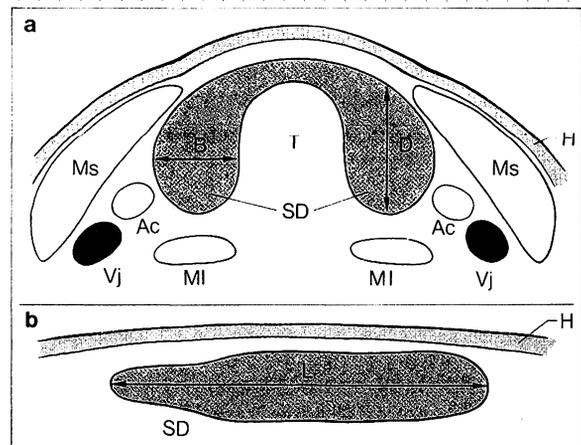


Abb. 4.6a u. b Schematische Darstellung der Organe des vorderen Halsbereiches in der Sonographie mit Diametern zur Schilddrüsenvolumetrie. **a** Querschnitt, **b** Längsschnitt

- Ac = A. carotis
- B = Breite
- D = Dicke
- H = Haut
- L = Länge
- Ms = M. sternocleidomastoideus
- MI = M. longus colli
- SD = Schilddrüse
- T = Trachea
- Vj = V. jugularis
- SD = Volumen je Lappen in ml = Breite × Dicke × Länge (mm) × Korrekturfaktor (0,479)

oder ein Saug- und Preßversuch lassen jedoch eine sicherere Aussage zur Trachealbeeinträchtigung bzw. zur Tracheomalazie zu. Letztere gilt als gesichert, wenn eine Lumenschwankung der Trachea von mehr als 50% bei Röntgenaufnahmen während Saugens und Pressens dokumentiert werden kann. Ein Breischluck des Ösophagus zeigt zum einen eine Passagebeeinträchtigung und zum anderen obere Ösophagusvarizen durch venöse Abflußbehinderung („Downhill-Varizen“). Retrotracheale Strumaanteile sind in dieser Untersuchung zu vermuten, wenn der Trachea-Ösophagus-Abstand mehr als 5 mm beträgt. Die Computertomographie der Zervikalregion und des Thorax (ohne Kontrastmittel) ist manchmal unerlässlich zur exakten Beurteilung von Lage, Lageanomalien, Größe, Form und Struktur retrosternaler Strumen, insbesondere vor operativer Intervention.

Ergänzende Befunde stellen die laryngoskopische Beurteilung der Stimmbandfunktion (forensisch zu fordern vor Operation) und die Ganzkörperplethysmographie dar, die eine Ventilationsbehinderung durch Struma objektivieren kann. Bei jeder Form der trachealen Beeinträchtigung sollte diese Untersuchung durchgeführt werden, da keine Korrelation zwischen röntgenologischem Ausmaß der Trachealbeeinträchtigung und konsekutiver Funktionsbehinderung besteht.

Verlauf und Prognose

Bereits im Kindesalter kann eine Jodmangelstruma entstehen (s. oben). Auf die häufige Manifestation dieser endokrinologischen Erkrankung während Phasen „endokriner Labilität“ wurde ebenfalls schon eingegangen. Mit zunehmendem Lebensalter häufen sich degenerative Veränderungen innerhalb einer Jodmangelstruma. Die Größe hat dagegen ihren Gipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr und nimmt im höheren Lebensalter meist nicht mehr zu, möglicherweise auch sogar geringfügig ab. Hier ist wahrscheinlich eine „physiologische Altershypotrophie“ verantwortlich. Drastisch steigt die Autonomieprävalenz mit dem Lebensalter und der Zunahme nodulärer Veränderungen (S. 4.41). Der Verlauf ist vom Zeitpunkt der therapeutischen Intervention, von der Morphologie des Organs sowie vom Kropfalter entscheidend abhängig.

Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose „Struma bei Euthyreose“ ist eine Ausschlußdiagnose (Tab. 4.10). Der Ausschluß einer Schilddrüsenfunktionsstörung durch einen in der Norm liegenden, basalen TSH-Wert ist in allen Fällen zu fordern. Wenn in seltenen Fällen eine Funktionsstörung klinisch wahrscheinlich ist, so ist ihr Nachweis notwendig (Tab. 4.11).

Die *Indikation zur Schilddrüsenultraschalluntersuchung* (S. 4.25) besteht immer. Ergänzend dienen zur Dokumentation auch die Szintigraphie, radiologische Verfahren und ergänzende Befunde (S. 4.25f).

Tabelle 4.10 Ausschlußdiagnostik bei Struma mit Euthyreose¹ (nach Scriba u. Mitarb.)

Ausschluß von	Rationelles Programm durch
Hypothyreose	basales TSH
Hyperthyreose	TRH-Test ²
autonomes Adenom multifokale/ disseminierte Autonomie	Szintigraphie Standardsuppressionsszintigraphie
chronische Thyreoiditis	Schilddrüsenautoantikörper ³
akute/subakute Thyreoiditis	Klinik, laborchemische Entzündungszeichen ³
nodöse Veränderungen einschl. Struma maligna	Sonographie, Szintigraphie Punktionszytologie Feinnadelbiopsie, Aspirationszytologie diagnostische Operation

¹ Nicht immer alles, oft mehr notwendig

² Mit „supersensitiver“ Messung des basalen TSH-Wertes ist meist die gleiche Aussage möglich

³ Sonographie mit Aspirationszytologie nur bei Verdacht

Dies kommt vor allem für höhergradige und/oder retrosternale Strumen in Betracht. Die Morphologie und die klinischen Symptome bestimmen das Ausmaß der notwendigen Ausschlußdiagnostik: Noduläre Strumen verlangen unter anderem den Ausschluß einer Schilddrüsenautonomie und einer Struma maligna (Tab. 4.10). Bei Rezidivstrumen oder klinischen Hinweisen wie Heiserkeit, kurzer Strumaanamnese, rasch progredientem Strumawachstum oder anderen malignomsuspekten Befunden (vgl. S. 4.62) ist über die sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion hinaus unter Umständen die diagnostische Operationsindikation gegeben. Der Nachweis einer subakuten oder chronischen Thyreoiditis gelingt in der Regel durch die Punktionszytologie und/oder die Autoantikörperkonstellation, die auch andere Immunthyreopathien in Zusammenhang mit Klinik und sonographischem Bild diagnostizieren läßt (zu den Laborbefunden vgl. S. 4.25).

Die *Indikation zur Feinnadelpunktion* (sonographisch gesteuert) – und damit zur punktionszytologischen Abklärung – besteht bei

1. *uninodalen Schilddrüsenveränderungen* wie Zysten oder anderen sonographisch nodulären Strukturen (absolute Indikation);
2. *multinodösen Strumen*,
 - wenn klinische (rasches, schmerzloses Wachstum) oder sonographische (differente Echogenität) Auffälligkeiten in einzelnen Strumaanteilen bestehen (absolute Indikation),
 - wenn einzelne, szintigraphisch nicht speichernde (auch zystische) Areale vorliegen (absolute Indikation),
 - wenn mehr als ein szintigraphisch nicht speicherndes Areal vorliegt (Mehrfachpunktion mit

Tabelle 4.11 Ausschluß und Nachweis von Schilddrüsenfunktionsstörungen

	Anamnese Untersuchung	TT ₄	TT ₃	freies Schilddrüsen- hormon ¹	TSH	TRH-Test ²
Nachweis Euthyreose	I	0	0	0	II	III
Ausschluß Hyperthyreose	I	0	0	0	I	III
Nachweis Hyperthyreose	I	I	I	I	II	III
Ausschluß primäre Hypothyreose	I	0	0	0	I	III
Nachweis primäre Hypothyreose	I	I	0	I	II	III

¹ T₄/TBG-Quotient oder fT₄

² Die „supersensitive“ Bestimmung des TSH ersetzt weitgehend den TRH-Test

I = unbedingt erforderlich,

II = in zweiter Linie erforderlich,

III = diagnostische Ausweitung,

0 = nicht erforderlich

relativer Indikation wegen geringerer Trefferwahrscheinlichkeit);

3. *anders begründetem Malignomverdacht* (absolute Indikation);

4. *klinischem oder laborchemischen Verdacht* auf subakute oder chronische Thyreoiditis (S. 4.57 und 4.59).

Ein unauffälliger, punktionszytologischer Befund schließt eine maligne Schilddrüsenerkrankung nie mit 100%iger Sicherheit aus. Ein unklarer Zytologiefund bedarf der histologischen Klärung (diagnostische Operationsindikation). Ein maligner Befund wird einer adäquaten Therapie zugeführt (S. 4.65).

Die *Indikation zur Szintigraphie* besteht bei

1. *sonographisch oder palpatorisch uni- oder multinodulären Schilddrüsenveränderungen*, die nicht ausschließlich zystisch sind (vgl. S. 4.41);
2. *anders begründetem Autonomieverdacht*, z. B. vor Jodidtherapie; hier ist oft erst eine quantitative Szintigraphie nach Standardsuppression diagnostisch beweisend (vgl. S. 4.42);
3. *geplanter Radiojodtherapie* (S. 4.28);
4. *geplanter operativer Therapie* (S. 4.29), *wenn eine ausreichende sonographische Beurteilung nicht möglich ist*;
5. *notwendiger Kontrastmittelgabe* zum vorherigen Autonomieausschluß (nicht in jedem Falle zwingend, zuverlässig aber nur mit quantitativer Szintigraphie nach Standardsuppression möglich; vgl. Tab. 4.21);
6. *Malignomverdacht*.

Die *Indikation zur diagnostischen Operation* besteht bei anders nicht auszuräumendem Malignomverdacht (S. 4.29).

In Anbetracht der enormen Häufigkeit der Jodmangelstruma in der Bundesrepublik Deutschland muß der diagnostische Aufwand rationell begrenzt werden (Tab. 4.10). Bei der Ausschlußdiagnose „Struma mit Euthyreose“ kann z. B. bei der Behandlung junger Menschen eine gewisse diagnostische Restunsicherheit akzeptiert werden, wenn die Verlaufsbeobachtung – gegebenenfalls unter Therapie – sichergestellt ist.

Therapie

Die Indikation zur Therapie und die Wahl der Therapie ist ganz entscheidend abhängig vom Alter des Patienten, von der Dauer der Kropfanamnese (Kropfalter) und vom Lokalbefund. Von großer Wichtigkeit ist auch die subjektive Beschwerdesymptomatik. Die Chancen einer Verkleinerungstherapie sind ebenso zu berücksichtigen wie die Notwendigkeit einer Wachstumsprophylaxe. Diese multiplen Determinanten therapeutischer Intervention machen es erforderlich, daß jeweils ein dem Einzelfall gerecht werdendes Therapiekonzept entworfen wird. Dies schließt in jedem Fall eine regelmäßige, mindestens klinische und sonographische, fast immer jedoch auch laborchemische Nachkontrolle ein. Voraussetzung ist selbstverständlich eine den obigen Ausschlußkriterien genügende Diagnostik (s. oben).

Eine Therapieindikation besteht bei:

1. *subjektiv oder objektiv nicht tolerierbaren Lokalsymptomen* wie Globusgefühl, Schluckstörungen, kosmetischen Problemen, Einflußstauung, funktioneller Ventilationsbehinderung, Behinderung der Ösophaguspassage oder bei konsekutiven, kardialen Komplikationen (absolute Indikation);

2. einem sonographisch bestimmten Schilddrüsen-volumen von mehr als 18 ml für Frauen und von mehr als 25 ml bei Männern (relative Indikation).

Grundsätzlich stehen 3 Therapieverfahren zur Verfügung: medikamentös-konservative Therapie, Radiojodtherapie und operative Therapie.

Medikamentöse Therapie

Ältere Berichte über die Wirkung von getrockneten Schilddrüsenpräparaten sind überzeugend; möglich ist, daß ein Teil des Effektes auf dem Jodgehalt der Präparate beruht. Es folgten etwa 2 Jahrzehnte, in denen überwiegend mit synthetischem Schilddrüsenhormon behandelt wurde mit anschließender Rezidivprophylaxe. Der Verkleinerungseffekt dieser medikamentösen Therapie ist um so besser, je weniger regressiv (knotig) die Schilddrüse verändert ist und je kürzer die Kropfanamnese besteht (d. h. meist je jünger der Patient). Der Erfolg läßt sich in der Regel nach maximal einem Jahr abschätzen. Um mehr als im Mittel 30–35% des Volumens lassen sich (unabhängig vom Alter des Patienten) Strumen nicht mehr verkleinern. Eine medikamentöse Behandlung lang-jährig bestehender, großer und knotiger Strumen ist sinnlos und gefährlich im Alter. Der Erfolg jeder sich anschließenden Rezidivprophylaxe (s. unten) muß zuerst in 3- bis 6monatigen, später in Jahresabständen am besten sonographisch kontrolliert werden.

Die *Behandlung mit Schilddrüsenhormon* bei Struma mit Euthyreose für mehr als 1 Jahr ist heute nur in Ausnahmefällen indiziert. Nur wenige Fälle mit Strumaprogredienz unter der mit Jodid durchgeführten Wachstumsprophylaxe bedürfen noch einer Schilddrüsenhormontherapie auf lange Sicht. Diese Fälle sind möglicherweise den immunogenen, den dyshormonogenetisch bedingten oder anderen nicht-jodmangelbedingten Strumen zuzurechnen (S. 4.24). Gerade im höheren Lebensalter entbehrt die Langzeittherapie meist einer begründeten Indikation, hier ist vielmehr oft mit der Induktion iatrogen – meist kardiologischer – Komplikationen zu rechnen. Keine Therapie ist hier oft vorzuziehen. Unter Schilddrüsenhormontherapie fällt der intrathyreoidale Jodgehalt von im Mittel 300 µg/g Schilddrüsen-gewebe auf ca. 250 µg/g ab. Da dieser intrathyreoidale Jodgehalt der die Strumagenese entscheidend bedingende, pathomechanische Faktor ist, ist es nachvollziehbar, daß es nach Aussetzen dieser Monotherapie rasch (ca. in 3 Monaten) zu einem Strumarezidiv kommt. Die Dosen einer T₄-Monotherapie sind am Verlauf des basalen TSH-Spiegels – bzw. am TRH-Testbefund – einerseits und am sonographisch bestimmten Strumavolumen andererseits zu orientieren. In der Verkleinerungsphase ist diejenige Schilddrüsenhormondosis zu wählen, die gerade noch eine nicht erfolgende TSH-Antwort im TRH-Test bedingt (Suppressionsdosis). Dies ist in der Regel eine Dosis zwischen 75 und 150 µg T₄ pro Tag, selten mehr. Zur Rezidivprophylaxe – spätestens

nach einem Jahr Therapie – sollte eine Jodidgabe (s. unten) durchgeführt werden oder aber auf diejenige Dosis T₄ reduziert werden, unter der es nicht wieder zu einer sonovolumetrischen Strumazunahme kommt. Eine Kombinationstherapie von T₄ und T₃ bringt meist keine Vorteile.

Die *Jodidmonotherapie* ist heute das Mittel der ersten Wahl in der Behandlung diffuser, „juvener“ Jodmangelstrumen. Der Verkleinerungseffekt ist vergleichbar und hält länger an als bei Schilddrüsenhormonbehandlung. Auch hier folgt einer initialen Verkleinerungsphase eine Rezidivprophylaxe. Das Risiko einer Jodidbehandlung besteht dosisabhängig in der Induktion einer Hyperthyreose bei unerkannter Schilddrüsenautonomie. Die Autonomieprävalenz steigt mit der Zunahme nodulärer Veränderungen, dem Lebensalter und der Strumagröße in gleichem Maß, in dem die Erfolgchancen einer Jodidtherapie sinken. Knotenstrumen im mittleren Lebensalter sollten daher eher nicht, und Knotenstrumen im höheren Lebensalter nie jodidbehandelt werden; es ist ein Autonomieausschluß vor Therapie notwendig (s. Tab. 4.10 und S. 4.41) und mit der quantitativen Suppressionsszintigraphie möglich. Die Dosierung für jugendliche Erwachsene liegt bei 500 µg Jodid/die. Bei Kindern sind schon 100 µg pro Tag wirksam; die gleiche Dosis ist in der Rezidivprophylaxe des Erwachsenen ausreichend (alternativ Gabe von 1,5 mg Jodid als Einmaldosis pro Woche, wobei die Pharmakokinetik umstritten ist). Es fehlen derzeit noch kontrollierte Studien, welche die Formen der medikamentösen Therapie der Jodmangelstruma vergleichen. Noch unsicher sind die Aussagen über die medikamentöse Behandlung der nicht jodinduzierten sporadischen Struma.

Die Rezidivhäufigkeit ist nach einer *Kombinationsbehandlung* mit T₄ und Jodid deutlich geringer, da der intrathyreoidale Jodgehalt unter dieser Kombinationstherapie nicht in gleichem Ausmaß sinkt. Bei vergleichbarem Verkleinerungseffekt sind die dosisbestimmenden Befunde der TSH-Wert oder der TRH-Test und vor allem das sonographische Schilddrüsenvolumen im Therapieverlauf. Fixe Kombinationen sind ungünstig wegen der Notwendigkeit einer individuellen Thyroxindosierung. Konstante Gabe von mindestens 100 µg Jodid – besser 200 µg – pro Tag sind in Kombination mit 50–150 µg T₄ meist ausreichend. Das Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose besteht auch hier dosisabhängig in gleichem Ausmaß wie bei Jodidmonotherapie. Eine Rezidivprophylaxe wird anschließend nur mit Jodid in einer Dosis von mindestens 100 µg/d durchgeführt. Klinische und sonographische Verlaufskontrollen sind selbstverständlich.

Therapie mit Radiojod

Durch die Bestimmung eines Jodidclearance-Äquivalentes (Ermittlung des Technetium-uptakes ‚TcTU‘ mittels quantitativer Szintigraphie) läßt sich die erforderliche Dosis einer Radiojodbehandlung ermitteln. Bei fehlender Jodraffung, z. B. nach Kon-

trastmittelgabe oder bei multizystischen Strumen, ist keine Verkleinerung zu erwarten. In der Regel ist jedoch durch Applikation der errechneten Dosis an ^{131}I mit einer Verkleinerung um ca. 30% des Ausgangsvolumens zu rechnen. Wiederholungsbehandlungen können notwendig werden. Auch nicht-autonome Knotenstrumen sind so zu behandeln. Systemische Nebenwirkungen sind nicht bekannt, insbesondere fehlen Hinweise auf eine Malignominduktion. Das Risiko einer konsekutiven Hypothyreose steigt mit dem Abstand zum Behandlungszeitpunkt und ist langfristig höchstens mit 20% anzusetzen, spielt aber im Hinblick auf das mittlere Lebensalter der so behandelten Patienten von ca. 65 Jahren eine geringere Rolle.

Prinzipielle Gründe der Strahlenhygiene sowie bessere Erfolge einer medikamentösen Therapie bedingen die Empfehlung, eine Radiojodtherapie bei Kindern oder Frauen im gebärfähigen Alter vor Abschluß der Familienplanung nicht durchzuführen. Begründete Einwände gegen Ausnahmeindikationen lassen sich kaum vorbringen. Eine Radiojodtherapie sollte allerdings auch nicht durchgeführt werden bei Malignomverdacht, bei ungenügender Jodraffung der Schilddrüse oder bei höhergradigen Lokalkomplikationen, die einen schnellen Therapieerfolg notwendig machen. Zur medikamentösen Rezidivprophylaxe werden in der Regel Jodidtabletten (s. oben) gegeben wenn abzusehen ist, daß eine erneute Radionuklidapplikation nicht mehr notwendig wird. Sonographisch dokumentiertes Strumawachstum unter dieser Medikation oder eine nuklid bedingte Schilddrüsenunterfunktion stellen eine Indikation zur T_4 -Behandlung dar. Bezüglich Schwangerschaft und Radiojoddiagnostik und -therapie vgl. S. 4.46.

Die Indikationen zur Radiojodtherapie einer Struma bei Euthyreose sind:

1. Operationsindikation bei *internistisch nicht vertretbarem Operationsrisiko* oder fehlender Einwilligung des Patienten zur Operation,
2. *Rezidivstruma* nach Operation (ohne Malignomverdacht),
3. *fehlende Compliance zur medikamentösen Therapie*,
4. *schlechte Erfolgsaussichten* einer medikamentösen Behandlung oder erfolglose medikamentöse Therapie bei fehlender Operationsindikation.

Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, daß ein Verkleinerungseffekt erst nach ca. 3 Monaten, selten auch erst nach einem Jahr, zu erwarten ist. In der Bundesrepublik geltende Strahlenschutzvorschriften machen im Gegensatz zu den USA immer noch die stationäre Aufnahme und die weitgehende Isolierung des Patienten in der Nachbehandlungszeit über 4–14 Tage – in Abhängigkeit von der Menge applizierter Radioaktivität – notwendig.

Operative Therapie

Die Indikation zur Operation bei Struma mit Euthyreose ist gegeben bei:

1. höhergradigen oder bedrohlichen *Lokalkomplikationen*, die einen Therapieerfolg baldmöglichst notwendig machen (mechanische Indikation),
2. anders nicht auszuräumendem *Malignomverdacht* (diagnostische Indikation),
3. in seltenen Fällen auch aufgrund *kosmetischer Probleme* (kosmetische Indikation),
4. höhergradigen Strumen mit *Therapieresistenz* unter medikamentösen Maßnahmen.

In der Regel wird eine beidseits subtotale Strumaresektion durchgeführt, die 8–12 g Schilddrüsengewebe beläßt. Die Operation ist nicht ohne Risiko: die prozentualen Angaben zum permanenten Hypoparathyreoidismus schwanken zwischen 0 und ca. 5%. Die Zahlen für eine permanente Rekurrensparese schwanken in gleichen Größenordnungen. Aus forensischen Gründen ist daher eine einwandfreie Rekurrensfunktion präoperativ zu dokumentieren. Die Letalität liegt zwischen 0 und 5%. Die differierten Werte dürften auf die unterschiedlichen Erfahrungen der einzelnen Zentren zurückzuführen sein. Die Raten postoperativer Hypothyreosen sind einer Radiojodbehandlung vergleichbar (langfristig höchstens 20%). Außerdem steigt das Operationsrisiko direkt proportional zur Strumagröße und -beschaffenheit und selbstverständlich in Abhängigkeit von der übrigen Risikokonstellation. Rezidivoperationen haben ebenfalls ein erhöhtes Operationsrisiko. Die Vorteile einer Operation liegen in einem raschen und initial überzeugenden Therapieerfolg.

Die Nachsorge sollte zur Dokumentation des postoperativen Ausgangsbefundes eine erste Sonographiekontrolle nach 6–8 Wochen beinhalten. Dies ist von zentraler Bedeutung bei der weiteren Verlaufs- und Rezidivbeurteilung. Die medikamentöse Rezidivprophylaxe entspricht derjenigen nach Radiojodbehandlung (s. oben), wengleich Erhebungen zur Wirksamkeit einer Jodidtherapie derzeit noch fehlen. Passagere (im Gefolge einer perioperativen Schwellung und Funktionsbeeinträchtigung auftretende) Hypothyreosen kommen vor. Ein steigender TSH-Wert stellt also nicht immer eine Indikation zur Behandlung mit T_4 dar. Eine Verlaufsbeobachtung der thyreoidalen Funktion über maximal 6 Monate ist unter Jodidmedikation zu vertreten. Permanent erhöhte TSH-Werte erfordern allerdings die lebenslange Thyroxinbehandlung.

Prophylaxe

Die *Jodierung allen Speisesalzes* hat z. B. in der Schweiz und in Österreich das Krankheitsbild des endemischen Kretinismus verschwinden lassen. Von dieser Maßnahme profitieren Kinder und jüngere Erwachsene ganz entscheidend (vgl. S. 4.22, 4.50), wobei Männer und Frauen im mittleren und höheren Lebensalter keine wesentlichen Vorteile, sondern in

seltene Fällen vermeindliche Nachteile durch die Jodinduktion autonomer Hyperthyreosen erleiden (unter 1‰). Die seltenen, auf diese Weise induzierten Hyperthyreosen ermöglichen es jedoch auch, diese Patienten der sowieso notwendigen, effektiven Therapie (S. 4.42) zuzuführen. Im Vergleich mit dem langfristig zu erwartenden positiven und präventiven Effekt auf die Volksgesundheit und nicht zuletzt den damit verbundenen Kostensenkungseffekt wird dieses Risiko für vertretbar gehalten.

Da eine generelle Jodierung des Speisesalzes in der Bundesrepublik bisher noch nicht erfolgt ist, sind die Zielgruppen der Vorbeugung vor allem Kinder, Jugendliche und schwangere Frauen (vgl. S. 4.22).

Die Verwendung jodierten Speisesalzes bedingt zur Zeit im Mittel eine Erhöhung der täglichen Jodzufuhr um ca. 20 µg. Dies ist angesichts des Bedarfes (vgl. S. 4.23) vor allem für die genannten Risikogruppen nicht ausreichend präventiv wirksam. Für diese ist eine *Gabe von Jodidtabletten* zu fordern. In der Pubertät und Präpubertät sowie in der Gravidität und der Stillzeit empfehlen wir die Einnahme von 100 bzw. 200 µg Jodid pro Tag. Man wird abwarten müssen, was die 1989 erfolgte Zulassung von jodiertem Speisesalz für die Gemeinschaftsverpflegung und die gewerbliche Herstellung von Nahrungsmitteln in der Bundesrepublik bewirken wird.

Hyperthyreosen

Überfunktionszustände der Schilddrüse haben die vielfältigsten Ursachen. Der Grund für die Zusammenfassung unter der gemeinsamen Überschrift liegt in der – mit Ausnahme der endokrinen Orbitopathie – ähnlichen klinischen Manifestation der verschiedenen Grunderkrankungen. Verfeinerte Diagnostik, die erhöhte Sensibilität des untersuchenden Arztes bezüglich hyperthyreoter Leitsymptome und der heute unter Umständen frühere Gang des Patienten in die Sprechstunde sind wahrscheinlich ursächlich für einen „Symptomenwandel“ dieses Krankheitsbildes in den letzten Jahren (S. 4.31).

Definition

Unter dem Begriff *Hyperthyreose* werden durch vermehrte, endogene Schilddrüsenhormonproduktion hervorgerufene Krankheitserscheinungen ohne einheitliche Ursache subsummiert. Die oft synonym gebrauchte Bezeichnung *Thyreotoxikose* schließt im Gegensatz hierzu auch exogene Ursachen eines Schilddrüsenhormonüberangebotes ein.

Eine *Grenzwerthyperthyreose* (oder „latente Hyperthyreose“) beschreibt eine Laborkonstellation von supprimiertem, „supersensitiv“ bestimmtem TSH-Wert im Serum oder negativem TRH-Test (S. 4.35) bei peripher normalen Serumspiegeln der Schilddrüsenhormone. Weder bei Hyperthyreose noch bei Grenzwerthyperthyreose besteht eine strenge Korrelation zwischen Laborkonstellation und klinischer Manifestation.

Klinik

Rückschlüsse auf die einer Hyperthyreose zugrundeliegende Schilddrüsenenerkrankung sind aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes prinzipiell nicht möglich. Auszunehmen ist hier die sog. endokrine Orbitopathie (S. 4.47), die sich nur in der Folge immunogener Grunderkrankungen – fast ausschließlich vom Basedow-Typ (S. 4.32) – manifestiert.

Anamnese

Der Zeitpunkt des Beginns der im folgenden Abschnitt geschilderten Symptome läßt sich nicht immer zuverlässig ermitteln. Geschildert wird oft eine langsam zunehmende, selten eine schlagartig einsetzende Symptomatik, die nicht immer auch vom Patienten selbst wahrgenommen wird. Virusinfekte können vorausgehen. Bezugspersonen des sozialen Umfeldes (Familie usw.) können vor allem bezüglich Veränderungen der Persönlichkeit verlässlichere Angaben machen. Lokalsymptome und insbesondere ihre individuelle Bewertung sollten vom Patienten erfragt werden. Wichtig ist außerdem, ob vergleichbare Symptome in früherer Zeit schon einmal infolge einer erkannten oder unerkannten Hyperthyreose vorhanden waren (rezidivierende Verlaufsform). Bei Vorhandensein von Augensymptomen (S. 4.48) ist das Auftreten von Doppelbildern Hinweis auf eine höhergradige endokrine Orbitopathie. Therapiekonsequenzen ergeben sich bei geringergradigen Augensymptomen gegebenenfalls aus der subjektiven Beeinträchtigung.

Die Induktion einer Hyperthyreose durch Applikation jodhaltiger Pharmaka hat eine überragende Bedeutung. Die Latenz bis zu ihrem Auftreten beträgt wenige Tage bis 3 Monate und ist auch von der Art und dem Jodgehalt des Pharmakons (Tab. 4.19) abhängig. Zirka 25% aller Überfunktionszustände in der Bundesrepublik Deutschland sollen jodinduziert sein (Angaben bis zu 60% werden gemacht). Die in der Tab. 4.19 genannten Quellen einer Jodkontamination müssen anamnestisch abgefragt werden. Lipophile Kontrastmittel sind wegen des Depoteffektes im körpereigenen Fettgewebe mit einem deutlich höheren Risiko behaftet.

Eine familiäre Belastung kommt bei immunogenen Hyperthyreosen vor (vgl. S. 4.33).

Symptomatologie und spezielle Untersuchungsbefunde

Die *Leitsymptome* der Hyperthyreose sind kardiale Beschwerden wie Tachykardien, tachykarde Rhythmusstörungen usw., Gewichtsverlust, Schwitzen sowie Unruhe und Erregungszustände. Die Häufigkeit der subjektiv angegebenen Symptome hat sich im Vergleich zu früheren Angaben etwas gewandelt: nach wie vor dominieren kardiale Beschwerden, Durchfälle z. B. werden jedoch heute nur noch selten angegeben, eine Änderung der Stuhlfrequenz besteht in knapp einem Viertel der Fälle (Abb. 4.7). Punkteschemata als diagnostische Hilfe haben sich nicht bewährt und sind aufgrund der modernen, laborchemischen Funktionsdiagnostik überflüssig (S. 4.35). Außerdem bleibt eine rein klinische Diagnose aufgrund der zahlreichen oligo- und monosymptomatischen Fälle sowie wegen der zahlreichen diagnostischen Fallen (s. unten) höchst unsicher. Patienten mit sog. „latenter Hyperthyreose“ zeigen eine der manifesten Hyperthyreose in allen Erscheinungsformen vergleichbare Symptomatik, wenn gleich auch von geringerer Ausprägung.

Für die klassische Form des Krankheitsbildes typisch ist eine gesteigerte Motorik mit „ansteckender Unruhe“ und einer Rastlosigkeit, die der Patient selbst oft als belastend empfindet. Paradoxe Weise wird gleichzeitig häufig eine Antriebsminderung, Schwäche und Adynamie angegeben. Weitere *Allgemeinsymptome* sind Reizbarkeit, Affektinkontinenz, Schlafstörungen und Wärmeintoleranz. In wenigen aber typischen Fällen werden jedoch keinerlei Beschwerden trotz bestehender, unter Umständen schwerer Hyperthyreose angegeben (fehlende Krankheitseinsicht). Dies ist in höherem Lebensalter häufiger (S. 4.32).

Die catecholaminsensibilisierende Wirkung von Schilddrüsenhormon (gesteigerte Rezeptorzahl) erklärt die *kardiale Symptomatik*. Ruhetachykardien mit mehr als 100 Schlägen/min gelten als typisch. Nicht selten kommen neben diesen Sinustachykardien auch supraventrikuläre, tachykarde Rhythmusstörungen mit Extrasystolen oder noch häufiger Vorhofflimmern mit konsekutiver absoluter Arrhythmie vor. In 5–10% aller Patienten mit absoluter Tachyarrhythmie liegt mindestens eine Grenzwerthyperthyreose (s. oben) vor. Durch Vorerkrankung geschädigte Reizleitungssysteme (Koronararteriosklerose, Myokarditiden, Vitien usw.) sind entsprechend sensibler gegenüber der Wirkung von Schilddrüsenhormon. Außerdem steigt das Herzzeitvolumen und bedingt einen Schlagvolumenhochdruck mit erhöhter Blutdruckamplitude (pulsus celer et altus). Die gesteigerte periphere Durchblutung mit Hautrötung, Schwitzen und Überwärmung ist eine weitere Folge dieser Herzzeitvolumensteigerung. Charakteristisch für die immunogene Hyperthyreose ist das resultierende Shuntgeräusch („Schwirren“) über der Schilddrüse. Eine myokardiale Schädigung (Belastungsdyspnoe, andere Zeichen der Herzinsuffizienz) kann zum einen durch langdauernde hyperthyreote Kreislaufbelastung, zum anderen aber auch

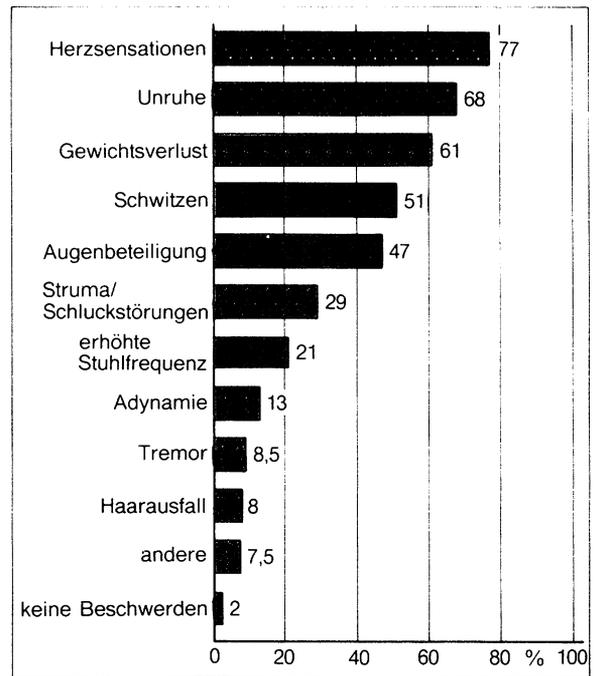


Abb. 4.7 Subjektiv angegebene Symptome bei unbehandelten, hyperthyreoten Patienten (n = 101) mit Immunthyreopathie vom Basedow-Typ

durch eine direkt toxische Schädigung des Myokards durch Schilddrüsenhormon (*thyreotoxische Kardiomyopathie*) bedingt sein. Vorwiegend bei immunogener Hyperthyreose findet sich gehäuft ein Mitralklappenprolaps.

Die generalisierte Steigerung des Stoffwechsels führt nicht selten zu einem *Katabolismus von Muskeln und Skelett*. Diese hyperthyreote Myopathie kann Ursache einer Muskelschwäche oder -atrophie, aber auch von schmerzhaftem Spannungsgefühl oder sogar periodischer Paralyse sein. Im Gegensatz zur Myasthenie betrifft diese Atrophie nicht die Augenmuskulatur, die Kaumuskulatur oder die Sprachmuskulatur. Prostigmin bessert die Symptomatik nicht. Der gesteigerte Knochenumbau bedingt die seltene Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des Serumcalciums. Eine Hyperkalziurie kann auftreten. Gelenkbeschwerden wie Epicondylitis ulnaris, Periarthritis humeroscapularis oder ähnliches sind relativ häufig. Die *Haut* hyperthyreoter Patienten ist meist warm, weich und feucht. Pigmentstörungen (Vitiligo u. a.) als Formen anderer, häufig assoziierter organspezifischer Autoimmunerkrankungen kommen bei immunogenen Hyperthyreosen vor. Das Haar ist typischerweise fein und weich. Haarausfall ist ein eher seltenes, aber klassisches Hautsymptom. Die endokrine Orbito- und Dermatopathie werden unten (S. 4.47) abgehandelt. Eine der Dermatopathie assoziierte seltene Sonderform der Haut- und Skelettveränderungen stellt die kolbige Auftreibung von Finger- und Zehenendgliedern – die sog. *Akropachy* – dar (Osteoarthropathia hyperthropicans).

Eine Änderung der Stuhlfrequenz und selten auch Durchfälle sind Folge einer gesteigerten Darmmotilität. Andere *gastrointestinale Symptome* sind geringgradige Anstiege der Serumtransaminasen bis hin zu seltenen, schweren Leberschädigungen. Abbau des Leberglykogens, Steatose und auch Nekrosen kommen vor. Da die Erhöhung des Herzzeitvolumens die Leber nicht in äquivalentem Ausmaß betrifft, ihr O₂-Bedarf durch Hypermetabolismus jedoch gesteigert ist, werden hypoxische Schäden diskutiert. Splenomegalie, Thymusvergrößerung und Lymphknotenschwellungen mit Leukozytose sind ebenfalls selten.

Die *Neurologie* der hyperthyreoten Patienten bietet eine auffällige und auch durch die Achillessehnenreflexzeit quantifizierbare Beschleunigung der Muskeleigenreflexe. Ein feinschlägiger Finger- oder seltener auch Körpertremor ist recht häufig vorhanden. Die Patienten können zur Dissimulation neigen, sind oft agitiert und hochgradig erregt. Psychotische und delirante Zustandsbilder sind Extremvarianten dieser Manifestationen und als Warnsymptome bezüglich einer thyreotoxischen Krise aufzufassen (S. 4.43). Unspezifische Befindlichkeitsstörungen, Antriebsminderung, Erregtheit, Depressivität und Empfindlichkeit sind die psychischen Manifestationen der Hyperthyreose. Es scheint gesichert, daß diese typischen psychischen Symptome auch in gleichem Maße bei Patienten mit sog. „latenter Hyperthyreose“, wenngleich in geringerer Ausprägung, vorhanden sind.

Immunogene Hyperthyreosen sind – wenn auch insgesamt selten – überzufällig häufig assoziiert mit anderen, organspezifischen Autoimmunerkrankungen wie z. B. Morbus Addison, Diabetes mellitus Typ I, Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn. Gemeinsame Grundlage dieser Erkrankungen ist eine genetische Disposition, die durch die MHC-Region (major histocompatibility complex) des Chromosoms 6 angezeigt wird. Das *Endokrinium* wird durch eine hyperthyreote Stoffwechsellage sekundär beeinflusst, so bedingt die diabetogene Wirkung von Schilddrüsenhormon eine Verschlechterung der Glucosetoleranz. Jede latent diabetische Stoffwechsellage kann sich zum manifesten Diabetes verschlechtern. Außerdem ist die Lipolyse gesteigert und der Cholesterinumsatz erhöht (demzufolge eine Erniedrigung des Serumcholesterins und auch der Gesamtlipide meßbar). Der Serumspiegel an freien Fettsäuren hingegen ist erhöht. Menstruationsstörungen und Verminderung von Libido und Potenz sind häufig und die Konzeptionswahrscheinlichkeit ist herabgesetzt. Nach Eintritt einer Schwangerschaft bessert sich jedoch unter anderem aufgrund des erhöhten Schilddrüsenhormonbedarfs in graviditate die hyperthyreote Stoffwechsellage (S. 4.46). Früh- und Fehlgeburten sowie kindliche Mißbildungen sind bei Schwangerschaften hyperthyreoter Mütter jedoch häufiger. Die Nebennierenrindentätigkeit wird stimuliert; eine absolute oder relative Nebenniereninsuffizienz bei Hyperthyreose ist also möglich.

Augensymptome (S. 4.48) sind ein Charakteristikum immunogener Schilddrüsenerkrankungen. Sie kommen fast ausschließlich bei der Immunthyreopathie vom Basedow-Typ vor. Es besteht keine strenge Korrelation zur Schilddrüsenfunktion.

Hyperthyreose im Alter

Bis zu 17% aller Hyperthyreosen treten nach dem 60. Lebensjahr auf. Mit einer wesentlich höheren Dunkelziffer ist zu rechnen. Sowohl klinisch als auch diagnostisch und differentialdiagnostisch bestehen bei dieser Patientengruppe einige Besonderheiten.

Immunogene Hyperthyreoseformen sind deutlich seltener. Die jodinduzierte Hyperthyreose ist hingegen ungleich häufiger. Dies hat seine Ursache in einer erheblich gesteigerten Rate unerkannter Autonomien in Strumaendemiegebieten bei älteren Menschen und in einer Zunahme diagnostischer Jodapplikation mit steigendem Lebensalter. Internistische – oft gravierende – Begleiterkrankungen erschweren die klinische Diagnose. Außerdem sind die klassischen klinischen Symptome oft abgeschwächt oder gar nicht vorhanden. Vielmehr stehen im Alter oft einzelne Organsymptome ganz im Vordergrund, die nicht primär an das Vorliegen einer Hyperthyreose denken lassen. Solche *oligo- oder monosymptomatischen Hyperthyreosen* manifestieren sich z. B. ausschließlich durch Gewichtsverlust oder absolute Tachyarrhythmie, Tremor, Herzinsuffizienz oder psychische Symptome, die alle zu Fehlinterpretationen verleiten. Nicht selten besteht lediglich eine ausgeprägte Antriebsminderung oder eine Depression (apathische Hyperthyreose), die irrtümlich als Involutionsdepression oder als Folge zerebraler Arteriosklerose gedeutet werden.

Bei großen, mechanisch wirksamen Strumen muß eine Operationsindikation gestellt werden. Andererseits ist die Operabilität nicht selten erheblich eingeschränkt. Die alternative Radiojodtherapie kommt nach Jodinduktion einer Hyperthyreose, wie sie ja in dieser Patientengruppe häufig ist, oft nicht unmittelbar in Betracht. Bei jodinduzierten Hyperthyreosen ist außerdem die Wirksamkeit einer notwendigen antithyreoidalen Medikation deutlich herabgesetzt.

Diese therapeutischen und klinischen Probleme bedingen ebenso wie das erhöhte Risiko einer unerkannten thyreotoxischen Krise (S. 4.43) eine erhebliche Gefährdung des älteren Menschen durch eine Hyperthyreose. Die Prävention durch strenge Indikationsstellung für diagnostische Jodapplikation und die gründliche vorangehende Schilddrüsendiagnostik mit eventuell vorbeugender Therapie (S. 4.37) sind daher besonders zu beachten.

Immunogene Hyperthyreosen

Frauen sind wie bei fast allen Schilddrüsenerkrankungen häufiger betroffen (Verhältnis Frauen zu Männern 4–5:1). Dies hat möglicherweise seinen

Tabelle 4.12 Schilddrüsenhormone im Serum

	Thyroxin (T ₄)	Trijodthyronin (T ₃)
Proteinbindung	99,96%	99,70%
Gesamthormon im Serum	5,0–13,0 µg/dl (64–168 nmol/l)	0,06–0,2 µg/dl (0,9–3,1 nmol/l)
freies Hormon im Serum	1,0–2,5 ng/dl (12–25 pmol/l)	0,3–0,6 ng/dl (5,4–13,3 pmol/l)
Halbwertszeit	190 Stunden	19 Stunden

Grund in der pathomechanischen Bedeutung von nicht der MHC-Region zuzuordnenden B-Zell-Genen, die auf dem X-Chromosom lokalisiert sind. Verlässliche Zahlen über die Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung fehlen. Gemeinsam ist diesen Schilddrüsenerkrankungen eine Auslösung durch Autoimmunphänomene. Eine endokrine Orbitopathie (S. 4.47) kann fakultativ manifest sein.

Ätiologie und Pathophysiologie

Schilddrüsenhormon ist im Serum an thyroxinbindendes Globulin (TBG), Albumin oder Präalbumin (TBPA) gebunden (Tab. 4.12). TBG bindet ca. 60%, TBPA ca. 30% und Albumin ca. 10% des Tetrajodthyronins (T₄). Biologisch aktiv ist bei beiden Schilddrüsenhormonen jedoch lediglich der ungebundene, freie Hormonanteil. Auch bei Änderung des TBG bzw. des Gesamtthyroxins im Serum ist bei Schilddrüsengesunden der Anteil der freien Hormone in engen Grenzen bedarfsgerecht konstant. Bei Hyperthyreose hingegen ist dieser Anteil aufgrund der fehlenden Regulationsfähigkeit überproportional hoch. Für T₄ übersteigt er in der Regel 0,04–0,06% des Gesamtthyroxins. Der Hormonumsatz ist entsprechend gesteigert, die Halbwertszeit verkürzt. Die Erhöhung der peripheren, metabolisch wirksamen Serumhormonspiegel betrifft in den meisten Fällen T₄ und T₃, in ca. 5–10% nur T₃ (isolierte T₃-Hyperthyreose). Eine isolierte Erhöhung von T₄ ist selten.

Die Stimulation des Thyreozyten mit der Folge einer nicht bedarfsgerechten Schilddrüsenhormonproduktion ist bei der immunogenen Hyperthyreose Folge humoraler und zellulärer Autoimmunvorgänge. Die Ursachen der Störung von Mechanismen autoimmunologischer Toleranz sind vielgestaltig, die manifestationsauslösenden Pathomechanismen noch unbekannt.

So gilt eine genetische Prädisposition als sicher. Eine Basedow-Immunitätsstörung ist gehäuft assoziiert mit den HLA-Antigenen B8 (relatives Risiko 2,8) Dw3 (relatives Risiko 3,9) und DR3. Diese durch die MHC- (major histocompatibility complex) Region des Chromosoms 6 kodierten Proteinstrukturen von Zelloberflächen (class II antigens) bestimmen unter anderem die Art und Weise, in der Makrophagen körpereigenes Antigen den immunkompetenten T-Zellen präsentieren (Abb. 4.8).

Dadurch wird determiniert, ob eine Autoimmunantwort zustande kommt und welche Subpopulation der T-Zellen (Helfer- oder Suppressorzellen) in der Folge aktiviert wird. Als Autoantigen bei Basedow-Immunitätsstörung fungiert vor allem der TSH-Rezeptorkomplex. Wirksam werden in diesem Fall Autoantikörper der Immunglobulinklasse G (Thyreoida stimulierende Autoantikörper ,TSAb' oder ,TSI'), die am Autoantigen (hier dem TSH-Rezeptorkomplex) binden und ihn in einer dem TSH ähnlichen Weise stimulieren. Eine Hyperthyreose ist die Folge. Bei Patienten mit einem Morbus Basedow liegt offensichtlich eine Störung im klonalen Gleichgewicht zwischen T-Suppressor-Zellen und T-Helfer-Zellen zuungunsten der Suppressorzellen vor. Es wird eine Proliferation von autoaggressiven Klonen (forbidden clones), die sonst durch Suppressorzellen verhindert wird, diskutiert. Ob diese Klone spontan mutieren und aufgrund des genetischen Defektes toleriert werden oder ob es anderer Initiationsstimuli – möglicherweise Infektionen – bedarf, ist zur Zeit unklar.

Nicht nur bei Morbus Basedow sind Autoantikörper pathomechanisch wirksam. Einer Vielzahl von Schilddrüsenautoantikörperklassen wird heute ein breites Spektrum möglicher Effektormechanismen zugeschrieben (Abb. 4.9). Bei Morbus Basedow sind außerdem Antikörper gegen „mikrosomale Schilddrüsenantigen“ (früher: MAK), von denen man heute weiß, daß die thyreoidale Peroxidase dem Antigen entspricht, von Bedeutung. Die entsprechende Bezeichnung ist TPO-Autoantikörper. Diese Antikörper sind komplementfixierend und bei ca. 80% der Basedow-Patienten nachweisbar, oft allerdings erst im Verlauf. Autoantikörper gegen Thyroglobulin (TAK) finden sich mit signifikant erhöhten Titern in ca. 25% der Patienten mit Morbus Basedow. Welche Bedeutung diesen Antikörpern im Pathomechanismus zukommt, kann noch nicht exakt definiert werden. Den zellulären Immunmechanismen (ADCC, NK; vgl. Abb. 4.9) kommt bei Immunitätsstörung vom Basedow-Typ offensichtlich eine geringere Bedeutung zu als z. B. bei der immunogenen, chronischen Thyreoiditis, sie erklären aber vielleicht die Tendenz zu Spontanremissionen und -hypothyreosen im längeren Verlauf.

Möglicherweise ist ein ganz individuelles Spektrum funktionsstimulierender, wachstumsstimulierender/blockierender, und/oder zytotoxischer Auto-

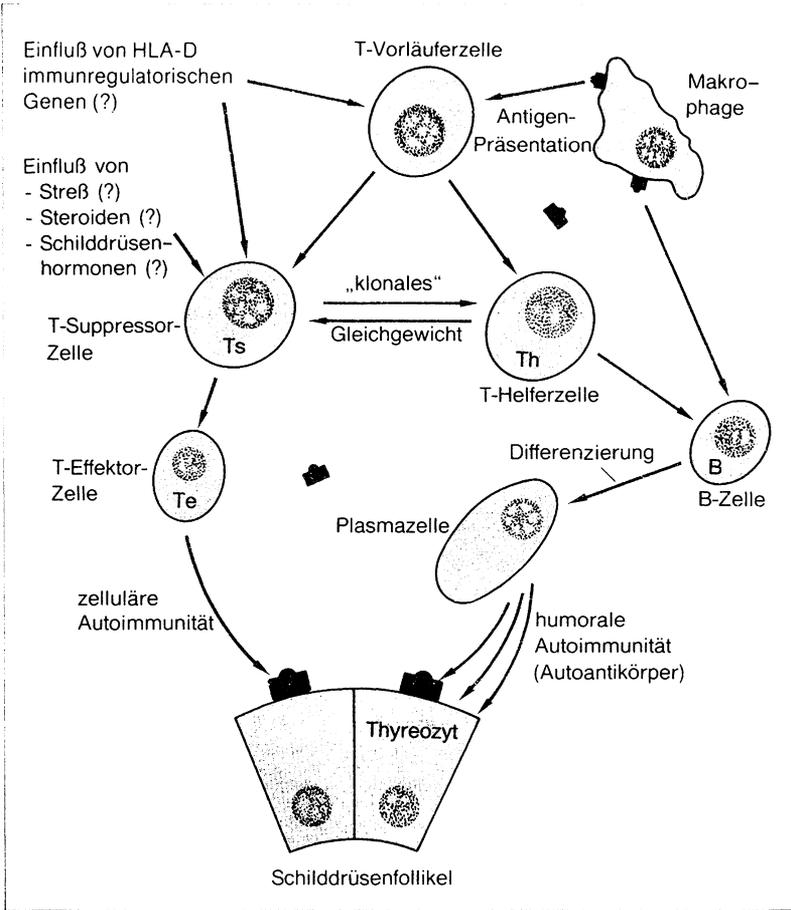


Abb. 4.8 Postulierte Mechanismen von autoimmunologischer Toleranz und Autoaggression (nach Strakosch u. Wenzel)

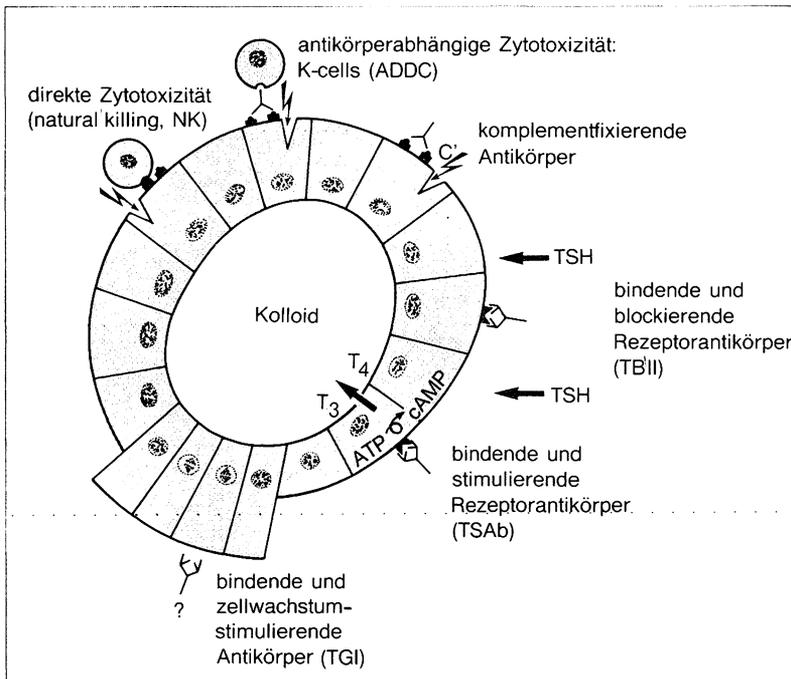


Abb. 4.9 Diagramm der möglichen immunologischen Effektormechanismen bei Immunthyreopathien (nach Strakosch u. Wenzel)

antikörper für die klinische Verlaufsform im Einzelfall verantwortlich.

Diagnose und Differentialdiagnose

Die Funktionsstörung der Schilddrüse und die zugrundeliegende Immunthyreopathie sind unabhängig voneinander zu diagnostizieren.

So ist der *Nachweis einer Schilddrüsenüberfunktion* zu fordern für den Fall, daß Klinik und Befund das Vorliegen einer Hyperthyreose wahrscheinlich machen. Dies gelingt durch Bestimmung eines *Parameters für das freie Schilddrüsenhormon*, da immer mit der Möglichkeit einer Veränderung der Bindungsfähigkeit und der Transportproteine gerechnet werden muß (Tab. 4.13). Zur Bestimmung stehen direkte Verfahren zur Messung von freiem Hormon (fT_3 und fT_4) zur Verfügung. Diese sind unabhängig von der Bindungskapazität und werden mittels RIA durchgeführt. Die Zuverlässigkeit der Verfahren ist jedoch insbesondere bei multimorbiden Schwerstkranken in der Klinik eingeschränkt. Die Störeinflüsse durch geänderte Bindungskapazitäten werden auch durch Bestimmung des T_4 /TBG-Quotienten (bzw. T_3 /TBG-Quotienten) weitgehend ausgeschaltet. Hierzu ist zum einen die Bestimmung des Serum-TBG mittels RIA und zum anderen die Bestimmung von Gesamt- T_4 (TT_4) (bzw. Gesamt T_3 [TT_3]) notwendig. TT_4 wird meist ebenso wie TT_3 mittels RIA bestimmt. Für die TT_4 -Bestimmung stehen außerdem moderne Lumineszenzimmunoassays, Enzymimmunoassays oder Fluoreszenzpolarisationsverfahren zur Verfügung. Andere Methoden zur Thyroxinbestimmung wie der T_4 - bzw. T_3 -Test (nuklearmedizinische Verfahren nach dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse) oder die Bestimmung des proteingebundenen Jods (PB ^{127}I) sind heute nicht mehr gebräuchlich. Alle genannten Verfahren sind durch eine Schilddrüsenhormonmedikation ebenso zu beeinflussen wie durch selten vorkommende T_4 - oder T_3 -bindende Antikörper. Eine Jodkontamination stört alle modernen Methoden (außer PB ^{127}I) nicht mehr.

Der *Ausschluß einer Schilddrüsenüberfunktion* ist für den Fall notwendig, in dem Klinik und Befund das Vorliegen einer Schilddrüsenüberfunktion eher unwahrscheinlich machen. Hier ist entweder die sog. „supersensitive“ Bestimmung des *basalen TSH-Wertes*, z. B. mittels Lumineszenzimmunoassay (ILMA) (auch durch immunoradiometrischen Assay [IRMA]) möglich oder ein TRH-Test (s. unten) erforderlich. Die modernen TSH-Bestimmungen verwenden monoklonale, hochspezifische Antikörper gegen TSH und steigern die Empfindlichkeit des Nachweises erheblich (untere Nachweisgrenze 0,005–0,01 $\mu U/ml = mU/l$). Der Normbereich liegt hier zwischen 0,3 und 4,0 $\mu U/ml (= mU/l)$. Die pulsatile TSH-Sekretion mit zirkadianer Rhythmik und höheren Serumspiegeln in der Nacht ist in der Regel nicht von diagnostischer Relevanz. Der basale TSH-Wert ist aus pathophysiologischer Sicht eine Resultante aus unterschiedlichsten Einflußgrö-

Tabelle 4.13 Beeinflussung der Bestimmung von Gesamt- T_4 (TT_4) und Gesamt- T_3 (TT_3)

Verminderte Bindungskapazität („falsch niedrige“ Werte)	Erhöhte Bindungskapazität („falsch hohe“ Werte)
renaler/gastrointestinaler Eiweißverlust	Schwangerschaft
dekompensierte Leberzirrhose	Neugeborene
konsumierende Erkrankungen	akute Hepatitis
Fasten	akuter Schub einer chronischen Hepatitis
Postaggressionsstoffwechsel	Medikation mit Kontrazeptiva, Östrogenen u. a.
Medikation mit	genetisch bedingte TBG-Vermehrung
– anabolen Steroiden	
– Phenylbutazon	
– Salicylaten	
– Heparin	
– Prednisolon	
– Diphenylhydantoin u. a.	
genetisch bedingter TBG-Mangel	

ßen (s. unten und Tab. 4.14) und der Schilddrüsenfunktion. Es scheint, daß ein mit IRMA oder ILMA bestimmter TSH-Wert im Normbereich zumindest beim sonst gesunden Schilddrüsenpatienten gleiche Aussagekraft besitzt wie der normale Ausfall des TRH-Testes (s. unten). Bei „schilddrüsenegesunden“ Schwerkranken ist der basale TSH-Wert meist unauffällig. Selten ist eine Erhöhung in der Rekonvalenz ohne Schilddrüsenkrankung beschrieben. Ein TSH vermindertes biologischer Aktivität kann eventuell bei dieser Patientengruppe für die oft erniedrigt gefundenen Trijodthyronin- (und Thyroxin-)spiegel verantwortlich gemacht werden (Low- T_3 -Syndrom).

TSH-Werte an der unteren oder oberen Norm sollten auch bei Gesunden bis auf weiteres noch mittels *TRH-Test* abgeklärt werden. Dieser besteht in der Applikation von 200 μg TRH i.v. Nasale (2 mg) oder orale (40 mg) Applikation haben sich nicht durchgesetzt. Nach 30 Minuten erfolgt die Bestimmung des TRH-stimulierten TSH im Serum. Delta-TSH sollte mindestens 2,5 und höchstens 25 $\mu U/ml (= mU/l)$ betragen. Bei unter der Norm liegendem TSH-Anstieg nach TRH liegt ein negativer TRH-Test vor (sog. Suppression). Ein überschießender Anstieg liegt oberhalb der angegebenen Normgrenze. Die Sensitivität des Testes zum Ausschluß einer Hyperthyreose liegt bei fast 100%. Er ist damit das empfindlichste zur Verfügung stehende Diagnostikum. Seltene Ausnahme bilden TSH-abhängige Hyperthyreosen z. B. bei TSH-produzierenden Hypophysentumoren oder die sehr seltene sog. inappropriative TSH-Sekretion (S. 4.37). Die

Tab. 4.14 Substanzen mit stimulierender (+) und hemmender (-) Wirkung auf die TSH-Ausschüttung (nach von zur Mühlen u. Brabant)

Substanz	Wirkungsebene		
	hypothalamisch	hypophysär	Schilddrüsenhormonstoffwechsel
Dopaminantagonisten ¹	+		
Dopaminagonisten ²	-		
Naloxon	+		
Hypokalzämie		+	
Hyperkalzämie		-	
jodhaltige Substanzen			+
Serotoninantagonisten ³	-		
Somatostatin		-	
Ca ²⁺ -Antagonisten ⁴		-	
Diphenylhydantoin		-	--?
Salicylsäure		--?	
Heparin			-
Corticoide	-	-	-

¹ Domperidon, Metoclopramid, Sulpiridin

² Dopamin, L-Dopa

³ Cyproheptadin

⁴ Verapamil

Spezifität zum Nachweis einer Hyperthyreose ist dagegen unzureichend, da einige extrathyreoidale Faktoren (Tab. 4.14) die TSH-Antwort im TRH-Test auf noch nicht ausreichend geklärte Weise beeinflussen (auch persistiert eine Suppression nach Hyperthyreose). Neben den genannten Medikamenten kommen außerdem Mangelernährung, schwere Allgemeinerkrankungen und Störungen der Nebennierenrindenfunktion (adrenaler oder zentraler Hyperkortizismus, primäre oder sekundäre Nebennierenunterfunktion) in Betracht. Alle Faktoren beeinflussen in gleicher Weise auch den basalen TSH-Wert.

Der Nachweis von Autoantikörpern macht das Vorliegen einer Basedow-Immunitäthypothese wahrscheinlich, wenn diese nicht schon durch eine „endokrine Orbitopathie“ bewiesen ist (S. 4.47). *Mikrosomale Autoantikörper (MAK)* (= Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase) sind in erhöhten Titern im Serum von etwa 80% der Basedow-Patienten zu finden. Der Nachweis von höherentitigen *Thyreoglobulinautoantikörpern (TAK)* gelingt dagegen nur bei etwa 25% dieser Patienten. Zu den Bestimmungsmethoden vgl. S. 4.54. *TSH-Rezeptorautoantikörper (TRAK)*, vgl. S. 4.33 und Abb. 4.9) werden bestimmt durch Inkubation von Patientenserum mit Fraktionen von TSH-Rezeptorkomplex aus Schweineschilddrüsen. Durch anschließende Zugabe von hochreinem, biologisch aktivem ¹²⁵J-TSH wird nicht antikörperblockierter Rezeptorkomplex abgesättigt. Die Aktivität der Probe wird nach Abtrennung von freiem, radioaktivem TSH ermittelt und auf die Aktivität eines Standardserums (Normalserums) bezogen. Jedes Labor muß seinen Normfaktor angeben und Grenzwert und „Graubereich“ zu pathologi-

schen Seren definieren. Der Nachweis dieser Autoantikörper in pathologischen Konzentrationen beweist das Vorliegen eines Morbus Basedow (Spezifitätsprobleme bei Autoimmunhepatitis?). Es muß erwähnt werden, daß die angegebene Bestimmungsmethode nicht unterscheidet zwischen rezeptorblokkierenden und rezeptorstimulierenden Autoantikörpern. Verfahren zu deren Differenzierung haben derzeit noch keine Anwendung als Routinemethoden in der Klinik gefunden. TRAK-positiv sind nur etwa 70% der Basedow-Patienten (Sensitivität). Die Tatsache, daß es sich um von intrathyreoidalen B-Lymphozyten gebildete Autoantikörper und deren Bestimmung nach „Sezernierung“ ins Serum handelt, macht verständlich, daß empfindlichere Assays bei nahezu allen Basedow-Patienten TSH-Rezeptorautoantikörper nachweisen.

Das Vorliegen einer Orbitopathie schließt eine nicht immunogene Schilddrüsenerkrankung aus. In fast allen diesen Fällen liegt eine Basedow-Immunitäthypothese vor, sehr selten eine chronische Thyreoiditis. Die Differentialdiagnose ist hier nur aufgrund des punktionszytologischen Bildes (S. 4.59) möglich. Eine rein klinische Diagnose ist aufgrund der facettenreichen Symptomatologie nicht zu stellen.

Die weitere *Differentialdiagnose* umfaßt neben den genannten aber vor allem die Schilddrüsenautonomie (S. 4.41) und andere thyreogene Grunderkrankungen mit Überfunktion. Eine Übersicht gibt die Tab. 4.15. Die iatrogene Hyperthyreose kann – sofern durch T₄-Präparate ausgelöst – an einem erniedrigten Wert für das freie T₃ (s. oben) und an einem ebenfalls erniedrigten Thyreoglobulinwert erkannt werden. Sehr selten sind endogene,

Tabelle 4.15 Ursachen einer hyperthyreoten Stoffwechsellage (nach Krüskemper u. Mitarb.)

Immunthyreopathie
– bei Morbus Basedow
– bei anderen (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis)
Andere Entzündungen (S. 4.57)
(z. B. Thyreoiditis de Quervain, Strahlenthyreoiditis)
Funktionelle Autonomie (S. 4.41)
– disseminiert
– unifokal (sog. „autonomes Adenom“)
– multifokal
Neoplasien (S. 4.61)
– Adenome
– Karzinome
TSH- oder TSH-ähnliche Aktivitäten
– hypophysär
– paraneoplastisch
Jodexzeß
Exogene Hormonzufuhr
(Thyreotoxiosis factitia)

extrathyreoidale Ursachen wie Hypophysenvorderlappenadenome, paraneoplastische TSH- oder TRH-Aktivität: Symptome der Grunderkrankung sowie scheinbare Diskrepanzen der Hormonanalytik z. B. mit TSH-Erhöhung und gleichzeitiger Hyperthyroxinämie sind wegweisend (sog. inappropriative TSH-Sekretion). Nicht immer lassen sich jedoch paraneoplastisch gebildete und endokrin aktive Peptidhormone mit den in der Routine eingesetzten Assays erfassen. Die TSH-Produktion von Adenomen zeichnet sich in den meisten Fällen durch fehlende TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test sowie durch die Erhöhung der α -Untereinheit (α -subunit) des TSH aus. Bei einer noch kleineren Gruppe an Patienten fehlt die Erhöhung dieser Untereinheit, und das TSH läßt sich im TRH-Test stimulieren. Hier liegt eine zentrale (hypophysäre) zum Teil auch periphere Resistenz gegenüber Schilddrüsenhormon auf der Rezeptorebene vor. Im ersteren Fall besteht auch klinisch eine Hyperthyreose, im zweiten Fall sind die Patienten klinisch euthyreot oder hypothyreot.

Die allgemeine klinische Differentialdiagnose ist weit gefächert und am Symptom orientiert. Koronare Herzkrankheit und kardiale Erkrankungen wie Myokarditiden, Vitien, Sick-Sinus-Syndrom, Herzinsuffizienz u. a. sind ebenfalls Ursache tachykarder Herzsensationen und Rhythmusstörungen. Maligne Grunderkrankungen oder Infektionen (akut oder chronisch) sind alternative Ursachen von Gewichtsverlust und Diarrhöen. Eine Myasthenie muß bei Ermüdbarkeit, Adynamie und periodischen Paralyse durch den Tensilon-Test abgegrenzt werden, der die Symptomatik einer Hyperthyreose nicht beeinflußt. Ein chronischer Alkohol- oder Weckaminabusus kann die vegetativen Symptome der Schilddrüsenüberfunktion imitieren. Ein endokrines Psychosyndrom mit unter Umständen psychotischem Bild ist relativ häufig und namentlich bei der sog. Altershyperthyreose Anlaß zu Fehldiagnosen. Auch eine

Involutionsdepression wird bei diesem Krankheitsbild häufig diagnostiziert, obwohl sie Monosymptom einer Hyperthyreose ist. Die Abgrenzung gegenüber dem Phäochromozytom ist klinisch manchmal schwierig, was aus dem bei beiden Krankheiten vergleichbaren, adrenergen Einfluß auf die Symptomatologie verständlich ist: innere Unruhe, Schwitzen, Tachykardien, Hypertonus, Gewichtsverlust und diabetische Stoffwechsellage sind beiden Erkrankungen gemeinsam. Selbst Strumen kommen beim Phäochromozytom vor. Die Überwärmung und starke Rötung der Haut fehlt allerdings meistens beim Phäochromozytom, wo nicht selten eine auffällige Hautblässe vorliegt. Wiederholte Bestimmungen von Vanillinmandelsäure, Catecholaminen und Metanephrin im Sammelharn oder eine Serumcatecholaminbestimmung sind notwendig neben thyreoidaler Ausschlußdiagnostik (s. oben). Die vegetative Labilität kann in der Regel durch fehlende Hautüberwärmung, Thermophilie, Gewichtskonstanz und meist nicht über 100 Schläge/min erhöhten Ruhepuls abgegrenzt werden.

Therapie

Es stehen 3 Therapieprinzipien zur Verfügung: der konservativ-medikamentösen Behandlung stehen als ablativ Methoden die Radiojodtherapie und die Operation gegenüber. Die genannten Verfahren kommen sowohl alleine als auch in Kombination oder nacheinander zur Anwendung. Es muß in jedem Fall eine den individuellen Voraussetzungen und dem Willen des Patienten möglichst optimal entsprechende Auswahl der Behandlungsmethoden erfolgen. Die fehlende Möglichkeit einer Kausaltherapie und die Chronizität des Verlaufes (S. 4.40) bedingen in besonderem Maße eine umfassende Aufklärung und einfühlsame Führung des Basedow-Patienten. Zur Behandlung der endokrinen Orbitopathie vgl. S. 4.48.

Medikamentöse Behandlung

Die Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung gibt die Tab. 4.16 wieder. Medikamentös behandelt werden sollten alle Basedow-Hyperthyreosen bei Erstmanifestation oder Rezidiv. Die prophylaktische Therapie vor Kontrastmittelgabe stellt auch bei Basedow-Patienten eine Behandlungsindikation dar (vgl. S. 4.43). Eine antithyreoidale Therapie dient der Blockierung des Schilddrüsenhormonsyntheseprozesses. Die unspezifische Begleitmedikation soll die subjektiv beeinträchtigenden Symptome positiv beeinflussen.

Jodid hemmt in hohen Dosen die thyreoidale Peroxidase kompetitiv, auch wird die Jodaufnahme und die Hormonabgabe der Schilddrüse kurzfristig blockiert („Plummerung“). Nach einem Behandlungszeitraum von 12–14 Tagen jedoch ist immer mit einem Rückfall in die Hyperthyreose zu rechnen (Wolff-Chaikoff-Effekt). Eine begleitende Therapie mit anderen antithyreoidalen Medikamenten (s.

Tabelle 4.16 Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der Immunthyreopathie vom Basedow-Typ

Antithyreoidale Medikamente (mit Dosierungen)

- Jodid („Plummerung“)
- Jodinationhemmer
(K- oder Na-Perchlorat: 1–1,5 g/d initial, Erhaltungsdosis 100–400 mg/d)
- Jodisationshemmer
(Carbimazol: 30–60 mg/d initial, Erhaltungsdosis 10–30 mg/d, 2–3 Einzeldosen/d;
Thiamazol: 20–60 mg/d initial, Erhaltungsdosis 5–15 mg/d, 1 Einzeldosis/d;
Propylthiouracil: 150–600 mg/d, Erhaltungsdosis 50–150 mg/d, 3–4 Einzeldosen/d)

Unspezifische Begleitmedikationen

- β -Blocker (z. B. Propranolol 30–80 mg/d)
- Schilddrüsenhormone (s. Text)
- andere

unten) sollte daher die Regel sein. Die Indikation zur Jodidtherapie sind zum einen die thyreotoxische Krise (S. 4.43) und zum anderen die Operationsvorbereitung großer und „schwirrender“ Basedow-Strumen, deren Vaskularisation vermindert wird. Damit sind die intraoperativen Bedingungen (verminderter Blutverlust) verbessert. Dosierte wird mit der sog. Lugolschen Lösung (5 g J + 10 g KJ auf 100 ml Lösung = 1 mg J/Trpf.; 3 \times 20 Trpf./d entsprechend 600 mg Gesamtjodidmenge). Die Operation sollte spätestens am 14. Tag durchgeführt werden.

Eine kompetitive Hemmung der Jodaufnahme

bewirken die *Jodinationshemmer*. Ihre relative hohe Nebenwirkungsrate mit unter Umständen schweren allergischen Reaktionen in Form von Agranulozytose, aplastischem Syndrom oder ähnlichem, sowie die Tatsache, daß eine Radionukliddiagnostik und -therapie auf ca. 3 Monate hinaus nicht suffizient möglich ist, schränken ihre Anwendung deutlich ein. Weitere Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen oder nephrotisches Syndrom. Eine Jodkontamination schwächt ihre Wirkung. Außerdem ist die therapeutische Breite gering. Ein Einsatz sollte nur noch in seltenen Fällen als Medikament der 3. Wahl erwogen werden.

Eine Hemmung der thyreoidalen Peroxidasen liegt der Wirkung der *Jodisationshemmer* zugrunde. Mit einem klinischen Effekt ist erst ca. 10–14 Tage nach Medikationsbeginn zu rechnen, da zwar die Neubildung von Schilddrüsenhormon, nicht aber die Inkretion bereits synthetisierten, thyreoglobulinspeicherter Hormons blockiert wird. Dem entspricht die T_4 -Halbwertszeit im Serum von ca. 10 Tagen unter diesen Bedingungen. Carbimazol wird in Blut und Darm vollständig zu Thiamazol umgewandelt (Äquivalenzdosen: 40 mg Carbimazol entspr. 25 mg Thiamazol). Die in Tab. 4.16 angegebenen Initialdosen richten sich nach dem Grad der Jodkontamination und nach der Strumagröße, wobei größere Strumen meist auch höhere Dosierungen erforderlich machen. Erfahrungsgemäß ist die Beeinflussbarkeit jodkontaminierter, hyperthyreoter Strumen schlechter und erfordert ebenfalls höhere Dosen. Nach 8–10 Tagen soll auf die genannten Erhaltungsdosen reduziert werden. Die Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe sind in der Regel dosisabhängig. Die Gesamtnebenwirkungsrate liegt bei ca. 14% (zur Häufigkeit s. Abb. 4.10). Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen dieser Gruppe bestehen nicht. Bei knapp der Hälfte der Patienten mit Nebenwirkungen ist ein Therapieabbruch und ein Umsetzen auf eine andere Substanz notwendig (Wechsel zwischen den Gruppen Carbimazol/Thiamazol und Propylthiouracil). Allergische Kreuzreaktionen zwischen Carbimazol und Thiamazol kommen bei etwa einem Drittel der Patienten vor, zwischen Carbimazol/Thiamazol einerseits und Propylthiouracil andererseits treten diese in ca. 14% auf. Propylthiouracil hat eine zusätzliche Hemmwirkung auf die Konversion von T_4 zu T_3 .

Eine *Kombinationbehandlung* mit Schilddrüsenhormon und antithyreoidalen Substanzen wird noch gelegentlich durchgeführt, um die strumigene Potenz der Synthesehemmung zu verhindern. Problematisch ist hier der Zeitpunkt einer Schilddrüsenhormonzulage einerseits ebenso wie die Dosisanpassung beider Medikamente andererseits, da im Therapieverlauf nicht zuverlässig unterschieden werden kann zwischen Hyperthyreose (und damit unzureichender antithyreoidaler Therapie) und Thyreotoxikose (und damit zu hoher Schilddrüsenhormondosis). Außerdem ist bei der ursprünglich suppressiv gedachten, gleichzeitigen Schilddrüsenhormongabe eine bewußt höhere Dosis antithyreoidaler Substan-

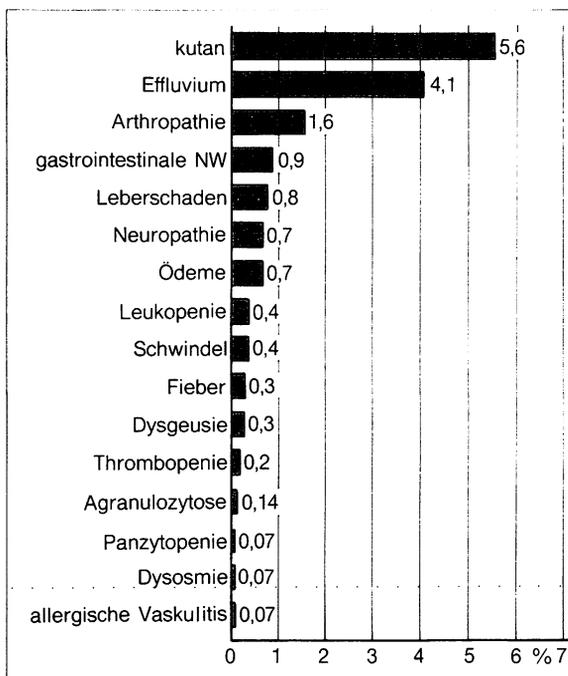


Abb. 4.10 Nebenwirkungen der antithyreoidalen Therapie mit Thiamazol (nach Meyer-Geßner u. Mitarb.)

zen zur vollständigen Blockierung der endogenen Hormonproduktion notwendig. Dies erhöht die Nebenwirkungsrate. Bei Strumawachstum trotz Monotherapie mit antithyreoidalen Substanzen, durch regelmäßige sonovolumetrische Verlaufskontrollen rechtzeitig erkannt, sollte versuchsweise eine Dosisreduktion der antithyreoidalen Medikamente erfolgen. Meist ist aber dann ein ablatives Verfahren notwendig.

Die *unspezifische Begleitmedikation* zielt vor allem auf die kardialen Symptome, die bei jungen Patienten besonders als störend empfunden werden. Lipophile β -Blocker mit (nach entsprechender Latenz) zusätzlich zentral sedierender Wirkung sind vorzuziehen. Außerdem bewirken diese Medikamente eine hier sinnvolle Hemmung der peripheren Konversion von Tetrajodthyronin. Bei älteren Patienten verhindern nicht selten die bekannten Kontraindikationen den Einsatz von β -Blockern (negative Inotropie, Auslösung eines Asthma bronchiale, Raynaud-Syndrom usw.). Andere Begleitmedikationen werden durch weitere, koexistente Erkrankungen bedingt. Es sollte bedacht werden, daß der Hypermetabolismus bei Schilddrüsenüberfunktion die Plasmahalbwertszeit zahlreicher Medikamente verkürzt sowie eine hochkalorische Ernährung und Vitaminsubstitution erforderlich macht.

Die notwendige Dauer einer antithyreoidalen Behandlung ist schwer vorhersagbar, da die Hyperthyreose remittierend, rezidivierend oder persistierend verlaufen kann. Dieser Krankheitsverlauf (vgl. S. 4.40) wird durch medikamentöse Behandlung nicht beeinflusst. Es wird eine Behandlungsdauer zwischen 9 und 24 Monaten empfohlen. Eine kürzere Therapie scheint gerechtfertigt bei jüngeren Basedow-Patienten mit klinisch kaum apparenter Hyperthyreose. Die Therapie sollte anhand individueller, klinischer Parameter kontrolliert werden. Der basale TSH-Wert zeigt Überdosierungen der antithyreoidalen Monotherapie an. In Fällen, in denen die Klinik keine ausreichende Beurteilung des Therapieerfolges zuläßt, kann ein Parameter für das freie Schilddrüsenhormon (s. oben) bestimmt werden. Auf die Notwendigkeit der sonovolumetrischen Verlaufskontrolle wurde bereits verwiesen. Außerdem sollten Blutbild und Serumtransaminasen initial wöchentlich (Agranulozytosehäufigkeitsgipfel nach 2–14 Tagen) und im Verlauf monatlich kontrolliert werden. Bei Leukozytenwerten unter $3000 \mu\text{l}$ ($< 3 \times 10^9/\text{l}$) und Transaminasenanstieg über 200 U/l (Bestimmung prätherapeutischer Ausgangswerte forensisch zwingend) muß durch engmaschige Kontrollen, Dosisreduktion und eventuell Dosisab- oder -umsetzen reagiert werden.

Therapie mit Radiojod

Jedes Hyperthyreosereizidiv einer Immunthyreopathie sollte nach nochmaliger antithyreoidaler Initialtherapie ablativ behandelt werden. Die Indikationsliste zur Radiojodtherapie ist in Tab. 4.17 wiedergegeben. Die Radiojodtherapie ist das Mittel der 1.

Tabelle 4.17 Indikationen zur Radiojodtherapie der Immunhyperthyreose

Hyperthyreosereizidiv nach Auslaßversuch der medikamentösen Initialtherapie (in Konkurrenz zur Operation)
Hyperthyreosereizidiv postoperativ
Hyperthyreosereizidiv nach Radiojodtherapie
Bei nicht operablem oder nicht mit Operation einverstandenem Patienten mit Indikation zur ablativen Therapie
Kontraindikationen zur medikamentösen Therapie (Mittel der 2. Wahl)

Wahl zur Behandlung einer Rezidivimmunhyperthyreose bei kleinerer und diffuser Struma in mittlerem und höherem Lebensalter. Keine Radiojodbehandlung sollte bzw. darf durchgeführt werden bei sehr jungen Patienten, bei nicht auszuräumendem Malignomverdacht, bei Jodkontamination und bei vorliegender Schwangerschaft (vgl. S. 4.29).

In der Bundesrepublik Deutschland ist aus Gründen der Strahlenhygiene zur Therapie eine Isolierung der Patienten unter stationären Bedingungen vorgeschrieben. Deren Dauer richtet sich nach der Höhe der zu applizierenden Aktivität. Verwendet wird ^{131}J , wobei die Dosis nach Bestimmung der Radiojodkinetik (über 3 Tage) errechnet wird. Manifeste und vor allem schwere Hyperthyreosen sind medikamentös vorzubehandeln (s. oben), um eine strahleninduzierte Aggravierung der Hyperthyreose, mit der in wenigen Fällen nach Radiojodtherapie gerechnet werden muß, zu verhindern. Diese kann selten eine thyreotoxische Krise bedingen.

Entscheidender Vorteil der Methode ist das Fehlen gravierender Nebenwirkungen. Insbesondere kommen bei den in Tab. 4.17 genannten Indikationen keine Malignominduktion und keine Erbschäden vor. Eine thyreotoxische Krise wird bei Behandlung euthyreoter oder laborchemisch grenzwertig hyperthyreoter Patienten nicht beobachtet. Selten und harmlos ist die sog. Strahlenthyreoiditis mit Schmerzen und Druck über der Schilddrüse nach Radiojodgabe, die sich spontan bessert und nur selten kurzfristig Glucocorticoide erfordert. Die Radiojodtherapie stellt ein nichtinvasives, nicht belastendes und praktikables Verfahren mit guten Erfolgsaussichten dar (S. 4.40). Neben der seltenen Aggravierung der Hyperthyreose sind der erst nach ca. 3 Monaten abzuschätzende Therapieerfolge und die damit verbundene Notwendigkeit einer weiteren antithyreoidalen Therapie zu bemängeln. Der Verkleinerungseffekt auf große, knotige Strumen ist mit ca. 30% des Ausgangsvolumens meist unzureichend (Hypothyreoserate s. unten).

Operative Therapie

Die Indikationsliste zur operativen Therapie der Immunhyperthyreose ist in Tab. 4.18 wiedergegeben. Die Operation ist das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer Rezidivimmunhyperthyreose bei größerer und knotiger Struma im jüngeren

Tabelle 4.18 Indikationen zur operativen Therapie der Immunhyperthyreose

Knotige, größere und/oder mechanische Komplikationen auslösende Struma im Rahmen einer Initialtherapie
Indikation zur ablativen Therapie und Jodkontamination
Schwere allergische oder toxische Reaktionen auf medikamentöse, antithyreoidale Therapie (Mittel der 1. Wahl)
Hyperthyreosereiziv (in Konkurrenz zur Radiojodtherapie)
– nach Auslaßversuch der medikamentösen Initialtherapie
– nach Radiojodbehandlung
– postoperativ
Malignomverdacht
Schwangerschaft und dringliche Indikation zur ablativen Therapie
Selten bei therapeutisch nicht beherrschbarer endokriner Orbitopathie

Lebensalter sowie zum Ausschluß eines Schilddrüsenmalignoms bei jeder Immunthyreopathie. Vorteil der Operation ist ein zuverlässiger und schneller Wirkungseintritt. Der Nachteil liegt unter anderem in den Komplikationsraten und dem allgemeinen Operationsrisiko. Höhergradige Lokalkomplikationen (vgl. S. 4.24) sind in jedem Lebensalter eine absolute Operationsindikation. Diese Behandlungsmethode sollte auch für den Fall einer schwereren Arzneimittelnebenwirkung bevorzugt werden, da eine diese Patienten gefährdende, medikamentöse, antithyreoidale Nachbehandlung im Gegensatz zur Radiojodtherapie entfällt und die Rezidivhäufigkeit (und damit die Indikation zu neuerlicher, medikamentöser Behandlung der Immunthyreopathie) verringert wird. Keine Operation darf durchgeführt werden bei unverträglichem Operationsrisiko für den Patienten (internistische Kontraindikationen) oder bei fehlender Einwilligung zur Operation. Bei spezieller Erfahrung kann in Fällen schwerer jodinduzierter Hyperthyreose eine Frühoperation erwogen werden. Die präoperativ medikamentöse Einstellung einer Euthyreose ist sonst aber obligat zur Vermeidung einer postoperativen thyreotoxischen Krise. Die Jodidvorbehandlung (sog. „Plumme“, S. 4.38) ist fakultativ.

Operatives Standardverfahren ist die *beidseits subtotale Strumaresektion* mit einem Geweberest von 4–8 g. Ein alternatives Verfahren wird empfohlen für Patienten, bei denen zum Operationszeitpunkt bereits von einem chronisch rezidivierenden Verlauf auszugehen ist: die *modifiziert subtotale Operation* besteht in einer Hemithyreoidektomie und kontralateral subtotaler Lappenresektion (Rest einseits 2–4 g). Die Hypothyreoserate im letzteren Fall ist zwar deutlich höher (s. unten), die Rezidivrate aber nahezu Null.

Die Komplikationsrate ist different: größere Strumen oder gar Rezidivoperationen haben im allgemeinen ein höheres Komplikationsrisiko. Das Risiko einer permanenten Rekurrensschädigung liegt bei 0,5–2%. Passagere Rekurrensläsionen

kommen in etwa 4–5% vor. Ein permanenter bzw. passagerer Hypoparathyreoidismus zeigt in etwa die gleiche Inzidenz postoperativ. Einige Zentren haben jedoch deutlich bessere Ergebnisse. Die Letalität liegt zwischen 0 und 5%. Die Nachsorge umfaßt neben klinischen Kontrollen Serumhormonbestimmungen (Ausschluß eines Hyperthyreosereizivs oder einer postoperativen Hypothyreose), Serumcalciumbestimmungen und regelmäßige Schilddrüsenultraschallsonographien zur rechtzeitigen Diagnose eines Strumarezidivs.

Verlauf und Prognose

Die Immunthyreopathie vom Basedow-Typ ist eine schubweise oder chronisch verlaufende Erkrankung. Eine grundsätzliche Beeinflussung dieses Verlaufes ist nicht möglich. Jede Behandlung hat daher nur symptomatischen Charakter. Etwa 60–70% der Patienten erleiden nach Absetzen der medikamentösen Therapie ein Rezidiv oder haben eine initial persistierende Hyperthyreose. Es fehlen zuverlässige klinische, laborchemische und untersuchungstechnische Parameter, die das Auftreten eines Rezidivs vorhersagen lassen. Bei konsequenter und kontrollierter antithyreoidaler Medikation kann der TSI-Nachweis negativ werden. Ein anhaltend positiver Nachweis von TSH-Rezeptorautoantikörpern schließt eine definitive Remission der Immunthyreopathie aus und sollte Anlaß zur ablativen Therapie sein. Ein negativer Nachweis im Verlauf belegt die Remission jedoch nicht. Die Art, die Dauer und die Dosis der antithyreoidalen Therapie haben keinerlei Einfluß auf die Rezidivinzidenz. Die oben angegebene Empfehlung zur Dauer der medikamentösen Behandlung in der Initialtherapie der Immunhyperthyreose ist also eher Folge empirischer Beobachtung als gesicherter Erkenntnis. Es konnte gezeigt werden, daß bei Behandlungszeiten von 3 Monaten und von 12 Monaten gleiche Rezidivraten auftraten. Unter dem Aspekt dosisabhängiger Nebenwirkungsraten wäre die kürzestmögliche Therapiedauer eigentlich wünschenswert.

Die Erfolgsraten der Radiojodbehandlung sind mit 90% Euthyreose nach einiger Zeit gut. Unter Umständen ist hierzu eine mehrmalige Applikation von Radiojod notwendig. Eine Hypothyreose tritt früher ein, wenn die initiale Strahlendosis höher gewählt wurde. Anschließend nimmt die Hypothyreoserate jedoch unabhängig von der Dosis um etwa 3% pro anno zu (sog. Späthyreosen). Literaturangaben zur gesamten Hypothyreoseinzidenz schwanken zwischen 11 und 92% in Abhängigkeit von der Beobachtungsdauer. Diese schilddrüsenhormonpflichtigen Hypothyreosen müssen toleriert werden (Aufklärung der Patienten zwingend). Hyperthyreosereizive treten lediglich in 3% der Fälle auf. Die Exazerbation einer endokrinen Orbitopathie wird sehr selten, ihre Besserung dagegen relativ häufig beobachtet.

Ein Operationserfolg (Euthyreose) wird im Mittel bei 65% der Patienten erreicht, und zwar im

Gegensatz zur Radiojodbehandlung sofort. Im Unterschied zu dieser treten ca. 80% der postoperativen Hypothyreosen jedoch schon im ersten Jahr nach Operation auf. Die Raten sind proportional zum verbliebenen Schilddrüsenrestgewebe. Die Angaben schwanken zwischen 2 und 66%. Häufiger ist eine passagere, postoperative Hypothyreose in der Folge eines perioperativen Ödems oder einer traumatischen Hypovaskularisation, die mit einem in maximal 8–12 Wochen reversiblen Anstieg des basalen TSH-Wertes einhergeht und noch keine Indikation zu Schilddrüsenhormontherapie darstellt. Auch die Hyperthyreoserest- und -rezidivraten, die zwischen 3 und 17% liegen, sind von der Masse des Schilddrüsenrestgewebes abhängig, naturgemäß aber auch beeinflusst von der immunogenen Aktivität der Grunderkrankung. Gesicherte Erkenntnisse über die optimale Art der medikamentösen Nachbehandlung fehlen. Einzig gesicherte Indikation zur Schilddrüsenhormonsubstitution ist eine permanente postoperative Hypothyreose. Klinische und laborchemische Kontrollen sind zunächst halbjährlich, später jährlich notwendig.

Schilddrüsenautonomie

Der Gruppe der immunogenen Schilddrüsenerkrankungen mit Hyperthyreose und Manifestationsmaximum im jüngeren und mittleren Lebensalter steht die in der Bundesrepublik zahlenmäßig größere Gruppe der autonomen Schilddrüsenerkrankungen mit Hyperthyreose und Manifestationsmaximum im mittleren und höheren Lebensalter gegenüber. Eine Schilddrüsenautonomie ist durch einzelne oder multiple (meist umschriebene, selten diffuse) Schilddrüsenbezirke charakterisiert, die TSH-unabhängig Schilddrüsenhormon produzieren. Alle Übergänge vom *uninodalen autonomen Adenom* bis hin zur *multifokal diffusen (disseminierten) Schilddrüsenautonomie* sind möglich. Man unterscheidet nach szintigraphischen Kriterien: bei paranodaler Speicherung von mehr als 20% des Speichermaximums spricht man von *kompensierter Autonomie*, bei einer paranodalen Speicherung von unter 10% von einer *dekompensierten Autonomie*. Speicheraktivitäten im paranodalen Gewebe zwischen 10 und 20% bilden die Gruppe der Grenzfälle. Diese Einteilung verleitet mißverständlicherweise oft zu unzulässigen Schlüssen auf die begleitende Funktionsstörung. Eine kompensierte Autonomie ist zwar meist, jedoch nicht regelmäßig, mit einer Euthyreose assoziiert. Ca. 50% der Fälle mit dekompensierter Schilddrüsenautonomie sind hyperthyreot, die andere Hälfte ist euthyreot. Außerdem erlaubt diese Einteilung keine quantitative Aussage zum Ausmaß der autonomen Potenz (oder zum Hyperthyreoserisiko) und damit zur Therapieentscheidung in der großen Gruppe der Grenzfälle. Die Bestimmung des *Jodidclearanceäquivalentes* mittels Technetium-uptake (TcTU) ermöglicht heute unter Berücksichtigung der Vorbehandlung und der Jodbelastung eine objektivere Aussage bei Vorliegen einer Schilddrüsenautonomie (S. 4.42).

Ätiologie und Pathophysiologie

Autonome Bezirke sind nicht von TSH abhängig, aber dennoch durch exogenes TSH stimulierbar. Die Ursache des Regulationsverlustes ist unbekannt. Diskutiert wird vor allem eine Maladaptation an einen alimentären Jodmangel. Diese These scheint durch epidemiologische Daten zur Autonomieprävalenz in Endemiegebieten (s. unten) gut gestützt. Außerdem existieren Hinweise auf eine erhöhte Proliferationsrate präformierter autonomer Schilddrüsenzellen (oligo- oder monoklonale Vermehrung). Eine Struma ist nicht obligat, jedoch meist vorhanden.

Die Prävalenz von Autonomien der Schilddrüse steigt mit dem Lebensalter des Patienten, der Strumagröße und mit dem Vorliegen von nodulären Strukturen deutlich an. So zeigen nuklearmedizinische Patienten mit Jodmangelstruma bei Euthyreose (in einem Strumaendemiegebiet) im quantitativen Szintigramm mit der Gammakamera in 14% autonome Areale, wenn sie unter 25 Jahre alt sind. Zwischen 25 und 45 Jahren liegt die Autonomieprävalenz in dieser Patientengruppe bei 38% und über 45 Jahren bei 65%. Unabhängig vom Lebensalter dieser Patienten steigt die Autonomierate von 18% bei Strumen unter 30 g auf 37% bei Strumen von 30–50 g und auf 77% bei mehr als 50 g Schätzgewicht der Struma. Palpatorisch diffuse Strumen innerhalb des genannten Kollektivs zeigten Autonomien in „nur“ 32%, uninoduläre Strumen jedoch schon in 61% und multinoduläre Strumen sogar in 76% der Fälle. Jeweils etwa 25% der Autonomien, die suppressionsszintigraphisch diagnostiziert wurden (S. 4.42), waren unifokal bzw. disseminiert; knapp 50% wiesen eine multifokale Autonomie auf. Echte epidemiologische Daten fehlen naturgemäß.

Diagnose und Differentialdiagnose

Eine endokrine Orbitopathie fehlt immer. Besteht eine Hyperthyreose (Ausschluß und Nachweis dieser Funktionsstörung s. S. 4.27) und fehlen Schilddrüsenautoantikörper im Serum, so liegt mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Schilddrüsenautonomie vor. Eine Sonographie sollte immer durchgeführt werden, um auch die szintigraphisch nicht speichernden Schilddrüsenbezirke morphologisch zu beschreiben und gegebenenfalls einer sonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion zuzuführen (zur Punktionsindikation vgl. S. 4.26). Sonographisch uni- oder multinoduläre Veränderungen stützen die Verdachtsdiagnose. Der diagnostische Beweis dieser Schilddrüsenerkrankung gelingt nur mit Hilfe der *Schilddrüsen-szintigraphie*. Eingesetzt wird heute meist die Gammakamera unter Verwendung von Technetium 99 m als Pertechnetat. Dieses Nuklid wird bereits nach 10–15 Minuten nach i.v. Gabe in der Schilddrüse maximal angereichert und im Gegensatz zu den Radiojodnukliden nicht in die Schilddrüsenhormonsynthese einbezogen. Seine Halbwertszeit liegt daher nur bei etwa 6 Stunden. Die Anreicherung in der Schilddrüse ist – den Radiojodnukliden ver-

gleichbar – durch Schilddrüsenhormon zu supprimieren und durch TSH zu stimulieren. Die Strahlenbelastung der Schilddrüse ist ca. um den Faktor 300 geringer, verglichen mit ^{131}I . Auch bestehen Vorteile hinsichtlich der Abbildungsqualität. ^{123}I zeigt vergleichbar günstige Eigenschaften bei seiner Verwendung in der Schilddrüsenszintigraphie. Seine Herstellung ist jedoch teurer und seine Halbwertszeit deutlich kürzer, was seinen Einsatz einschränkt.

Die Gammakamera ermöglicht bei beiden genannten Nukliden durch den Anschluß eines rechnergesteuerten Auswertungssystems eine relative Quantifizierung mittels Bestimmung des *Jodidclearanceäquivalentes*. Dies wird ermittelt in Prozent der applizierten Aktivität an $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (TcTU). Dieser Parameter stellt eine Resultante aus der Menge des autonomen Gewebes und dessen Aktivität dar und ist somit ein Indikator der autonomen Potenz, sofern keine exzessive Jodbelastung vorausging. Ein typisches szintigraphisches Speichermuster und ein TcTU über 4% bei hyperthyreoten Patienten beweisen in Zusammenhang mit den genannten klinischen und laborchemischen Parametern das Vorliegen einer Schilddrüsenautonomie. Bei Patienten mit Euthyreose (u. U. auch bei Grenzwerthyperthyreose) ist ein *Suppressionsszintigramm* erforderlich. Je höher der TcTU nach suppressiver Schilddrüsenhormonvorbehandlung, desto relevanter ist die Autonomie und desto eher ist ihre ablative Therapie (s. unten) zu diskutieren. Meist werden zur Suppression 75 µg T_4 für 2 Wochen und 150 µg T_4 für 2 weitere Wochen verordnet. Unter diesen Bedingungen ist bei einer $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Aufnahme unter 1,6% das Vorliegen einer klinisch relevanten Autonomie unwahrscheinlich. Eine Jodkontamination macht eine quantitativ-szintigraphische und damit zuverlässige Aussage mit den geschilderten Methoden über ca. 3 Monate hin unmöglich.

In der *Differentialdiagnose* kann eine Knotenstruma bei Euthyreose ohne Schilddrüsenautonomie nur mittels Suppressionsszintigraphie unter Standardbedingungen (s. oben) sicher abgegrenzt werden. Zur Ausschlußdiagnostik vgl. S. 4.26 und Tab. 4.10. Außerdem müssen Immunthyreopathien ohne endokrine Orbitopathie abgegrenzt werden. Nur diese zeigen in der Regel Schilddrüsenautoantikörper in signifikant erhöhten Titern (vgl. S. 4.35f und 4.59). Der Nachweis schilddrüsenstimulierender Autoantikörper ist pathognomonisch für die Immunthyreopathie vom Basedow-Typ, die bisweilen auch in nodulären Strumen oder „fokal“ vorkommt und dann das szintigraphische und/oder sonographische Bild einer Autonomie imitiert. Chronische Immunthyreoiditiden (vgl. S. 4.59) sind ebenso meist antikörper-positiv. Eine Hyperthyreose besteht bei diesen nur in seltenen Ausnahmefällen (zur Differentialdiagnose der Hyperthyreose und zur sog. „inappropriativen TSH-Sekretion“ vgl. S. 4.37 und Tab. 4.15). Die chronische Immunthyreoiditis und andere Thyreoiditisformen lassen sich punktionszytologisch abgrenzen (vgl. S. 4.59). Nur histologisch sind maligne Schilddrüsenveränderungen und die Riedel-

Struma (diagnostische Operation) auszuschließen. Progredientes Strumawachstum, neu aufgetretene Heiserkeit oder der Verdacht auf zervikale Lymphome sind immer Indikation zur diagnostischen Operation. Das Ergebnis der Punktion schließt einen malignen Schilddrüsenprozeß nie mit Sicherheit aus. Eine Operation sollte in allen Zweifelsfällen durchgeführt werden.

Therapie

Im Falle einer *Schilddrüsenautonomie mit hyperthyreoter Stoffwechsellage* besteht an der Indikation zur Therapie kein Zweifel. Jede Überfunktion wird zunächst medikamentös behandelt. Nach Erreichen der Euthyreose (oder der laborchemischen Grenzwerthyperthyreose) ist mit wenigen Ausnahmen anschließend eine ablative Therapie notwendig. Diese wenigen Ausnahmen bilden sehr alte und medikamentös problemlos zu führende Patienten, die aufgrund individueller oder organisatorischer Gründe einer ablativen Behandlung nicht ohne Probleme zuzuführen sind (z. B. hochgradig pflegebedürftige und/oder chronisch kranke Patienten mit ungünstiger Langzeitprognose). Außerdem scheint selten eine Degeneration autonomer Areale mit Spontanremission möglich, wenngleich auch konkrete Zahlen hierzu nicht vorliegen. In allen anderen Fällen muß die Entscheidung zwischen einer operativen Therapie und einer Radiojodbehandlung getroffen werden. Hier kann keine generelle Empfehlung gegeben werden. Individuelle Faktoren (Einwilligung des Patienten, Operabilität) spielen eine entscheidende Rolle.

Je kleiner die Struma und je älter der Patient, um so eher kommt die *Radiojodtherapie* in Betracht. Die verfahrenstechnischen Besonderheiten wurden bereits erörtert (S. 4.29, 4.39). Die optimalen Voraussetzungen zur selektiven Strahlenschädigung autonomer Areale bestehen hier bei supprimiertem basalen TSH und peripherer Euthyreose (gleichzeitig Minimierung des Risikos einer strahleninduzierten Hyperthyreose [Strahlenthyreoiditis] mit der seltenen Gefahr einer thyreotoxischen Exazerbation). Bei größeren autonomen Strumen jüngerer Patienten sollte eine Operation bei euthyreoter Stoffwechsellage durchgeführt werden. Fast immer ist eine ein- oder beidseitig *subtotale Strumaresektion* (vgl. S. 4.40) erforderlich. Die „Enukleation“ autonomer Areale setzt eine exakte, szintigraphische Diagnostik mit Ausschluß weiterer autonomer Bezirke im übrigen Schilddrüsengewebe voraus und bedingt zu oft eine nicht tolerable Rezidivneigung. Aus den genannten Gründen wird dieses Verfahren heute nicht mehr empfohlen.

In der weitaus größeren Anzahl der Fälle besteht eine *Autonomie mit Euthyreose oder Grenzwerthyperthyreose*. Die verfeinerte Diagnostik mit der Möglichkeit zu quantitativen Aussagen bezüglich der autonomen Potenz begründet hier die weiteren differentialtherapeutischen Überlegungen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß eine verlässliche Vorhersage

des individuellen Hyperthyreoserisikos z. B. bei Jodexposition nicht möglich ist. Eine *prophylaktische Therapieindikation* ist in der Regel gegeben bei einem TcTU über 1,6% nach standardisierter, schilddrüsenhormonsuppressiver Vorbehandlung (s. oben). Die oben angegebenen optimalen Voraussetzungen zur Radiojodtherapie sind gegebenenfalls durch eine Schilddrüsenhormonvorbehandlung zu schaffen (Suppression des endogenen TSH-Stimulus). Im übrigen gilt das oben zu Strahlentherapie und Operation Gesagte.

Sowohl nach ablativer Behandlung als auch bei noch fehlender Therapieindikation ist eine regelmäßige *Nachsorge* zwingend notwendig. Eine erste postoperative Sonographie ist nach ca. 6 Wochen bzw. ca. 3 Monate nach Radiojodbehandlung sinnvoll zur Dokumentation des Schilddrüsenrestgewebes. So können im weiteren Verlauf Strumarezidive zweifelsfrei identifiziert werden. Verbliebene oder rezidivierende autonome Areale sind nur szintigraphisch zu diagnostizieren (s. oben). Die medikamentöse Rezidivprophylaxe ist abhängig von der Masse und der Funktion des Schilddrüsenrestgewebes. Schilddrüsenhormone müssen bei iatrogenen Hypothyreose (persistent erhöhtem basalen TSH-Wert) gegeben werden. In allen anderen Fällen ist die Jodgabe (100–200 µg/d) unter sonovolumetrischer Verlaufskontrolle und regelmäßiger Bestimmung des basalen TSH-Wertes ausreichend. Erst bei Strumawachstum oder Entwicklung einer Hypothyreose unter dieser Medikation sind zusätzlich T₄-Präparate indiziert. Wird bei Schilddrüsenautonomie weder eine ablativ noch eine medikamentöse Behandlung durchgeführt, so sind Verlaufskontrollen in gleichem Umfang notwendig. Auf Jodidbehandlung sollte hier verzichtet werden.

Verlauf und Prognose

Patienten mit diagnostizierter, vor allem aber mit unerkannter Schilddrüsenautonomie bilden die größte Gruppe der durch Applikation jodhaltiger Medikamente und Kontrastmittel gefährdeten Patienten. Dies gilt besonders für alte Patienten mit Knotenstrumen. Jede Form der exzessiven Jodbelastung birgt die Gefahr einer jodinduzierten und letztlich einer thyreotoxischen Krise (vgl. S. 4.44). Eine konsequente Vermeidung der Anwendung dieser Pharmaka/Diagnostika bei prädisponierten Patienten wäre ideal. In Abhängigkeit von der Indikation zur Kontrastmittelgabe (vgl. Tab. 4.21) ist bei Patienten mit Autonomieverdacht eine medikamentöse Vorbehandlung zu empfehlen bzw. bei bekannter Autonomie zu verlangen, deren Wirksamkeit jedoch nicht durch kontrollierte Studien belegt ist.

Prognostische Aussagen zum Spontanverlauf bei eu- oder grenzwertig hyperthyreoten Patienten mit Autonomie ohne Therapie sind nicht sicher möglich. Immerhin weiß man, daß mit zunehmendem Alter mehr als die Hälfte der Patienten mit autonomem Adenom hyperthyreot werden. Die Ergebnisse nach Radiojodbehandlung autonomer Strumen

schwanken deutlich in Abhängigkeit von der applizierten Strahlendosis und der Nachbeobachtungszeit. Die Erfolgsraten bei schwerer Hyperthyreose liegen zwischen 80 und mehr als 90%. Die große Gruppe der eu- oder grenzwertig hyperthyreoten Patienten zeigen nach Radiojodbehandlung eine szintigraphische Besserung in allen Fällen. Bei geringer autonomer Potenz (s. oben) innerhalb dieser Patientengruppe war die Autonomie in ca. 86% nicht mehr nachzuweisen, bei mittlerer und höherer Autonomiepotenz lagen die „szintigraphischen Heilungen“ nur bei etwa 63%. Gegebenenfalls ist eine Mehrfachbehandlung notwendig. Bei Nachbeobachtung zwischen 2 und 7 Jahren treten Hyperthyreoserezidive in ca. 2% auf. Eine manifeste, iatrogene Hypothyreose soll innerhalb des genannten Zeitraums in weniger als 1% vorkommen, eine subklinisch hypothyreote Stoffwechsellage dagegen in bis zu 10% (sog. „Späthypothyreosen“ nach Jahren sind in bis zu 20% der Fälle beschrieben). Ob die Optimierung der applizierten Strahlendosis durch Anpassung an die mit oben beschriebenen Methoden individuell ermittelte Autonomiepotenz eine weitere Besserung des Verhältnisses von Erfolgs- zu Hypothyreoserate bringen wird, bleibt abzuwarten.

Eine Schilddrüsenautonomie persistiert oder rezidiviert bei ca. 3–10% der operierten Patienten (Angaben bis zu 25% werden gemacht). Je größer das Schilddrüsenrestgewebe, desto häufiger kommt es zum Hyperthyreoserezidiv. Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes zwischen 2 und 11 Jahren tritt im Mittel bei ca. 2% der Patienten eine manifeste und bei ca. 5% eine grenzwertige Hyperthyreose auf. Auch die postoperative Hypothyreoserate korreliert direkt zur Masse des verbliebenen Schilddrüsenrestes. In den weitaus meisten Fällen entwickelt sich diese substitutionspflichtige Unterfunktion im Gegensatz zu radiojodbehandelten Patienten schon innerhalb des ersten postoperativen Jahres, und zwar in ca. 4% der Fälle.

Thyreotoxische Krise

Definition und Vorkommen

Eine thyreotoxische Krise ist die sehr seltene, lebensbedrohliche Exazerbation der klinischen Manifestation einer Schilddrüsenüberfunktion. Etwa 80–100 Fälle pro Jahr werden angegeben, unsichere Dunkelzifferschätzungen liegen jedoch bei bis zu 1500 pro Jahr. Mit dem Wissen um die zentrale Bedeutung einer Jodbelastung und anderer auslösender Ursachen muß von jedem Arzt ein Beitrag zur Vermeidung dieser lebensbedrohlichen Komplikation erwartet werden.

Ätiologie und Pathophysiologie

Jede Schilddrüsenüberfunktion kann prinzipiell krisenhaft exazerbieren. In der Regel liegen unerkannte Schilddrüsenenerkrankungen zugrunde (Auto-

Tabelle 4.19 Quellen exzessiver Jodzufuhr (nach Herrmann)

Röntgenkontrastmittel
– nierengängige Kontrastmittel (Urographie, Angiographie, Computertomographie) mit hydrophilen Eigenschaften
– gallengängige Kontrastmittel (i.v. und oral appliziert) mit lipophilen Eigenschaften
– sonstige lipophile Kontrastmittel (Myelographie, Lymphographie, Amniofetographie u. a.)
Medikamente (mehr als 160): u. a.
– Amiodarone
– Augentropfen
– Geriatrika
– jodhaltige Sekretolytika
Desinfizienzien
– vor allem Jod-PVP (poly-vinyl-pyrolidin)

nomien oder Immunthyreopathien), jedoch auch das Weglassen von antithyreoidalen Medikamenten kann zur thyreotoxischen Krise führen. Fast immer sind aber zusätzliche Faktoren notwendig, um die klinischen Symptome auszulösen: eine Jodkontamination – fast ausschließlich mit jodhaltigen Diagnostika und Therapeutika – hat die größte Bedeutung. Ca. 25% aller Hyperthyreosen sind jodinduziert (einige Autoren geben hier bis zu 60% an). Thyreotoxische Krisen jedoch sind sicher zu mehr als 50% durch Jod ausgelöst. Fettlösliche Kontrastmittel sind wegen des Depoteffektes mit deutlich höherem Risiko behaftet (Tab. 4.19).

Pathophysiologisch dominieren bei thyreotoxischer Krise ebenso wie bei Hyperthyreose ohne Krisenexazerbation die catecholaminsensibilisierenden Wirkungen von Schilddrüsenhormon auf Herz und glatte Muskulatur sowie die Folgen des konsekutiven Hypermetabolismus (vgl. S. 4.31). Die tachykarden Rhythmusstörungen werden durch die Hypovolämie im Gefolge der Hyperhydrosis, der profusen Durchfälle und des Erbrechens bedrohlich aggraviert. Auch die Elektrolytimbalance auf gleicher Grundlage kann Rhythmusstörungen provozieren. Die Leberglykogenspeicher sind durch Hypermetabolismus entleert, und es besteht im Gefolge der generalisierten Stoffwechselsteigerung eine relative Niereninsuffizienz.

Klinik

Die *Leitsymptome* der thyreotoxischen Krise sind beeindruckend und beherrschen in der Regel das klinische Bild. Es sind dies tachykarde Rhythmusstörungen (Vorhofflimmern oder -flattern mit tachykarder Überleitung, aber auch VES u. a.), hochgradig psychomotorische Unruhe bis hin zu Somnolenz und Koma, Exsikkose, Hyperhydrosis und Hyperthermie (bis 41 °C).

Es kommen neben diesen Leitsymptomen gehäuft vor: Erbrechen, profuse Durchfälle, psychiatrische und neurologische Symptome mit pseudobulbä-

rer Sprache und unter Umständen paradoxer Adynamie; final schließlich Hypotonie und Schock. Diagnostische Probleme treten dann auf, wenn die genannten Symptome nicht gemeinsam vorkommen, sondern Einzelsymptome das klinische Bild beherrschen (*oligo- oder monosymptomatisches Bild*). Dies gilt vor allem für die psychiatrischen Symptome.

Nach Herrmann wird die klinische Manifestation einer thyreotoxischen Krise in 3 Stadien eingeteilt:

Stadium I: Tachykardien über 150/min, Rhythmusstörungen, Hyperthermie, Diarrhöen, Dehydratation, verstärkter Tremor, Unruhe, Hyperkinese, Agitiertheit, Adynamie.

Stadium II: Symptome des Stadium I mit Bewußtseinsstörungen: örtliche und zeitliche Desorientiertheit, psychotische Zeichen, Stupor und Somnolenz.

Stadium III: Symptome des Stadium I mit Koma.

Eine Subklassifikation wird bestimmt durch das Alter des Patienten: a = Patient unter 50 Jahre, b = Patient über 50 Jahre. Diese Klassifikation hat gewisse prognostische und therapeutische Relevanz.

Diagnose und Differentialdiagnose

Fast immer läßt der hochgradig agitierte Patient mit heißer, warmschweißiger und exsikkotischer Haut oft bei gleichzeitig vorhandener Struma oder endokriner Orbitopathie die *klinische Verdachtsdiagnose* einer thyreotoxischen Krise stellen. Aufgrund der vitalen Bedrohung besteht die Notwendigkeit, vor Sicherung der Diagnose eine Therapie einzuleiten. In jedem Fall ist vor Behandlungsbeginn die Asservation einer Serumprobe (10 ml Vollblut) zur nachträglichen Hormonbestimmung zu fordern. Die klinischen Parameter in ihrer Summation sind jedoch immer diagnostisch entscheidend, da keine strenge Korrelation zwischen Höhe der Serumhormonspiegel und Hyperthyreosemanifestation besteht.

Die Differentialdiagnose ist aufgrund des facettenreichen klinischen Bildes weit gefächert und sollte vor allem infektiöse Erkrankungen (Sepsis, Meningoenzephalitiden usw.), primär kardiale Erkrankungen und Intoxikationen (Delirium) ausschließen (vgl. S. 4.35 und S. 4.41).

Therapie

Die Pathophysiologie macht verständlich, daß die Volumentherapie den initial größten Erfolg verspricht. Die erheblichen Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, aggraviert durch vermehrten Bedarf infolge Hyperthermie, machen eine zügige Substitution zunächst mit physiologischer Kochsalzlösung erforderlich. Thionamide sind hoch zu dosieren. Ein Wirkeintritt ist jedoch nicht unmittelbar zu erwarten. Die Hemmung der peripheren Konversion von

Tabelle 4.20 Therapieregime der Intensivbehandlung einer thyreotoxischen Krise

Volumensubstitution	ca. 1 l in der 1. Stunde, bis zu 8 l/d insgesamt; ZVD-Kontrolle; initial 0,9% NaCl + hochprozentige Glucoselösung
Elektrolytausgleich	nach Maßgabe der Serumparameter und des aktuellen pH-Wertes
Thionamide	160–240 mg/d initial i.v.; Reduktion ca. nach dem 2. Tag auf 80–120 mg und nach 4 Tagen auf 40–60 mg p.o.
Jodid/Lithium	Jodid nur bei <i>nicht</i> jodinduzierten Krisen: NaJ in wäßriger Lösung pro inf. oder Lugolsche Lösung p.o.; alternativ Lithium mit 1–1,5 g/d p.o., ggf. als LiCl-Lösung i.v. (Serumspiegelkontrollen: nicht über 1,0 mmol/l)
β-Blocker	z. B. Propranolol i.v. 1–5 mg/d oder 2–3 × 40 mg p.o. (cave negative Inotropie)
Prednisolon	150–200 mg Prednisolonäquivalent/d
Vitamin B ₁	z. B. 1 Ampulle BVK „Roche“ i.v./d.

T₄ zu T₃ und die Substitution der relativen NNR-Insuffizienz werden mit Corticoiden bewirkt. β-Blocker bewirken ebenfalls eine Konversionshemmung und behandeln die tachykarden Rhythmusstörungen. Ihr Einsatz verbietet sich bei drohendem Zirkulationsversagen oder wegen der bekannten Kontraindikationen; in der Regel jedoch verbessert sich die Hämodynamik entscheidend unter dieser Medikation. Die gesteigerte motorische Unruhe macht eine Sedation notwendig. Bei Einsatz von Jodid sollte dessen hypersekretorische Wirkung bedacht werden (Ateminsuffizienz). Vor dem Einsatz von Catecholaminen muß aufgrund der drastisch erhöhten Catecholaminsensibilität gewarnt werden (vgl. zur medikamentösen Therapie Tab. 4.20). Additiv sind physikalische Maßnahmen zur Temperatursenkung notwendig.

Mit der *Plasmapherese* wird im wesentlichen das TBG-gebundene SD-Hormon entfernt, das ja nur 25% des extrathyreoidalen T₄-Pools bzw. 10% des T₃-Pools ausmacht. Die Indikation ist noch nicht allgemein anerkannt, es wird aber ihr Einsatz ab Stadium IIa empfohlen, oder aber in den Fällen, in denen sich die vitale Bedrohung durch die Stoffwechselentgleisung nicht mit konservativen Maßnahmen abwenden läßt. Die Klinik und die laborchemischen Befunde zeigen nicht in allen Fällen die erwartete Besserung.

Die zuverlässigste Methode zur Reduzierung des SD-Hormonpools scheint die *Operation*. Dies gilt nur für Zentren mit entsprechender Erfahrung. Als absolute Indikation gelten jodinduzierte Krisen bei Autonomie sowie schwere unvorbehandelte Hyperthyreosen (Basedow und Autonomien) nach Jodexposition. Der Operationszeitpunkt und die Indikation muß immer auch von der individuellen Risikokonstellation (Alter, Begleiterkrankungen, Kreislaufsituation) und von zusätzlichen Faktoren, wie z. B. der Art des Kontrastmittels (s. oben) abhängig gemacht werden. Relative Indikation ist eine Therapieresistenz: nicht mehr als 24 Stunden

nach Beginn der Erstbehandlung sollte eine definitive Entscheidung zur Früh- oder Elektivoperation getroffen werden. Empfohlen wird eine Hemithyreoidektomie und kontralateral subtotale Strumaresektion bei Autonomien sowie eine „near total“ Thyreoidektomie bei Basedow-Patienten wegen geringerer Rezidivgefährdung. Eine Vor- und Nachbehandlung durch Plasmapherese erscheint zwar sinnvoll, ihr Effekt ist aber nicht belegt. Zahlen zur Operationsletalität liegen nicht vor.

Prävention und Prognose

Sinnvoll erscheint der Verzicht auf jodhaltige Hautdesinfizienzien und jodhaltige Pharmaka wo immer möglich. Bei Amiodarone z. B. oder anderen Medikamenten, wo ein solcher Verzicht unter Umständen nicht möglich ist, sollten regelmäßige Kontrollen gewissenhaft durchgeführt werden. Außerdem sollten alle durch Jodexposition gefährdeten Patienten erfaßt (Bestimmung des basalen TSH im supersensitiven Assay, Anamnese usw.) und ihr Risiko abgeschätzt werden. Absolute Zahlen hierzu fehlen. Es bestehen jedoch Hinweise darauf, daß die einmalige Applikation auch größerer Mengen von anorganischem Jodid, Jod aus Jod-PVP und wasserlöslichen, nierengängigen Kontrastmitteln infolge schneller Elimination und Fehlen eines Depoteffektes seltener zur Krise führt als chronische oder mehrfache Applikation von jodhaltigen Expektoranzien, Augentropfen, PVP-Jodkomplexen und fettlöslichen Kontrastmitteln. Eine Präventivbehandlung von Risikopatienten, deren Wirksamkeit derzeit keinesfalls erwiesen ist, sollte von der Indikation zur Gabe jodhaltiger Pharmaka/Diagnostika abhängig gemacht werden (vgl. Tab. 4.21). In allen Fällen Kontrollen in anfangs 3wöchigen und später längeren Intervallen klinisch und laborchemisch.

Die Latenz bis zum Auftreten einer Thyreotoxikose nach Kontrastmittelbelastung beträgt 5 Tage bis zu 3 Monate. In 20–50% der Fälle verläuft eine

Tabelle 4.21 Präventive Therapie vor Kontrastmittelgabe bei Prädisposition

Relative Indikation: Kontrastmittel erst nach Diagnostik (Funktion, Sonographie, Szintigraphie ggf. nach Suppression usw.) und ggf. Therapie

Dringliche Indikation: 1 Woche Vorbehandlung mit Thionamiden und anschließende Kontrastmittelbelastung mit Nachbehandlung über 14–21 Tage (bei lipophilen Kontrastmitteln erheblich länger)

Absolute Indikation: i.v. Gabe von Thionamiden am Untersuchungstag und Nachbehandlung wie bei dringlicher Indikation angeben

thyreotoxische Krise letal. Patienten über 50 Jahre haben in der Regel eine ungünstigere Prognose. Es kann nicht gesagt werden, ob sich diese Zahlen durch den Einsatz der Plasmapherese und/oder der Strumaoperation entscheidend senken lassen.

Hyperthyreose und Schwangerschaft

Bei Vorliegen einer Hyperthyreose ist die Konzeptionswahrscheinlichkeit deutlich erniedrigt. Jedoch sind 1–2% der schwangeren Frauen hyperthyreot. Die überwiegende Mehrzahl leidet an einer Immunthyreopathie vom Basedow-Typ (Verhältnis Basedow:Autonomie ca. 7:1). Eine endokrine Orbitopathie tritt jedoch nur bei etwa einem Drittel der Immunthyreopathiepatientinnen auf. In ca. der Hälfte der Fälle wird die Diagnose erst in graviditate gestellt.

Pathophysiologie und Klinik

In der 2. Schwangerschaftshälfte ist die kindliche Schilddrüse in der Lage, den fetalen Organismus mit Schilddrüsenhormon zu versorgen. Sie ist sensibel für Substanzen, für die ein plazentarer Transfer möglich ist. Hierzu sind zu rechnen Jodid, TRH, alle antithyreoidale Medikamente der Thionamidgruppe, thyreoideastimulierende Immunglobuline der Klasse G sowie Perchlorat und β -Blocker. Praktisch nicht plazentagängig sind Schilddrüsenhormone (T_3 und T_4 sowie deren Metabolite) und das hypophysäre TSH. Immunmodulatorische Substanzen der Plazenta (z. B. α -Fetoprotein, α -Makroglobulin, β_1 -Glucoprotein) remittieren oder mitigieren durch Ausbildung einer Immuntoleranz bei der Mutter die immunogene Aktivität des Morbus Basedow. Mit dem Wegfall dieser Immuntoleranz post partum tritt bisweilen die Autoimmunerkrankung nach 2–6 Monaten bei der Mutter um so ausgeprägter auf im Sinne eines Rebound-Phänomens (*post partum Thyreoiditis*).

Im *klinischen Verlauf* kommt es daher ab dem 2. Trimenon häufig zu einer Symptombesserung. Hier ist wohl zum einen der gesteigerte Hormonbedarf der Mutter von Bedeutung und zum anderen für Patientinnen mit Immunthyreopathie die oben

erwähnte Immuntoleranz. Die Komplikationsrate bei Schwangerschaften behandelter hyperthyreoter Mütter liegt mit insgesamt ca. 11% über der von gesunden Schwangeren. In 7% kommt es zur Fehlgeburt, in 4% beendet eine Frühgeburt die Schwangerschaft.

Diagnostik und Therapie

In der Diagnostik muß aufgrund der Gefahr einer fetalen Schilddrüsenbeschädigung durch Radionuklide konsequent auf deren Applikation verzichtet werden. Die Sonographie ist problemlos möglich. Gerade in der Schwangerschaft sind in der Funktionsdiagnostik nur die Parameter für das freie Schilddrüsenhormon aussagekräftig, da es östrogen-induziert zur vermehrten TBG-Synthese kommt. Obwohl gezeigt werden konnte, daß es durch schwache thyreotropinähnliche Wirkung von plazentaren Stimulatoren wie HCG, HMT oder HCT zu einer partiellen TSH-Suppression kommt, bleibt auch in supersensitiven Assays der basale TSH-Wert im Verlauf einer normalen Schwangerschaft konstant. Er kann allerdings im Rahmen einer bei Blasenmole (bis zu 20% der Fälle) und Chorionkarzinom vorkommenden Hyperthyreose auch drastisch erhöht sein. Die Differentialdiagnose der Hyperthyreose in graviditate muß diese beiden Erkrankungen berücksichtigen.

Eine *medikamentöse Hyperthyreosebehandlung* muß unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die fetale Schilddrüse zurückhaltend durchgeführt werden. Im 2. oder 3. Trimenon ist eine Dosisreduktion oder ein Auslaßversuch aus den genannten Gründen fast immer möglich. Eine niedrigdosierte Monotherapie mit Thiamazol/Carbimazol oder Propylthiouracil (vgl. S. 4.37) ist das Mittel der Wahl. Da auch bei der letztgenannten Substanzgruppe ein Übertritt auf das Neugeborene mit der Muttermilch nicht auszuschließen ist, sollen alle so behandelten Mütter abstillen. Eine Kombinationsbehandlung (antithyreoidale Medikamente mit Schilddrüsenhormon) ist obsolet, da sie höhere Thyreostatikadosen erfordert, deren Folgen für die kindliche Schilddrüse nicht durch Schilddrüsenhormongabe kompensiert werden können. So resultiert auch das Verbot, schwangere Frauen mit *Radiojod* zu behandeln, nicht so sehr aus der befürchteten Teratogenität wie aus einer zu erwartenden „Mitbehandlung“ der fetalen Schilddrüse und konsekutivem Kretinismus. Als Indikation zur *Operation* in Einzelfällen werden angesehen: schwere mechanische Komplikationen, Allergie gegen antithyreoidale Substanzen und die Notwendigkeit zu hochdosierter medikamentöser Therapie z. B. in der Folge einer jodinduzierten Hyperthyreose.

Auswirkungen beim Kind

Die Mißbildungsrate korreliert nicht zur Höhe der antithyreoidalen Medikation, sondern zur Funktionslage während der Schwangerschaft. Sie ist am

höchsten bei unbehandelten Schwangeren (ca. 6% im Vergleich zu 3% bei ausreichend therapierten Müttern, die damit ein etwa dem gesunden Kollektiv entsprechendes, kindliches Mißbildungsrisiko zeigen). Bei im Schwangerschaftsverlauf zufriedenstellender Funktionslage der Mütter mit Immunthyreo-

pathie weisen dennoch 3% der Kinder eine auf dem Boden des diaplazentaren IgG-Transfers entstandene neonatale Hyperthyreose mit Struma auf. 3% entwickeln durch die antithyreoidalen Medikamente eine konnatale Struma und 1% eine konsekutive konnatale Hypothyreose.

Endokrine Orbito- und Dermatopathie

Die beiden Krankheitsbilder sind eng miteinander assoziiert. Der zur sog. endokrinen Orbitopathie synonym gebrauchte Begriff der „endokrinen Ophthalmopathie“ wird heute kaum noch verwandt, da er die Beteiligung auch okulärer Gewebe suggeriert.

Definition und Vorkommen

Bei der *endokrinen Orbitopathie* handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine im Verlauf eigenständige Autoimmunerkrankung des extraokulären Orbitalgewebes, die in den weitaus meisten Fällen mit einer Immunthyreopathie vom Basedow-Typ assoziiert ist. Gemeinsames Vorkommen von Orbitopathie, Struma und Exophthalmus wird als „Morseburger Trias“ bezeichnet. Bei rein klinischer Diagnose sind ca. 70% der Basedow-Patienten betroffen, die schweren Verlaufsformen (s. unten) finden sich in 3–5% der Immunhyperthyreosen. Der Einsatz empfindlicher Diagnosemethoden scheint jedoch zu belegen, daß eine Augenbeteiligung bei nahezu allen Basedow-Patienten in mehr oder weniger starker Ausprägung vorhanden ist. Bei den klinisch betroffenen Patienten tritt sie in etwa 70% der Fälle in enger zeitlicher Beziehung zur initialen Hyperthyreosesymptomatik auf. In knapp 30% folgt sie der übrigen klinischen Manifestation nach. Selten geht sie einer Hyperthyreose voraus, und ebenso selten kommt sie erst nach ablativer Therapie vor. So zeigen wenige Patienten eine primär euthyreote und nur Einzelfälle eine hypothyreote Stoffwechsellage. Einseitigkeit besteht klinisch bei ca. 10% der Patienten; hier kann es aber nachfolgend zum Befall auch der zweiten Orbita kommen.

Die *endokrine Dermatopathie* ist hochwahrscheinlich eine vergleichbare organspezifische Autoimmunerkrankung der Haut und kommt fast nur in Vergesellschaftung mit der endokrinen Orbitopathie bei bis zu 4% der Immunhyperthyreosen vor. Prinzipiell kann sie das gesamte Integument erfassen (Extremitäten, Rumpf, Gesicht), meist manifestiert sie sich jedoch als *zirkumskriptes prätibiales Myxödem*. Dem zirkumskripten Myxödem nahestehend und mit diesem wiederum sehr selten assoziiert ist die kolbige Auftreibung der Fingerendphalangen (sog. *Akropachy*).

Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ursache beider Erkrankungen ist nicht geklärt. Mittlerweile existieren jedoch Hinweise auf pathophysiologisch bedeutsame zelluläre und humorale Autoimmunmechanismen. So gelang bei Patienten mit endokriner Orbitopathie der Nachweis von Autoantikörpern (IgG) gegen Retrobulbärgewebe. Auch für ein spezifisches Antigen des retrobulbären Gewebes scheint es Belege zu geben. Außerdem konnten Autoantikörper gegen nicht näher zu definierende Augenmuskelantigene in über 70% der Patienten mit florider endokriner Orbitopathie gefunden werden. Diese Autoantikörperphänomene sind wahrscheinlich jedoch nicht primär für die Orbitopathie verantwortlich, da sie gegen normalerweise nicht exponierte Zytosolbestandteile gerichtet sind. Ein atypisches TSH-Korrelat (identisch mit dem legendären exophthalmus-produzierenden Faktor EFP [?]) wird neuerdings als antigen diskutiert. T-Zell-vermittelte Autoimmunmechanismen sind vermutlich ebenfalls involviert.

Im floriden Stadium ist primär die extraokuläre Muskulatur betroffen. Sie zeigt eine lymphozytäre Infiltration, eine ödematöse Schwellung und einen Anstieg an Glucosaminglucanen (GAG), durch die Produktion einsprossender Fibroblasten bedingt. GAG ist im Harn nachweisbar. Im Serum ist ein sog. ophthalmisches Immunglobulin zu finden. Es kommt außerdem zur Einlagerung und Verquellung saurer Mucopolysaccharide im Gewebe. Diese Vorgänge betreffen vor allem den M. rectus inferior. Seine erhöhte Rigidität schränkt scheinbar die Kontraktilität des M. rectus superior ein („Heberschwäche“), der selbst jedoch häufig mitbetroffen ist. In der Regel sind mehrere Augenmuskeln und in knapp einem Drittel der Fälle alle Muskeln eines Auges befallen. Die Volumenzunahme des Retrobulbärgewebes ist für die krankheitstypische Protrusio verantwortlich. Diese wird mit zunehmendem Krankheitsverlauf irreversibel, da die floriden entzündlichen Veränderungen in einen chronisch fibrosierenden Zustand münden. Das retroorbitale Fettgewebe ist sekundär beteiligt und kann gleichfalls bindegewebig umgewandelt werden. Interstitielles Bindegewebe und Tränenrüsen (Conjunctivitis sicca) können ebenfalls diesem Prozeß unterworfen sein.

Die Veränderungen der Gewebe sind bei der endokrinen Dermatopathie ähnlich; auch werden gleichartige Autoimmunphänomene beschrieben.

Symptomatologie

Die bis heute gebräuchliche Einteilung in 6 Stadien läßt einen phasenhaften Verlauf vermuten, der jedoch nicht die Regel ist. Wünschenswert ist ein Gradierungsschema, welches Verschlechterungen bzw. Verbesserungen im Einzelfall und in kontrollierten Studien mit und ohne Therapie so genau wie möglich zu erfassen erlaubt.

Lidödem und *konjunktivale Injektion* gelten als Frühsymptome. Gemäß dem klinischen Erscheinungsbild werden die Symptome der endokrinen Orbitopathie geordnet wie in Tab. 4.22 angegeben. Außerdem sind typisch eine Konvergenzschwäche (*Moebius-Zeichen*), das Sichtbarwerden eines weißen Sklerensaumes oberhalb des Limbus beim Geradeausblick (*Dalrymple-Phänomen*), die Oberlidretraktion beim Blick nach unten (*Graefe-Zeichen*), ein Glanzauge und ein seltener Lidschlag (*Stellwag-Zeichen*). Das Sichtbarwerden von Ansätzen der lateralen Augenmuskulatur beim Geradeausblick wird *Bonamoursches Zeichen* genannt. Zusätzlich können vorkommen: Fremdkörpergefühl, Photophobie, Xerophthalmie oder vermehrter Tränenfluß. Die seltenen progredienten und schweren Verlaufsformen werden als *maligner Exophthalmus* bezeichnet.

Diagnose und Differentialdiagnose

Die rein klinische Diagnose ist in einigen Fällen unsicher. In den meisten Fällen jedoch ist die Augensymptomatik bei manifester Hyperthyreose ohne weitere diagnostische Maßnahmen einer endokrinen Orbitopathie zuzuordnen. Eine Befundobjektivierung ist zur Verlaufsbeurteilung notwendig. Diese geschieht in Kooperation mit dem Ophthalmologen am einfachsten mittels eines *Exophthalmometers nach Hertel* (Bestimmung des Ausmaßes der Protrusio). Ergänzt wird diese Methode durch die *Gesichtsfeldbestimmung* (Motilitätsbeurteilung des Bulbus, Hinweise auf Optikusschädigung). Eine Schädigung des N. opticus kann auch schon frühzeitig durch die *Ableitung visuell evozierter Potentiale* nachgewiesen werden. Der Befundobjektivierung, der „Frühdiagnose“ und der differentialdiagnostischen Abgrenzung dient die *Sonographie der Orbita*. Die Verdickung der Augenmuskeln, der Sehnervenscheide, des Sehnervs und des Periosts sind so noch vor Einsetzen klinischer Symptome quantifizierbar. Die *orbitale Computertomographie* (ohne Kontrastmittel) ist aufwendiger und der Sonographie häufig in der Aussagefähigkeit unterlegen. Gleiches gilt für die *Kernspinaresonanztomographie*. Ergänzende Verfahren sind die einfache Schädelröntgenaufnahme und die konventionelle Tomographie der Orbita. Einen Beitrag zur differentialdiagnostischen Abgrenzung und zur Aktivitätsbeurteilung liefert die *Blickrichtungstonometrie*: im Regelfall erhöht sich der Augendruck bei Blickrichtungsänderung nach oben nicht über 5,5 mmHg. Höhere Werte sind empfindliche Zeichen einer retrobulbären Raumfor-

Tabelle 4.22 Symptomatologie der endokrinen Orbitopathie (nach Pickardt u. Boergen)

<i>Lidveränderungen:</i>	Lidödeme, Oberlidretraktion
<i>Protrusio bulbi sive bulborum:</i>	Konjunktivitis, Chemosis, behinderter Lidschluß, Keratitis, Ulcus corneae
<i>Augenmuskelfunktionsstörungen:</i>	Doppelbilder, Pseudolidretraktion, Pseudoglaukom
<i>Optikuskomplikationen:</i>	Visusverminderung bis zu Amaurosis

derung und korrelieren gut mit der sonographisch/computertomographisch objektivierbaren Augenmuskelerdickung.

Der Wert des GAG-Nachweises im Harn und der Serumbestimmung des sog. ophthalmologischen Immunglobulins für Diagnose und Verlaufsbeurteilung ist derzeit nicht einzuschätzen.

Die *Differentialdiagnose* ist in der Tab. 4.23 wiedergegeben. Im Falle einer Myasthenie ermöglichen der Tensilonstest, die Elektromyographie und zusätzliche klinische Beschwerden eine Abgrenzung. Der sog. *intermittierende Exophthalmus* infolge Hämangioms der Orbita ist durch Bücken und Pressen provozierbar. Ein *pulsierender Exophthalmus* kann vorkommen bei Aneurysmata aber auch bei Sinus-cavernosus-Thrombose. Der *einseitige Exophthalmus* bei Hydrophthalmie, einseitig hoher Myopie oder bei Hornerschem Symptomenkomplex täuscht einen kontralateralen Exophthalmus vor. Das sog. *Pseudotumor-orbitae-Syndrom* (Orbitafibrose) ist gekennzeichnet durch einen meist einseitig beginnenden, akuten und in der Regel schmerzhaften Exophthalmus mit spontaner Rezidiv- und Remissionsneigung bei gutem Ansprechen auf eine Corticoidmedikation. Eine Achsabweichung des Bulbus und ein einseitiger Exophthalmus sind primär malignomsuspekt.

Therapie

Eine Kausaltherapie ist nicht bekannt. Immunsuppressiva können nicht generell empfohlen werden (s. unten). Die Chancen einer therapeutischen Besserung steigen bei allen nicht operativen Methoden mit dem frühzeitigen Beginn einer Behandlung. Der Therapieerfolg ist aufgrund der Unberechenbarkeit spontaner Remissionen nur schwer objektivierbar. Unbestritten scheint jedoch, daß notwendige Voraussetzung eines optimalen Therapieergebnisses die zügige Stoffwechsellnormalisierung einer begleitenden Immunhyperthyreose ist (vgl. S. 4.37). Noch nicht ausreichend belegt ist die Verschlechterung der Symptomatik in Phasen iatrogenen Hypothyreose.

Bei etwa der Hälfte der Patienten läßt sich die Augensymptomatik schon durch Beherrschung der Hyperthyreose günstig beeinflussen, ohne daß weitere Behandlungsmaßnahmen indiziert sind. Die Indikation zur Therapie mit über Lokalthérapeutika hinausgehenden Maßnahmen ist durch den klini-

Tabelle 4.23 Wichtigste Ursachen der „Orbitopathie“ bei orbitalen und periorbitalen Erkrankungen (Differentialdiagnose)

<i>Immunogene Ursachen</i>
– Immunthyreopathie vom Basedow-Typ (endokrine Orbitopathie)
– immunogene Thyreoiditis (endokrine Orbitopathie)
<i>Entzündliche Ursachen</i>
– Myositis der extraokulären Augenmuskeln
– Orbitaphlegmone (z. B. bei Sinusitiden o. ä.)
– Sialadenitis
– Infiltration bei Wegnerscher Granulomatose o. a.
<i>Vaskuläre Ursachen</i>
– Sinus-cavernosus-Thrombose
– Hämangiomata
– Aneurysmata
– AV-Fisteln (auch posttraumatisch) o. a.
– Blutungen (auch nichtvaskulärer Ursache)
<i>Neoplasien</i>
– Hodgkin-/Non-Hodgkin-Lymphome (Mikulicz-Syndrom)
– Tränendrüsenkarzinom
– Nebenhöhilentumoren
– osteogene Tumoren und Metastasen (z. B. Mamma-, Bronchial- oder Schilddrüsenneoplasma, eosinophiles Granulom)
– Meningeome (z. B. im Keilbeinbereich)
– Mukozelen
<i>Neurogene Ursachen</i>
– Augenmuskelbeteiligungen bei zentralneurologischen Erkrankungen (Raumforderungen, Ischämien usw.)
– Myopathien (z. B. Myasthenie mit Augenmuskelbeteiligung)
<i>Andere Ursachen</i>
– Pseudotumor-orbitae-Syndrom
– allergische Ödeme
– kontralateraler Enophthalmus bei einseitig hoher Myopie, Horner-Syndrom oder Hydrophthalmie
– Mißbildungen und Dysplasien der Orbita
– Vitaminmangelzustände (C und A)
– Steroidmedikation

schen Verlauf und die subjektive Beeinträchtigung, spätestens aber beim Auftreten von Doppelbildern gegeben.

Möglichkeiten einer symptomatischen Therapie sind mit lokal medikamentösen, systemisch medikamentösen, strahlentherapeutischen und operativen Maßnahmen gegeben. In diesen Fällen ist die Kooperation von Endokrinologen, Ophthalmologen und gegebenenfalls Strahlentherapeuten zwingend. Die Operation ist ebenso wie die Plasmapherese (die möglichst unter Corticoid und/oder immunsuppressiver Behandlung durchgeführt werden sollte) speziell erfahrenen Zentren als Ultima ratio bei drohendem Visusverlust vorbehalten. Gleiches gilt auch heute noch für eine immunsuppressive Medikation. Eine spezielle Behandlung der endokrinen Dermatopathie ist nicht erforderlich.

Medikamentöse Therapie

Lokal kommen methylcellulosehaltige Augentropfen und die nächtliche Applikation gelhaltiger Gleitmittel bei Conjunctivitis sicca in Betracht. Die nächtliche Hochlagerung des Kopfes hat einen positiven Einfluß auf ein vorhandenes Lidödem durch Förderung des venösen und lymphatischen Abflusses. Eine Photophobie wird durch die Verordnung getönter Brillengläser gemildert.

Eine systemische *Corticoidbehandlung* wird initial hochdosiert durchgeführt, z. B. in Dosen zwischen 60 und 100 mg Prednisolonäquivalent pro Tag. Über einen Zeitraum von 2–4 Wochen kann anschließend die Dosis zur Erhaltung auf 5–15 mg reduziert werden. Die individuelle Ansprechbarkeit sollte mehr als starre Schemata zur Dosisfindung beitragen. Wiederholungsbehandlungen sind nach gleichem Verfahren möglich. Eine Kombination mit der lokalen Strahlentherapie verbessert den Therapieeffekt und kann dann sowohl mit niedrigeren Herddosen als auch mit weniger Corticoiden durchgeführt werden, was die Nebenwirkungsrate beider Behandlungsverfahren senkt.

Die noch intolerabel hohen Nebenwirkungen limitieren neben den genannten Einschränkungen die Gabe von *Immunsuppressiva*. Cyclosporin A, das in Kombination mit Corticoiden die besten Therapieergebnisse zeigt, soll eine Neubildung der symptomauslösenden Autoantikörper verhindern.

Retrobulbärbestrahlung

Das Zielvolumen der Radiatio umfaßt nicht nur den Retrobulbärraum, sondern den Orbitatrichter einschließlich der dorsalen Bulbushälfte. Dieses Vorgehen ist notwendig, um alle extraokulären Augenmuskeln in das Bestrahlungsfeld einzubeziehen. Appliziert werden in der Regel 20 Gy in fraktionierten Einzeldosen von je 2 Gy. Niedrigere Dosen zwischen 6 und 13 Gy sind mit großer Wahrscheinlichkeit jedoch ebenso effektiv. Da es gilt, die Linse durch minimale Strahlenbelastung weitmöglichst zu schonen und eine Radiatio oft mehrmals durchgeführt werden muß, scheint die geringere Dosis die günstigere zu sein. Ein optimaler Therapieeffekt wird durch Kombination mit Corticoiden erzielt. Die Bestrahlung erfolgt über seitlich opponierende Felder von den Schläfen her.

Bei einer Gesamtdosis von 6 Gy im Zielvolumen beträgt die Strahlenbelastung (Ganzkörperdosis) 240 mrem (2,4 mSv). Dies entspricht der doppelten natürlichen Strahlenbelastung pro Einwohner und Jahr in der Bundesrepublik und ist somit vertretbar. Bei Einsatz der geschilderten Technik wird die Linse mit etwa 3–5% der Dosis (z. B. 0,4 von 8 Gy Gesamtdosis) belastet. Als kritische Grenze für die Nebenwirkung einer geringfügigen Linsentrübung werden Linsen-Dosen zwischen 5,5 und 12 Gy angegeben, schwere Katarakte treten erst nach 15 Gy auf. Da die Wirksamkeit einer Corticoidbehandlung der niedrigdosierten Strahlentherapie vergleichbar ist,

das Nebenwirkungsrisiko der Corticoide jedoch höher liegt, wird in der Frühbehandlung von einigen Autoren heute die Radiatio als Monotherapie bevorzugt.

Operative Therapie

Operative Maßnahmen sind nur dann indiziert, wenn die endokrine Orbitopathie, belegt durch die Ergebnisse der quantifizierenden Diagnosemethoden, über mindestens 6 Monate stationär ist, oder aber der progrediente, konservativ nicht beherrschbare Verlauf einen Visusverlust unmittelbar befürchten lässt.

Die *Tarsoraphie* (operative Korrektur des Oberlides) ist ein vergleichsweise harmloser Eingriff, der in letzter Zeit häufiger und meist aus kosmetischer Indikation durchgeführt wird. Die Indikation sollte öfter gestellt werden. *Schielopoperationen* zur Korrektur der Augenmuskeln erfordern einen erfahrenen Operateur, und die Ergebnisse sind letztlich nicht immer zufriedenstellend. Nur bei Doppelbildern, die durch die Verordnung von Prismengläsern nicht tolerabel kompensiert werden können, sollte eine operative Korrektur versucht werden. Die *Dekompressionoperation der Orbita* ist ein Verfahren für verzweifelte Fälle mit drohendem Visusverlust und nur in Einzelfällen indiziert. In den USA wird die Indikation von wenigen Operateuren groß-

zügiger gestellt, z. B. auch zur kosmetischen Korrektur.

Verlauf und Prognose

Da mit hoher Wahrscheinlichkeit eine frühe Behandlung die Progredienz der Augensymptome verhindern kann, besteht die Tendenz, eine endokrine Orbitopathie heute eher als bisher zu behandeln. Allerdings sind die symptomatischen Therapieansätze in einigen Fällen nicht zufriedenstellend und Restzustände müssen toleriert werden. Eine ungünstige Beeinflussung des Verlaufs durch eine frühzeitige Operation oder Radiojodbehandlung der Schilddrüse ist nicht erwiesen. Schwere Verläufe sind bei der optimalen medikamentösen Behandlung der begleitenden immunogenen Schilddrüsenerkrankung heute eine seltene Ausnahme geworden, betreffen dann aber eher Männer als Frauen.

Die Wirksamkeit der Strahlentherapie ist am ausgeprägtesten bei akut-entzündlich bedingten und progredienten Symptomen. Am besten spricht die Weichteilschwellung an, Augenmuskeleränderungen, Protrusio und Visus reagieren jedoch unterschiedlich. Eine Erklärung hierfür dürfte in dem individuell unterschiedlichen Grad der eingetretenen Fibrosierung zu suchen sein. Insgesamt sprechen 80–90% der Patienten gut bis sehr gut auf die Behandlung an.

Hypothyreosen

Einer Schilddrüsenunterfunktion können die verschiedensten thyreoidalen und nicht thyreoidalen Erkrankungen zugrunde liegen, die differentialdiagnostisch gegeneinander abgegrenzt werden müssen.

Definition

Der Begriff *Hypothyreose* charakterisiert die klinischen Folgeerscheinungen einer Minderversorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormon. Eine *primäre Hypothyreose* liegt vor, wenn aufgrund einer thyreoidalen Grunderkrankung die Sekretion von Schilddrüsenhormon unzureichend ist. Eine mangelhafte TSH-Stimulation der Schilddrüse bei hypophysären oder hypothalmischen Grunderkrankungen besteht bei *sekundärer Hypothyreose*. Die laborchemische Befundkonstellation von erhöhtem basalen TSH-Wert bzw. überschießender TSH-Antwort im TRH-Test (vgl. S. 4.35) bei normalen Laborparametern für das freie Schilddrüsenhormon kennzeichnet die sog. *Grenzwerthypothyreose* (Synonyma: latente oder subklinische Hypothyreose).

Angeborene (konatale) Hypothyreosen resultieren aus schon in der Fetalzeit oder in der unmittelbaren postpartalen Periode einsetzenden Störungen der Versorgung mit Schilddrüsenhormon. Von *ende-*

mischem Kretinismus spricht man bei Auftreten konnataler Hypothyreosen in endemischen Jodmangel- und Strumagebieten (exogene Ursache). Der *sporadische Kretinismus* tritt in Endemie- und Nichtendemiegebieten gleich häufig auf und ist Folge endogener Störungen. *Erworbene Hypothyreosen* kommen im Kindes- und Jugendalter kaum vor und manifestieren sich vorwiegend zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr aufgrund der differentialdiagnostisch möglichen Ursachen (vgl. S. 4.53, Tab. 4.26).

Konatale Hypothyreosen

Die angeborene Schilddrüsenunterfunktion zeigt eine Inzidenz von 1:3000–5000. Die generelle Einführung des TSH-Screening (vgl. S. 4.35, 4.52) hat erfreulich zum Rückgang der gefürchteten und irreversiblen Folgeerscheinungen beigetragen.

Ätiologie

Der exogene Jodmangel ist die Hauptursache des global immer noch weitverbreiteten endemischen Kretinismus. Hier sind außerdem andere Kropfnocken und medikamentöse Ursachen von Bedeutung

(vgl. S. 4.23). Nach Ursachen und pathophysiologischen Gesichtspunkten teilt man die konnatale Hypothyreose ein wie in Tab. 4.24 angegeben. Die unvollständige Penetranz einer angeborenen Störung der Jodverwertung (*Dyshormonogenese*, ca. 30% der Fälle mit sporadischem Kretinismus; vgl. Tab. 4.25), führt zu unterschiedlichen Schweregraden der klinischen Manifestation. Bei Schilddrüsendys- und -aplasie (ca. 70% der Fälle mit sporadischem Kretinismus) findet sich in 20% eine Athyreose, bei 10–20% eine rudimentäre Halsschilddrüse sowie bei 50–70% eine Zungengrundstruma.

Symptomatologie

Die Formen *konnataler Hypothyreosen*, die durch eine *Dyshormonogenese* bedingt sind, gehen in der Regel mit der Ausbildung eines Kropfes einher. Bei diesen autosomal rezessiv-erblichen Stoffwechselstörungen kann jedoch auch eine Euthyreose vorliegen, oder es kommt erst im Verlauf der ersten Entwicklungsjahre zur Manifestation einer Hypothyreose (inkomplette Defekte). Dies gilt in gleichem Maße auch für Patienten mit einem endemischen Kretinismus, die in 50–70% eine Struma aufweisen. Endemische Kretins können jedoch auch nach initialer (unerkannter) Hypothyreose im späteren Leben euthyreot sein. Kinder mit Schilddrüsendys- oder -aplasie zeigen keine Schilddrüsenvergrößerung. Die Ausbildung und die Schwere klinischer Symptome ist bei allen Ursachen abhängig vom Ausmaß der thyreoidalen Restfunktion.

Am *Skelett* zeigen sich die Folgen der hypothyreoten Stoffwechsellage in einem Entwicklungsrückstand des Knochenalters mit atypischen, multizentrischen und verspätet auftretenden Epiphysenkernen (*Epiphysendysgenese*). Es findet sich ein verzögertes enchondrales Wachstum vor allem der langen Röhrenknochen, ein verspäteter Schluß der Fontanellen, eine unzureichende oder fehlende Pneumatisierung der Schädelknochen, ein verspäteter Epiphysenschluß und ein verspäteter Zahndurchbruch. An den Hüftgelenken kommt es durch eine Schenkelhalshypoplasie zu typischen Veränderungen im Sinne einer

Tabelle 4.24 Einteilung und Ursachen der konnatalen Hypothyreose

<i>Angeborene (irreversible) Hypothyreose</i> bei	
–	Schilddrüsenaplasie (Athyreose)
–	Schilddrüsendysplasie entop (an normaler Lokalisation) ektop (z. B. Zungengrundstruma)
–	Jodfehlverwertung (vgl. Tab. 4.25)
–	peripherer Schilddrüsenhormonresistenz
–	TSH-Mangel
<i>Intrauterin erworbene Hypothyreose</i> (reversibel oder teilreversibel) bei	
–	Jodmangel
–	Jodexzeß
–	materner Belastung mit Kropfnoxen
–	immunogen

kretinistischen Osteochondropathie. In Zusammenhang mit den lokalen Skelettveränderungen wie Plattwirbeln (u. U. keilförmige Deformierung), Brachycephalie, Sellavergrößerung und mit einer allgemeinen Bindegewebsschwäche (Neigung zu Hernien) ergibt sich das typische klinische Vollbild einer unbehandelten kongenitalen Hypothyreose: dysproportionierter Minderwuchs bei kurzen Extremitäten, plumper Körperbau mit Watschelgang, aufgetriebener Leib und ein kurzer, dicker Hals. Das Gesicht ist rund mit stumpfer und bewegungsarmer Mimik und niedriger Stirn. Es zeigt einen flachen, breiten Nasenansatz (myxödematöser Kretin).

Die *neurologischen Störungen* basieren auf der Myelinisierungshemmung der Nervenscheiden und bestehen in Intelligenzdefekten von leichter intellektueller Minderbegabung bis hin zu schwerster Idiotie sowie diversen neurologischen Ausfällen (Spastik usw., neurologischer Kretin). Diese Folgen sind aufgrund des bereits in utero wirksamen hormonellen Defizits unter Umständen auch durch frühzeitigste Therapie nicht mehr reversibel. Die Schwerhörigkeit beim *Pendred-Syndrom* (Struma infolge kongenitalen Peroxidase mangels mit Schwerhörigkeit und fakultativer Hypothyreose) ist Folge einer intrauteri-

Tabelle 4.25 Formen und Diagnostik der Jodfehlverwertung

Defekt	Diagnostische Kriterien
Jodinationsstörung	szintigraphisch keine Jodraffung der Schilddrüse (auch nicht nach TSH-Stimulation)
Jodisationsstörung	Depletionstest mit KClO ₄ positiv
Koppelungsdefekt	Koppelung jodierter Tyrosine zu T ₃ und T ₄ gestört: Ausschußdiagnose; isolierter Defekt der Koppelung zu T ₄ : freies T ₄ niedrig, freies T ₃ normal oder hochnormal
Proteasemangel	Nachweis nur in vitro an Gewebeprobe
Dejodasedefekt	Jodtyrosine in Blut und Harn chromatographisch erhöht nachweisbar; evtl. nach Belastungstest
abnormales Thyreoglobulin	radiochromatographischer Nachweis von sezernierten, pathologischen Jodproteinen

nen und irreversiblen Schädigung der Gehörknöchelchen. Spastische Diplegien und ein Strabismus kommen ebenfalls vor.

Diagnose und Differentialdiagnose

Das seltene klinische Vollbild einer konnatalen Hypothyreose bietet keine diagnostischen Probleme. In den meisten Fällen (z. B. bei einer nur unspezifischen Trinkschwäche, einem protrahierten Neugeborenenikterus, einer Rektusdiastase oder einer auffälligen Bewegungsarmut als einzigem Symptom) ist eine klinische Diagnose jedoch nicht möglich. Die Frühdiagnose und damit die Frühtherapie der Funktionsstörung hat gegenüber der Diagnose der ursächlichen Schilddrüsenerkrankung eindeutigen Vorrang. Das frühestmögliche Einsetzen der Therapie duldet keine Verzögerung durch weitere Diagnostik; diese sollte dann nicht vor dem 2. Lebensjahr durchgeführt werden.

Die Bestimmung des basalen TSH-Wertes bei allen Neugeborenen (*TSH-Screening*) ist die wichtigste Methode zum frühzeitigen Nachweis der Erkrankung, da es sich in nahezu allen Fällen um eine primäre Hypothyreose handelt. In einem Tropfen Blut (am 5. Tag dem Neonaten abgenommen und auf Filterpapier aufgebracht) kann die Bestimmung durchgeführt werden. Bei dem seltenen angeborenen TSH-Mangel sind jedoch nur die Bestimmung der Parameter für das freie Schilddrüsenhormon pathologisch (vgl. S. 4.35 und S. 4.54), die auch in allen anderen Zweifelsfällen und bei pathologischem Testergebnis bestimmt werden müssen. Der TRH-Test liefert bei Neugeborenen keine diagnostisch verwertbaren Ergebnisse.

Bei älteren oder bei behandelten Kindern kann eine radiologische Bestimmung des Knochenalters (anhand einer Röntgenaufnahme der Handwurzelknochen) durchgeführt werden. Diese Untersuchung erhärtet einen Hypothyreoseverdacht durch Nachweis einer Entwicklungsverzögerung bzw. sie liefert Aufschluß über den Entwicklungsverlauf unter Therapie. Die Knochenkernreifebestimmung in Knie- und Fußgelenken kann jedoch auch schon neonatal erfolgen. Der fehlende oder erniedrigte Spiegel von Thyreoglobulin im Serum und eine Sonographie der Schilddrüse beweisen eine Schilddrüsenaplasie oder -dysplasie. Die Anreicherung von Technetium 99m in dystopem Schilddrüsenewebe kann szintigraphisch diagnostiziert werden. Zu den diagnostischen Möglichkeiten bei Dyshormonogenese vergleiche Tab. 4.25.

Therapie und Prognose

Jede Therapieverzögerung hat unter Umständen deletäre und irreversible Folgen. Unabhängig von der zugrundeliegenden Störung kommt therapeutisch in allen Fällen nur eine Substitution mit Schilddrüsenhormon in Betracht. Die notwendigen Tagesdosen von Schilddrüsenhormon (T_4 -Monopräparate) sind im 1. Lebensjahr relativ höher und liegen zwi-

schen 10 und 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Ab dem 2. bis zum 12. Lebensjahr sind 8–10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ am Tag meist ausreichend. Zwischen dem 12. und 15. Lebensjahr sollten täglich 5–8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ gegeben werden.

Der basale TSH-Wert muß regelmäßig bestimmt werden, um Über- bzw. Unterdosierungen zu vermeiden. Eine Verlaufskontrolle ist außerdem mittels Bestimmung des Knochenalters anzustreben. Die Entwicklungsprognose ist individuell sehr unterschiedlich und abhängig vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und vom Ausmaß der bereits eingetretenen (irreversiblen) zentralneurologischen Störungen. Je besser die prätherapeutische thyreoidale Restfunktion (korrelierend zur Thyreoglobulinproduktion), desto günstiger ist die Prognose. Prophylaktisch ist eine konsequente und ausreichende Jodversorgung aller schwangeren Frauen notwendig; diese schützt den Feten und hilft die bei uns noch zu häufig lediglich durch Jodmangel positiven Testergebnisse des TSH-Screenings zu vermeiden. Die Prophylaxe muß im Strumaendemiegebiet Bundesrepublik mit entsprechenden Jodgaben erfolgen; wir empfehlen mindestens 200 $\mu\text{g}/\text{d}$. Eine Behandlung werdender Mütter mit Schilddrüsenhormon alleine ist zur Vermeidung neonataler, endemischer Jodmangelfolgen nicht ausreichend.

Erworbene Hypothyreosen

Erworbene Hypothyreosen manifestieren sich in der Regel nach dem 40. Lebensjahr. Frauen erkranken mindestens fünfmal häufiger als Männer. 0,25–1,1% der Bevölkerung sollen betroffen sein. Überzufällig häufig sind andere organspezifische Autoimmunerkrankungen mit einer immunogenen Hypothyreose assoziiert wie z. B. eine Immunadenalitis (*Schmidt-Syndrom*) oder eine Typ-A-Gastritis.

Ätiologie und Pathophysiologie

In 60% der Fälle sind (unerkannte) chronisch-atrophische Immunthyreoiditiden die Hypothyreoseursache (vgl. S. 4.59). Andere Thyreoiditisformen, die ebenfalls Ursache einer Hypothyreose sein können, gehen in der Regel ebenso mit einer Struma einher wie die seltene, durch Malignome der Schilddrüse ausgelöste Schilddrüsenunterfunktion. Der zweithäufigste Grund ist eine Schilddrüsenunterfunktion postoperativ, nach Radiojodbehandlung oder durch Medikamente bedingt (*iatrogene Hypothyreose*). Im letztgenannten Fall können fehlindizierte oder falsch dosierte antithyreoidale Medikamente ebenso wie eine chronische Jodbelastung (z. B. Jod als Sekretolytikum in Asthmamitteln; vgl. Tab. 4.19) auslösend wirken. So kann z. B. noch Monate nach dem Ende einer Interferon-Therapie eine Immunhypothyreose induziert werden. Eine Übersicht der möglichen Hypothyreoseursachen findet sich in Tab. 4.26. Prinzipiell können fast alle exogenen und endogenen Ursachen einer Struma bei Euthyreose (vgl. S. 4.23f) auch mit einer Hypothyreose einhergehen.

Tabelle 4.26 Ursachen einer erworbenen Hypothyreose (Differentialdiagnosen) nach Krüskemper u. Mitarb.

Primäre Hypothyreose mit oder ohne Struma

- entzündlich
- neoplastisch
- iatrogen nach ablativer Therapie (nach Schilddrüsenoperation, nach Radiojodbehandlung)
- iatrogen medikamentös (fehlindizierte oder -dosierte antithyreoidale Medikamente, Jodexzeß, selten andere Pharmaka)
- bei extremem Jodmangel alimentär
- bei Hormonverlust (renal, intestinal)

Sekundäre Hypothyreose

- partielle oder totale Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (z. B. bei hypophysären Erkrankungen [Adenome, Einblutungen, Granulome usw.])
- hypothalamische Erkrankungen
- TSH-blockierende Antikörper

Periphere Hormonresistenz (sehr selten)

- rezeptorbedingt
- immunogen (Schilddrüsenhormon-Autoantikörper)

Endorganresistenz, Schilddrüsenhormon-Autoantikörper und TSH-bindende Autoantikörper sind als Auslöser einer Hypothyreose Raritäten (vgl. S. 4.36 und S. 4.54).

Pathophysiologisch tritt in der Folge eines Schilddrüsenhormonmangels eine Stoffwechseldepression ein. Die verminderte Wärmeproduktion bewirkt eine Herabsetzung der Hautdurchblutung. Die Schweißneigung sinkt, und die Haut ist trocken. Eine verminderte adrenerge Stimulation bedingt eine Bradykardie und Erniedrigung von Schlag- und Herzminutenvolumen. Ferner kommt es zur Erhöhung der Gesamtlipide, insbesondere des Cholesterins, dessen Katabolismus gehemmt ist. Auch die Carotinoide unterliegen einer Hemmung ihres Katabolismus (hepatische Umwandlung von β -Carotin zu Vitamin A gehemmt). Die Hyperkarotinämie führt zu typisch blaßgelbem Hautkolorit. Die Vermehrung der β -Lipoproteine in der Lipidelektrophorese ist typisch. Durch eine positive Stickstoffbilanz (Eiweißumsatz reduziert) kommt es zur Erhöhung des Serumharnstoffes mit der Langzeitfolge einer Osteoporose. Für die relative Myokardischämie unter Behandlung mit Schilddrüsenhormon und die Neigung zu Rhythmusstörungen sind eine vorbestehende koronare Minderperfusion (atherogenes Risiko bei Hypothyreose erhöht), die Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und die thyroxininduzierte Zunahme kardialer β -Rezeptoren, die sensibel auf die bei Myxödem erhöhten Serumcatecholaminkonzentrationen reagieren, verantwortlich.

Das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen ist (bei gleichzeitig erniedrigtem Plasmavolumen) erhöht. Ursache dieser Flüssigkeitsretention scheinen Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmaflusses (durch die geänderte Hämodynamik) zu sein; zusätzlich besteht eine inadäquat erhöhte ADH-Sekretion (Hyponatriämietendenz).

Auch die krankheitstypische, letztlich ubiquitär mögliche Einlagerung und Verquellung hydrophiler Mukopolysaccharide verursacht eine Retention von Flüssigkeit. Das submuköse, nicht dellenbildende teigige Ödem der Haut (*Myxödem*) gab der Erkrankung ihren Namen. Am Herzen ist diese Mukopolysaccharideinlagerung verantwortlich für die Ausbildung des sog. Myxödemherzens. Die genannten Einlagerungen finden sich auch im Kehlkopf, in der Muskulatur, im Magen-Darm-Trakt und im Nervensystem, wo sie für Funktionsstörungen verantwortlich sein können.

Eine Blutbildungsstörung zeigt sich in einer normochromen, normozytären und aregeneratorischen Anämie in 30–50% der Fälle. Nicht selten jedoch kommt es auch zu einer sideropenischen Anämie, wohl infolge einer Eisenresorptionsstörung bei häufiger Achylie. Außerdem muß auf die Möglichkeit hyperchromer Blutbildveränderungen verwiesen werden, die perniziosaartig erscheinen und wahrscheinlich auf eine hypothyreosebedingte B_{12} -Resorptionsstörung zurückzuführen sind. Eine zufällig häufig assoziierte Typ-A-Gastritis (autoimmunologische Ursache) bedingt die gleichen Veränderungen.

Da die Funktion der Nebennierenrinde (NNR) schilddrüsenhormonabhängig ist, besteht eine relative NNR-Unterfunktion mit unter Umständen resultierender Erniedrigung von Plasmacortisol und verminderter Ausscheidung seiner Urinmetabolite.

Symptomatologie

Die klinischen Symptome manifestieren sich nicht immer im Sinne des zu beschreibenden klassischen Vollbildes der Erkrankung als Myxödem. Im oft jahrelang verkannten und schleichenden Verlauf kommt es initial vielmehr nur zu unspezifischen Symptomen wie Adynamie, Ermüdbarkeit, Kälteintoleranz, „rheumatischen“ Beschwerden, Blässe und Konzentrationsschwäche. Charakteristisch ist eine meist nur fremdanamnestic zu erfragende, schleichende Veränderung der Persönlichkeit mit stumpfem Desinteresse und Rückzug aus sozialen Kontakten. In der Folge kommt es zum Auftreten von Organsymptomen, die unter Umständen das klinische Bild bestimmen: kardiale Beschwerden mit Myokardinsuffizienz (Myxödemherz) oder Rhythmusstörungen, Perikard- und/oder Pleuraergüsse sowie Dyspnoe und pulmonale Insuffizienz. Muskelschmerzen und periphere Durchblutungsstörungen sowie Darmträgheit (Obstipation) bis hin zum manifesten Ileus sind ebenfalls diesen Organsymptomen zuzurechnen. Neurologisch können eine Ataxie, Akroparästhesien, myopathische Symptome oder ein Karpaltunnelsyndrom dominieren. Psychotische Zustandsbilder sind ebenso selten wie Erregungszustände, depressive Verstimmungen sind im Gegensatz dazu jedoch relativ häufig. Die Sexualfunktion ist mehr oder minder stark gestört (Libido- und Potenzverlust bei Männern, Menstruationsstörungen bei Frauen). Zusammenhänge selbst einer präklini-

schen Hypothyreose (Grenzwerthypothyreose, s. S. 4.50) mit einem prämenstruellen Syndrom und mit Fertilitätsstörungen sind beschrieben.

Als charakteristische Leitsymptome für das *Vollbild der Hypothyreose* gelten neben den generalisierten, pastösen Ödemen (Myxödem) weitere Hautveränderungen wie helles und gelbliches Hautkolorit, kühle und trockene Haut, schütteres, struppiges und weißliches Haar sowie langsam wachsende und brüchige Nägel. Ein Gesichtsausdruck stumpfen Desinteresses mit herabgezogenen, lateralen Mundwinkeln und verquollenen Lidern („Schlitzaugen“) sowie „sulzige“ Ohr läppchen sind typisch. Auffällig ist auch das mühsame, durch Stirnrunzeln unterstützte Öffnen der Augen. Die Sprache der Patienten ist knarrend rau und langsam, selten dysarthrisch (Makroglossie).

Spezielle Untersuchungsbefunde

Hier sind vor allem unspezifische untersuchungstechnische und laborchemische Befunde zu nennen, die einzeln vorkommend nicht die Diagnose belegen, sondern in ihrer Summation den Verdacht auf das Vorliegen einer Hypothyreose lenken. Als Verlaufsp Parameter der Stoffwechsellnormalisierung haben sie heute bei den aussagekräftigen und einfach zu bestimmenden Schilddrüsenfunktionsparametern nur noch untergeordnete Bedeutung.

Auf die *Blutfettwerte* (Cholesterinspiegel erhöht bei erniedrigtem Cholesterinumsatz und erhöhte β -Lipoproteinfraktion) und die möglichen Veränderungen des *roten Blutbildes* wurde bereits eingegangen (vgl. S. 4.53). Selbst bei latenter Hypothyreose gelang jetzt der Nachweis einer Erhöhung atherogener LDL und LDL-C Lipidfraktionen bei gleichzeitigem Abfall der protektiven Serumlipide (HDL). Es finden sich *EKG-Veränderungen* mit Bradykardie, peripherer Low-voltage, P- und T-Abflachung bzw. -inversion oder Verlängerung des QT-Intervalls. Die *Achillessehnenreflexzeit* ist typischerweise verlängert, die Muskeleigenreflexe sind abgeschwächt oder erloschen. Unspezifisch ist ebenfalls eine Erhöhung der Creatinkinase (CK-MM).

Diagnose und Differentialdiagnose

Der *Nachweis einer Schilddrüsenunterfunktion* wird für den Fall erforderlich, daß die klinischen Symptome das Vorliegen einer Schilddrüsenunterfunktion wahrscheinlich erscheinen lassen. Er gelingt durch die Bestimmung der Parameter für das freie Schilddrüsenhormon (vgl. S. 4.35 und Tab. 4.11), die erniedrigt sind. Diese Bestimmungen sind auch bei sekundärer Hypothyreose erforderlich. Hier fällt der TRH-Test meist negativ aus; bei manchen dieser Fälle wurde allerdings ein biologisch unwirksames TSH beschrieben. Der *Ausschluß einer primären Schilddrüsenunterfunktion* für die Fälle, in denen das Vorliegen einer Hypothyreose klinisch höchstens wahrscheinlich ist, wird durch Bestimmung des normalen basalen TSH-Wertes möglich (vgl. S. 4.35 und

Tab. 4.11). Wenn dieser Wert bei normalem fT_4 erhöht gefunden wird, liegt eine sog. latente Hypothyreose vor. Laborchemisch empfindlichster Hinweis auf eine (subklinische) Hypothyreose ist der überschießende Anstieg des noch normalen basalen TSH-Wertes im TRH-Test (Delta-TSH über $20 \mu\text{IU/ml}$ [= mU/l] bei normalem fT_4).

In der *Differentialdiagnose der laborchemischen Befunde* sind die Ursachen eines Low- T_3 -Syndroms (vgl. Tab. 4.9), die Einflüsse auf die Bestimmung der Gesamtschilddrüsenhormonkonzentrationen (vgl. Tab. 4.13) und die medikamentösen Störungen des TRH-Testes (vgl. Tab. 4.14) zu berücksichtigen. *Passagere Hypothyreosen* können nach Strumaoperation mit einer Erhöhung des basalen TSH oder selten auch mit Erniedrigung der Parameter für das freie Schilddrüsenhormon vorkommen. Beim *Syndrom der inappropriaten TSH-Sekretion* wird sowohl ein erhöhter basaler TSH-Wert als auch eine Erhöhung der Parameter für das freie Schilddrüsenhormon gefunden (vgl. S. 4.37).

Signifikant erhöhte Titer von sog. mikrosomalen Schilddrüsenautoantikörpern (früher MAK, heute als Autoantikörper gegen thyreoidale Peroxidase erkannt und als TPO-Autoantikörper bezeichnet) und/oder von Schilddrüsenautoantikörpern gegen Thyreoglobulin (TAK) sind in der *Diagnose einer Immunchypothyreose* wegweisend. Diagnostische Gewißheit liefert erst der punktionszytologische Nachweis einer polyklonalen, lymphozytären Infiltration der Schilddrüse. Der Nachweis von Autoantikörpern wird in der Regel mit der Hämagglutinationstechnik durchgeführt. Alternativ stehen Radio-liganden-Assays zur Verfügung, die eine direkte Bestimmung von MAK und TAK erlauben. Dieser Autoantikörpernachweis, das typische sonographische Bild einer echofreien, echoarmen oder echoaufgelockerten Schilddrüse und eine manifeste klinische und laborchemische Hypothyreose geben in der Regel jedoch eine ausreichende diagnostische Sicherheit. Die Bestimmung weiterer Autoantikörper, z. B. gegen Magenbelegzellen (Typ-A-Gastritis) oder Darmbecherzellen und exokrines Pankreasgewebe (spezifische Dickdarmentzündungen), helfen bei der Diagnose weiterer, *begleitender organspezifischer Autoimmunerkrankungen*.

Neoplastische Schilddrüsenveränderungen sind zuverlässig sicher nur histologisch mittels diagnostischer Operation auszuschließen (vgl. S. 4.63). Die punktionszytologische Abklärung klinisch oder sonographisch suspekter Schilddrüsenbezirke läßt unter Umständen eine Struma maligna diagnostizieren, schließt diese jedoch nie aus. Die Anamnese liefert Hinweise auf eine *iatrogene Schilddrüsenunterfunktion*. Ein renaler oder intestinaler Hormonverlust kann durch die Diagnose der entsprechenden Grunderkrankung sowie durch eine i.v. Kinetik (schneller Abfall initial normaler Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum, beschleunigte Plasmahalbwertszeit) bewiesen werden (vgl. Tab. 4.12). Sekundäre Hypothyreosen zeigen fast nie das klinische Vollbild, da eine thyreoidale Restfunktion fast

immer besteht. Der Ausfall weiterer hypophysärer, troper Hormone (sekundäre, gonadale Insuffizienz) ist die Regel.

Die *Differentialdiagnose der klinischen Symptome* ist breit gefächert: vaskuläre und central-vaskuläre Erkrankungen aus anderen Ursachen mit den gleichen klinischen Folgen (nephrotisches Syndrom, koronare Herzkrankheit, Myokardinsuffizienz, Depression, Demenz etc.) sind ungleich häufiger. Ferner kann das Bild einer Nebennieren- oder Hypophysenvorderlappeninsuffizienz imitiert werden. Eine Abgrenzung durch ACTH- und Cortisolserumspiegel kann schwierig sein (hypothyreosebedingte NNR-Insuffizienz).

Therapie

Einzigste Behandlungsmöglichkeit ist die meist lebenslang notwendige *Behandlung mit Schilddrüsenhormon*. Es kann nur noch zur Gabe reiner T_4 -Präparate geraten werden, da es bei Kombinationspräparaten mit T_3 zu unphysiologischen Schwankungen des T_3 -Serumspiegels und auch zu hohen Spitzen in den T_3 -Serumkonzentrationen kommt. Zur optimalen Resorption ist die Nüchtereinnahme 30 Minuten vor einer Mahlzeit erforderlich. Bei einmaliger Einnahme der Tagesdosis kommt es zu einer physiologischen und langsamen Konversion zu T_3 . Der individuelle Schilddrüsenhormonbedarf ist schwankend und liegt durchschnittlich bei $2.1 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ täglich, wobei Patienten mit Struma zu geringeren Dosen tendieren. Der Bedarf liegt im Alter niedriger, Übergewichtige hingegen bedürfen einer höheren Dosis. $100\text{--}200 \mu\text{g } T_4/\text{d}$ sind in der Regel ausreichend. Bei sekundären Hypothyreosen ist die Gabe von mehr als $100 \mu\text{g } T_4/\text{d}$ selten notwendig, da eine basale, thyreoidale Restsekretion von Schilddrüsenhormon in der Regel erhalten bleibt.

Patienten mit einer *kardialen Risikokonstellation* (lange bestehende Hypothyreose, ältere Patienten, Angina- oder Infarktpatienten) sollten immer einschleichend behandelt werden mit Anfangsdosen zwischen $12,5$ und $25 \mu\text{g}/\text{d}$, die nach Maßgabe der Verlaufskontrollen in Intervallen von 1–2 Wochen um $25 \mu\text{g}/\text{d}$ zu erhöhen sind. Diese Patientengruppe ist durch die thyroxininduzierte Steigerung des Sauerstoffverbrauches gefährdet. β -Blocker, am geeignetsten mit sympatikomimetischer Eigenwirkung, wirken protektiv bezüglich der kardialen Komplikationen, wobei deren Einsatz natürlich durch die negativ inotrope und negativ dromotrope Wirkung limitiert ist. Im Einzelfall muß eine Normalisierung des basalen TSH-Wertes nicht erzwungen werden. *Herzgesunde Patienten* tolerieren in der Regel sogar eine initial intravenöse Behandlung vermutlich vollständig nebenwirkungsfrei, so daß dieser Gruppe heute bedenkenlos auch höhere Initialdosen zugemutet werden können. Empfohlen wird der Beginn mit der halben zu erwartenden Erhaltungsdosis und deren Steigerung auf die volle Tagesdosis nach 2–4 Wochen. Diese Erhaltungsdosen lassen sich nach dem Körpergewicht abschätzen und liegen bis 60 kg

ca. bei $100 \mu\text{g}$, bis 75 kg bei ca. $125 \mu\text{g}$ und über 75 kg bei ca. $150 \mu\text{g } T_4/\text{d}$.

Die Behandlung latenter („präklinischer“) Hypothyreosen wird heute eher empfohlen, da prospektive Studien die signifikante Senkung pathologischer Herzindizes in dieser Patientengruppe belegen konnten. Auch korrelieren hier die psychischen Veränderungen mit der Schilddrüsenfunktionslage und psychometrische Tests beweisen die Besserung durch eine T_4 -Behandlung. Die Dosen liegen niedriger, in der Regel zwischen 25 und $50 \mu\text{g}/\text{d}$. Nebenwirkungen treten praktisch nicht auf. Eine Ausnahme bilden die passageren Hypothyreosen (postoperativ und auch nach Radiojod), die erst bei Persistenz über 3–6 Monate in gleicher Dosierung behandelt werden sollten.

Verlauf und Prognose

Die Prognose ist abhängig vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns. Vor allem die kardialen Folgeerscheinungen sind für die erhöhte Sterblichkeit von Patienten mit unbehandelter oder spät behandelter Hypothyreose verantwortlich. Jüngere und rechtzeitig substituierte Patienten haben unter adäquater Therapiekontrolle keine Einschränkung der Lebenserwartung zu erwarten. Nach Einsetzen der Therapie bessern sich die klinischen Symptome meist zufriedenstellend innerhalb von ca. 4 Monaten. Eine mangelnde Compliance ist jedoch ursächlich für noch unbefriedigende Langzeiterfolge.

Die Bestimmung des basalen TSH-Serumspiegels bei primärer Hypothyreose ist zur Verlaufsbeurteilung ausreichend, da trotz optimaler Dosis erhöhte Serumspiegel für das freie T_4 auftreten können, selbst wenn dieser Parameter morgens nüchtern und vor Einnahme von Schilddrüsenhormon bestimmt wurde. Die Serum- T_3 -Spiegel sind unter diesen Bedingungen niedriger als normal und daher nicht aussagekräftig. In der Einstellungsphase sollte kurzfristig in ca. 2- bis 4wöchigen Intervallen eine TSH-Bestimmung zur Dosisoptimierung durchgeführt werden, im Verlauf ist dann eine halbjährliche und später jährliche Kontrolle ausreichend, subjektives Wohlbefinden vorausgesetzt.

Myxödemkoma

Es handelt sich um die vital bedrohliche Exazerbation der klinischen Symptome einer Schilddrüsenunterfunktion. Eine Hypothyreose besteht in der Regel jahrelang (meist unerkannt), und die klassischen Symptome entwickeln sich schleichend über einen entsprechend langen Zeitraum. Das Myxödemkoma ist sehr selten, verlässliche Zahlen zur Prävalenz fehlen. Mit einer hohen Dunkelziffer ist jedoch zu rechnen.

Ätiologie und Pathophysiologie

Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge sind unbekannt. Meist bedarf es jedoch

zusätzlicher Auslösefaktoren zur Initiierung eines manifesten Myxödemkomas bei bestehender Hypothyreose: dies können Begleiterkrankungen, Streßbelastungen (Operationen), Kälteeinwirkung oder aber vor allem sedierende Pharmaka sein. Außerdem kann der Abbruch einer notwendigen Schilddrüsenhormonbehandlung eine Krise auslösen.

Pathophysiologisch dominiert eine durch Verminderung des zentralen Atemstimulus ausgelöste Hypoventilation in der Folge des generalisierten Hypometabolismus. Eine respiratorische Azidose (Hypoxie und Hyperkapnie) bestimmt das klinische Bild (s. unten). Eine konsekutive Polyglobulie ist Ursache einer mitunter erheblichen Zyanose. Bradykarde Rhythmusstörungen (verminderte vis a tergo) und primär respiratorischer Sauerstoffmangel begünstigen hypoxische Krampfzustände und die Auslösung zerebraler Ischämien. Kardiovaskuläre Folgen der Hypothyreose und myxödematöse Myokardschädigung bedingen eine deutlich erhöhte Catecholaminsensibilität des Herzens. Unter der Thyroxinbehandlung kommt es zur Vermehrung der β -Rezeptoren. Da bei Hypothyreose die Catecholaminspiegel erhöht sind, drohen – besonders unter der Therapie – Angina pectoris, manifeste Infarkte oder bedrohliche Rhythmusstörungen als mögliche Komplikationen. Es besteht eine globale Herzinsuffizienz (Myxödemherz). Da die Nebennierenfunktion schilddrüsenhormonabhängig ist, liegt ein Cortisolmangel vor.

Symptomatologie

Es besteht meist das klinische *Vollbild* einer Hypothyreose; zusätzlich eine *globale respiratorische Insuffizienz* mit *Vigilanzstörungen* (Narkolepsie bei Hyperkapnie) von starker Müdigkeit bis hin zum Koma. Ausgeprägte *Bradykardie* und *Polyglobulie* fehlen meist nicht. Typisch sind ferner eine *Hypothermie* (zu messen mit Spezialthermometern) und eine *Hypo- oder Areflexie*. Auslösende oder komplizierende *Begleiterkrankungen* können Symptome mitigieren (z. B. Sepsis) oder aggravieren (z. B. Myokardinfarkt, Apoplexie, Nebenniereninsuffizienz). Außerdem können eine myokardiale Dekompensation, eine Infektion (z. B. Stauungspneumonie), eine Pankreatitis, ein Ileus oder andere Erkrankungen sowohl auslösend wie auch komplizierend auftreten.

Diagnose und Differentialdiagnose

Die Summation der klinischen (s. oben) und unspezifischen, untersuchungstechnischen Befunde muß den diagnostischen Weg weisen. Eine Struma oder eine Narbe über der Schilddrüse sind anamnesticke Hinweise, die wenn möglich durch Eigen- oder Fremdanamnese zu präzisieren sind. Zeit zur laborchemischen Diagnosesicherung bleibt nicht. Eine Therapie muß auch schon bei begründetem Verdacht unverzüglich eingeleitet werden. Die EKG-Veränderungen sind auf S. 4.54 beschrieben. Laborchemisch fällt

eine unter Umständen drastische Erhöhung für CK, GOT, GPT, LDH und Serumlipide sowie häufig eine Anämie auf. In einer vor Therapiebeginn gewonnenen Serumprobe sichert die Erniedrigung der Parameter für das freie Thyroxin und/oder ein erhöhter basaler TSH-Serumspiegel (vgl. S. 4.35, 4.54) die Verdachtsdiagnose. Die Differentialdiagnose der zugrundeliegenden Schilddrüsenstörung ist zu diesem Zeitpunkt nicht von Bedeutung, sondern schließt sich erst an die erfolgreiche Initialbehandlung an.

Die klinische Differentialdiagnose des Myxödemkomas ist wie diejenige der thyreogenen Grunderkrankung (vgl. S. 4.54) breit gefächert. Vor allem ist an eine dekompensierte respiratorische Insuffizienz aus anderer Ursache zu denken (pulmonal [blue bloater] oder kardial). Möglicherweise bestimmen auslösende oder komplizierende Begleiterkrankungen das Erscheinungsbild (s. oben; z. B. Pneumonie, Infektionen, Lungenembolie) und erschweren die klinische Diagnose. Aufgrund der unspezifischen EKG-Veränderungen sind ein Myokardinfarkt (zusätzlich erschwerend eine hypothyreote CK-Erhöhung) oder eine Lungenembolie (hier jedoch eher Tachypnoe und Tachykardie) elektrokardiographisch oft schwer auszuschließen. Untypisch für die genannten Erkrankungen ist eine Vigilanzstörung, die mehr für das Vorliegen eines Myxödemkomas spricht. Intoxikationen mit zentral sedativen und atemdepressiven Pharmaka, Apoplexien oder Meningoenzephalitiden (hier jedoch Temperaturerhöhung) können ein ähnliches klinisches Bild zeigen. Da auch die differentialdiagnostische Abgrenzung meist nur klinisch erfolgen kann, bleibt stets eine diagnostische Restunsicherheit.

Therapie

Eine Behandlung muß aus vitaler Indikation nach Stellen der Verdachtsdiagnose erfolgen, da ein Abwarten den Patienten mehr gefährden würde als eine irrtümlich eingeleitete kurzfristige Therapie. Der komplikationsreiche Verlauf unter Therapie und die daraus resultierende Notwendigkeit zu komplexer Überwachung zwingen zu einer intensivmedizinischen Behandlung. Der „kausalthérapeutische“ Ansatz besteht in der Gabe von Schilddrüsenhormon intravenös. Da in der Regel eine Hypothyreose bei Krisenmanifestation schon lange bestanden hat, sind die Patienten durch diese Therapie erheblich gefährdet (vgl. S. 4.55f). Hohe Dosen sind dennoch zwingend: empfohlen wird für den 1. Tag 500 μg T_4 i.v., für die folgenden Tage mindestens 100 μg T_4 . Eine Intubation mit Beatmung und ausreichender Oxygenierung muß frühzeitig erfolgen. Mit dem Eintreten eines Atemstillstands beim Einsatz sedierender Pharmaka zur Intubation ist zu rechnen. Die bestehende Nebenniereninsuffizienz bedarf der Behandlung mit Hydrocortison: 200 mg am 1. und mindestens 100 mg an den folgenden Tagen intravenös. Das Legen eines passageren Schrittmachers kann notwendig werden, da der Einsatz von Catecholami-

nen oder indirekten Sympathikomimetika zur Behandlung bradykarder Rhythmusstörungen risikoreich ist (vgl. S. 4.55f).

Schilddrüsenentzündungen

Bei dieser Klasse von Schilddrüsenenerkrankungen handelt es sich um eine heterogen zusammengesetzte Krankheitsgruppe der verschiedensten Ursachen, deren einzige Gemeinsamkeit in dem histologischen Bild der entzündlichen Infiltration besteht. Die Schilddrüse kann von diesem infiltrativen Prozeß insgesamt oder partiell betroffen sein.

Akute Thyreoiditis

Diese insgesamt seltenen Formen von Schilddrüsenentzündung sind in der Regel Folge einer *primären oder sekundären bakteriellen Infektion* des Organs. Das Erregerspektrum ist breit: häufige Keime sind *Escherichia coli*, Strepto- oder Staphylokokken bei Allgemeininfektion oder lokalen Halsweichteilprozessen. Ursächlich kommen auch Tonsillitiden und Sinusitiden in Betracht. Spezifische Schilddrüsenentzündungen (tuberkulös,luetisch) sind sehr selten. Die *abakterielle Strahlenthyreoiditis* ist ungleich häufiger als die bakterielle Form, betrifft aber dennoch weniger als 1% der mit Radiojod Behandelten (vornehmlich Patienten nach hochdosierter Radiojodbehandlung im Rahmen einer Malignomtherapie).

Klinisch imponiert die bakterielle Thyreoiditis als eine hochakute, schwere Erkrankung mit starkem allgemeinen Krankheitsgefühl und oft hohen Temperaturen. Es bestehen häufig zervikale Lymphknotenschwellungen, eine starke Druckempfindlichkeit der Schilddrüse und die klassischen, klinischen Entzündungszeichen mit Rötung, Überwärmung und Schwellung. Abszedierende Einschmelzungen kommen vor. Komplizierend treten Spontanperforation, Fistelbildung und die gefürchtete Mediastinitis auf. Die Klinik der Strahlenthyreoiditis verläuft weniger perakut, lokale Entzündungszeichen fehlen mit Ausnahme des Schmerzes. Sie tritt meist etwa 2 Wochen nach einer Radiojodtherapie auf.

Die *Diagnose* ist in der Regel klinisch möglich. Punktionszytologischer und kultureller Befund (wegen möglicher therapierefraktärer Fistelbildung bei tuberkulösen Prozessen kontraindiziert) und Laborparameter der akuten Entzündung (Leukozytose und Linksverschiebung, BSG-Beschleunigung) sichern die Diagnose. Die Funktionslage ist euthyreot, bei diffusem Befall des Organs selten hypothyreot und im Rahmen der Strahlenthyreoiditis meist geringgradig und passager hyperthyreot. Diese Überfunktion der Schilddrüse besteht nur passager.

Verlauf und Prognose

Die Prognose ist sehr schlecht mit einer Letalität von etwa 50%. Verantwortlich sind vor allem die myokardiale Vorschädigung und die kardiogenen Therapiekomplikationen. Der Verlauf eines Myxödemkomas läßt sich im Einzelfall nicht vorhersagen.

Antithyreoidale Medikamente sind hier wirkungslos und kontraindiziert. Ein Nachweis signifikanter Autoantikörpertiter gelingt nicht. Die Differentialdiagnose umfaßt Malignome der Schilddrüse (vgl. S. 4.61), die subakute Thyreoiditis de Quervain (vgl. S. 4.58), Einblutungen bei degenerativen Schilddrüsenveränderungen und die Riedel-Struma (vgl. S. 4.60). In allen Fällen ist die Schilddrüsenultraschallsonographie mit gezielter Feinnadelpunktion diagnostisch hilfreich.

In der *Therapie* werden Antibiotika gemäß Erregerspektrum eingesetzt; bei der Strahlenthyreoiditis werden diese Medikamente falls notwendig durch Corticoide ersetzt. Steroide sollen auch bei bakteriellen Thyreoiditiden (in der Spätphase eingesetzt) die ohnehin seltene Entwicklung einer Hypothyreose verhindern. Antiphlogistika (Acetylsalicylsäure) und lokale Maßnahmen (Eiskrawatte) ergänzen die Behandlung. Eine chirurgische Intervention ist bei Abszedierung notwendig (Abszeßspaltung). Eine Restitutio ad integrum ist die Regel.

Akute und subakute Thyreoiditis

Definition und Ätiologie

Es handelt sich um eine Schilddrüsenenerkrankung letztlich unklarer Ursache im Gefolge eines viralen Infektes. Infektionen mit Mumps-, Masern-, Mononukleose-, Coxsacki- oder Influenzaviren werden verantwortlich gemacht für die pathognomonische Gewebsreaktion (s. unten). Synonym gebraucht werden die Bezeichnungen *Thyreoiditis de Quervain* und *Riesenzellthyreoiditis*. Frauen erkranken 4- bis 5mal häufiger als Männer, das bevorzugte Manifestationsalter liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Als Hinweis auf eine erbliche Prädisposition kann der überzufällig häufige Nachweis von HLA-Bw35 und -Cw4 gelten. Eine autoimmunologische Genese ist nicht erwiesen. 1–2% der Patienten einer Schilddrüsenambulanz sind betroffen. Verlässliche Zahlen zur Prävalenz fehlen. Nach unseren Erfahrungen ist diese Erkrankung – zumindest in einer blanden Verlaufsform – erheblich häufiger als bisher angenommen.

Klinik

Die typische Symptomatik tritt in der Regel ca. 2–12 Wochen nach einem Virusinfekt auf, dessen „grippe-

ähnlichen“ Symptome mit verzögerter Rekonvaleszenz oft anamnestisch zu erfragen sind. Schmerzen, Druck- und bisweilen extreme Berührungsempfindlichkeit über der Schilddrüse sind charakteristisch. Die Schmerzen strahlen sehr häufig auch in den Kieferwinkel oder die Ohren aus (ziehende Schmerzen hinter den Ohren als Frühsymptom) und betreffen initial oft nur eine Seite des Halses. Die diagnostische Punktion (s. unten) – ein subjektiv meist gut tolerierter Eingriff – ist für diese Patienten typischerweise ungewöhnlich schmerzhaft. In ca. 30% der Fälle sollen Schmerzen jedoch fehlen. Zusätzlich können Fieber und unter Umständen auch einseitige Schilddrüsenvergrößerung auftreten. Die betroffenen Areale sind oft knotig verändert. Im Verlauf ist der Befall wechselnder Bezirke der Schilddrüse möglich. Begleitsymptome wie Herzpalpitationen, Fingertremor, Schwitzen und Unruhe (im Sinne einer passageren Hyperthyreose) werden in ca. einem Drittel der Fälle angegeben. Die Patienten fühlen sich meist durch diese Symptome subjektiv stark beeinträchtigt (ausgeprägtes Krankheitsgefühl). Das Spektrum der Manifestationsformen ist jedoch breit: nicht selten ist die Klinik – vor allem bei fehlenden Schmerzen – uncharakteristisch oder oligosymptomatisch: demgegenüber kommen jedoch auch per-akute Krankheitsverläufe vor.

Diagnose und Differentialdiagnose

Klinische Symptome begründen einen diagnostischen Verdacht, dessen Klärung durch eine *Sonographie* der Schilddrüse mit gezielter Feinnadelaspirationszytologie erfolgen muß. Das Organ stellt sich hierbei typischerweise lediglich in den Schilddrüsenbezirken mit Schmerzmaximum umschrieben echoarm und fleckig-inhomogen dar mit häufig seitendifferenzter Echogenität und läßt sich sonographisch für den Erfahrenen so schon von einer Immunthyreopathie abgrenzen. Für das Vorliegen der letztgenannten Erkrankung spricht ein symmetrisch echoarm verändertes, etwas homogener wirkendes Echomuster ohne Seitendifferenz. Die Diagnosesicherung gelingt nur durch das *punktionszytologische Bild*: es finden sich in den betroffenen Arealen Riesenzellen in größerer Zahl (teils vom Langhans-, teils vom Fremdkörpertyp). Histologisch finden sich neben Kolloidfragmenten im Zentrum von Granulomen, die sich im Bereich der ehemaligen Follikel entwickeln, in angrenzenden, destruierten Schilddrüsenewebe Infiltrate von Histiozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und wenigen Leukozyten. Riesenzellen kommen im Feinnadelpunktat auch bei Malignomen (papillären Karzinomen) vor oder seltener im Rahmen degenerativer Veränderungen. Nur in größerer Zahl und in Zusammenhang mit dem klinischen Bild sowie dem oben angegebenen zytologischen Befund beweisen sie daher das Vorliegen einer subakuten Thyreoiditis. Das Szintigramm der Schilddrüse zeigt eine herabgesetzte bis fehlende Nuklidspeicherung und hat geringen diagnostischen Aussagewert.

Laborchemisch findet sich initial selten eine Hyperthyreose durch Thyreoglobulinfreisetzung aus den entzündlich destruierten Follikeln. Im Verlauf kann eine Tendenz zur Hypothyreose bestehen. Alle Funktionsstörungen sind passager, eine persistent hypothyreote Funktionslage bildet die Ausnahme. Niedrigtitrige Schilddrüsenautoantikörper (TAK/TPO) kommen zu Beginn in etwa einem Viertel der Fälle und im Verlauf bei ca. einem Drittel der Patienten vor. Außerdem sind die BSG und das C-reaktive Protein fast immer deutlich erhöht, die Leukozytenzahl ist jedoch normal oder vermindert (Leukopenie, fehlende Linksverschiebung). Ein Zeichen der akuten Entzündung ist auch eine Vermehrung der α_2 -Globulinfraktion.

Die *Differentialdiagnose* gelingt fast immer mittels Feinnadelaspiration (vor Therapie). Abzugrenzen sind zunächst akute Thyreoiditiden (vgl. S. 4.57), Schilddrüsenmalignome oder sekundär maligne Schilddrüsenveränderungen (vgl. S. 4.61) und chronische Thyreoiditiden (vgl. S. 4.59). Auch eine laterale Halszyste oder Einblutungen bei degenerativen Schilddrüsenveränderungen kommen differentialdiagnostisch in Betracht. Parotistumoren oder Tumoren der Glandula submandibularis sind selten schmerzhaft. Als Übergang zu den Autoimmunthyreoiditiden wird eine schmerzlose und nicht radiojodspeichernde Sonderform der subakuten Thyreoiditis angesehen: die *Painless-* oder *Silent-Thyreoiditis*. Hierbei ist die Hyperthyreosesymptomatik ausgeprägter, die Antikörpertiter sind höher und oft persistent. Ein hypothyreoter Defektzustand soll ebenfalls häufiger vorkommen. In allen Zweifelsfällen muß die histologische Klärung – meist durch eine diagnostische Operation – erfolgen.

Die prompte Besserung des Beschwerdebildes nach einer Glucocorticoidbehandlung (Effekt oft schon nach wenigen Stunden, in der Regel nach 1–2 Tagen) ist beeindruckend und kann auch ex juvantibus diagnostisch hilfreich sein.

Therapie und Prognose

Als Therapie der Wahl wird heute fast übereinstimmend eine Glucocorticoidbehandlung akzeptiert. Die alternative Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika zeigt meist nicht den erwünschten Effekt und ist vom Nebenwirkungsprofil her ebenfalls belastet. Bei leichteren Verlaufsformen ist ein Behandlungsversuch mit Medikamenten dieser Substanzgruppe gerechtfertigt. In der Regel jedoch folgt einer initial hohen Corticoiddosis mit 60–80 mg Prednisolon-äquivalent/d eine wöchentliche Reduktion der Tagesdosis um meist 10 mg bis zu einer Erhaltungsdosis zwischen 5 und 15 mg pro Tag. Die klinischen Symptome sollten vollständig verschwunden sein. Bei erneuten Beschwerden ist umgehend mit einer Dosisanpassung zu reagieren. Die Corticoidmedikation ist in der gewählten Erhaltungsdosis über etwa 3 Monate beizubehalten. Frühzeitiger Abbruch erhöht die ohnehin hohe Neigung zu Rezidiven. Auf die bekannten Nebenwirkungen dieser Langzeitme-

dikation ist zu achten. Eine antithyreoidale Medikation ist ohne Einfluß auf eine initiale Hyperthyreose, die gegebenenfalls mit Propanolol und Sedativa behandelt werden sollte. Während der meist passageren, gegebenenfalls 2–6 Monate nach einer Thyreoiditis de Quervain zu erwartenden Hypothyreose sollte eine niedrigdosierte Schilddrüsenhormonmedikation gegeben werden. Die wenigen Patienten mit permanenten Hypothyreosen zeigen unter dieser Medikation immer noch einen Anstieg der basalen TSH-Werte.

Die Prognose ist – von der erwähnten Rezidivneigung abgesehen – günstig. Mit einer Restitutio ad integrum ist zu rechnen. Die Normalisierung des sonographischen Bildes und der Rückgang des sonographisch bestimmten Volumens sind gute, indirekte Parameter für die Befundbesserung ebenso wie die Normalisierung der BSG. Auch punktionszytologische Verlaufskontrollen zeigen einen Rückgang der Riesenzellen, sie sind aber bei klinisch zufriedenstellendem Erfolg entbehrlich.

Chronische Thyreoiditiden

Zu unterscheiden sind hier chronische Thyreoiditiden immunogener und nicht immunogener Ursache.

Immunogene chronische Thyreoiditiden

Die überwiegende Mehrzahl der Fälle von sog. „idiopathischen Myxödem“ sind durch immunogene Thyreoiditiden (Synonym: *chronisch lymphozytäre Thyreoiditis*, *Autoimmunthyreoiditis*) bedingt. Ihre Häufigkeit wird mit 2–3% bei histologischer Untersuchung aller Schilddrüsenoperationspräparate angegeben. Die bei möglicher Euthyreose fehlende klinische Symptomatik und die immer häufiger gestellte sonographische Zufallsdiagnose, die sich durch Feinnadelpunktion und Autoantikörperkonstellation bestätigt (s. unten), lassen jedoch eine erhebliche Dunkelziffer vermuten. Verlässliche epidemiologische Daten fehlen; 5–10% aller vermeintlich „blandem“ Strumen sollen durch diese Erkrankung bedingt sein. Frauen sind etwa 12fach häufiger betroffen als Männer. Der Manifestationsgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Definition und Ätiologie

Dieser Form der Schilddrüsenentzündung liegen Autoaggressionsmechanismen zugrunde. Eine über Jahre progrediente, seltener auch akut beginnende Entzündung verläuft unter dem typischen histologischen Bild einer polyklonalen, lymphozytären Infiltration und führt letztlich zum Funktionsverlust der Thyreozyten durch zytotoxische Zerstörung. Die initiierenden Pathomechanismen sind unbekannt. Eine genetische Disposition ist ebenso wie bei der immunogenen Hyperthyreose vom Basedow-Typ, zu der enge Beziehungen bestehen, vorhanden; es wurden Übergänge von chronisch immunogenen

Thyreoiditiden in immunogene Hyperthyreosen vom Basedow-Typ und umgekehrt beschrieben. Postuliert wird ein genetischer Defekt der immunologischen Toleranz, der in der Folge der unbekannteren, auslösenden Faktoren zur Ausbildung von Autoantikörpern gegen Antigene der Thyreozytenmembran führt. Vor allem zytotoxische Autoantikörper haben pathomechanische Bedeutung. Ungeklärt ist die Frage, ob mikrosomale Schilddrüsenautoantikörper (MAK; identisch mit Antikörpern gegen die thyreoidale Peroxidase) und Autoantikörper gegen Thyroglobulin (TAK) Indikatoren einer intrathyreoidalen zytotoxischen Reaktion sind, oder ob sie selbst direkt zytotoxisch wirken. Außerdem kommen andere organspezifische Autoimmunerkrankungen überzufällig häufig zusammen mit einer Immunthyreoiditis vor.

Zu den postulierten Pathomechanismen vgl. Abb. 4.8 und Abb. 4.9 sowie S. 4.33.

Klinik

Einer *hypertrophen Verlaufsform* (Struma lymphomatosa Hashimoto) mit möglicher initialer Hyperthyreose steht eine *atrophische Verlaufsform* ohne Struma gegenüber. Beide Krankheitsbilder verlaufen langsam und nicht selten oligo- oder asymptomatisch über Jahre. Im Falle hypertropher, chronischer Immunthyreoiditiden imponiert initial eine diffuse, langsam wachsende und schmerzlose Struma. Nur selten ist diese druckdolent oder es besteht ein lokales Spannungsgefühl. Die Schilddrüse ist meist derb und von gummiartiger Konsistenz. Ein allgemeines Krankheitsgefühl oder Temperaturen fehlen; eine endokrine Orbitopathie ist sehr selten vorhanden. Anfangs kann eine manifest hyperthyreote Stoffwechsellage bestehen, die Regel ist jedoch eine sich schleichend entwickelnde Hypothyreose mit ihren klinischen Folgen (vgl. S. 4.53). Dieses Finalstadium bleibt im Falle der atrophischen Verlaufsform meist einzige Manifestation, und nur vereinzelt wird auch hier eine initiale Hyperthyreose gefunden. Oft ist die Diagnose ein Zufallsbefund bei der differentialdiagnostischen Abklärung einer Struma, und es besteht eine Euthyreose.

Diagnose und Differentialdiagnose

Nahezu pathognomonisch für das Krankheitsbild ist der hochtitrige *Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern* im Serum (vgl. S. 4.54): 90% der Fälle zeigen signifikant erhöhte Titer von TPO-Autoantikörpern, signifikante TAK-Serumtiter sind etwas seltener, ihre Bestimmung wird daher nicht mehr generell empfohlen. In niedrigen Titern finden sich TPO-Autoantikörper bei 6% und TAK bei 2% der Schilddrüsengesunden. Patienten mit Struma bei Euthyreose zeigen niedrige Autoantikörpertiter jedoch in 10–30%. Auch bei anderen Schilddrüsenkrankungen wie subakuter Thyreoiditis, Struma maligna, Riedel-Struma oder sog. Strahlenthyreoiditis nach Radiojodtherapie können nied-

rige Autoantikörpertiter gefunden werden. Der *Nachweis oder Ausschluß einer Schilddrüsenfunktionsstörung* (Hypothyreose s. S. 4.54, Hyperthyreose s. S. 4.35) ist in jedem Falle notwendig.

Der *punktionszytologische Nachweis einer lymphozytären Infiltration* ist in Zweifelsfällen Beleg für eine chronische Immunthyreoiditis. Die Punktionszytologie kann malignomverdächtige Befunde zeigen (vgl. S. 4.63, Tab. 4.29) oder sie begründet durch den Nachweis von nicht zweifelsfrei zuzuordnenden Zytologiebefunden eine diagnostische Operationsindikation. Es findet sich außerdem intrathyreoidal eine erhebliche Vermehrung des lymphatischen Gewebes mit Ausbildung von Lymphfollikeln und Keimzentren sowie eine starke Vermehrung nicht nur von Lymphozyten, sondern auch von Plasmazellen. Später wird zusätzlich eine septale Fibrose sichtbar.

Klinische Parameter wie lokale Schmerzen oder laborchemische Zeichen der akuten Entzündung sowie der Nachweis von Riesenzellen im punktionszytologischen Ausstrichpräparat helfen bei der Abgrenzung der subakuten Thyreoiditis (de Quervain). Eine mäßige BSG-Beschleunigung und eine typische Hypergammaglobulinämie als Zeichen des chronischen Entzündungsvorganges können auch bei Immunthyreoiditis vorhanden sein. Diese zeigt außerdem ein typisches sonographisches Bild mit fast echofreiem oder echoarmem Schallmuster. Zu den speziellen Untersuchungsbefunden bei Hypothyreose s. S. 4.54. Maligne Schilddrüsenveränderungen und die Riedel-Struma sind im Zweifelsfalle zuverlässig sicher nur in der Histologie nach diagnostischer Operation auszuschließen. Progredientes Wachstum umschriebener Strumaanteile, neues Auftreten von Heiserkeit, Schluckstörungen oder Stridor sowie der Verdacht auf zervikale Lymphome (sonographisch häufig zu objektivieren) sind malignomsuspekt. Das Ergebnis der Punktion schließt einen malignen Schilddrüsenprozeß nie mit Sicherheit aus.

Einige Fälle von endokriner Orbitopathie mit primärer Eu- oder Hypothyreose sind durch Immunthyreoiditiden bedingt. Hier ist nur eine differentialdiagnostische Abgrenzung per punctio möglich. Die Differentialdiagnose der klinischen Symptome einer Hypothyreose wurde auf S. 4.54 abgehandelt.

Therapie und Prognose

Einzig sinnvolle Behandlung ist eine lebenslange Substitution mit Schilddrüsenhormonen in den Fällen, in denen eine manifeste oder latente Hypothyreose besteht. T₄-Monopräparate werden empfohlen; zur Dosierung und Verfahrensweise s. S. 4.55. Die Stoffwechseleinstellung wird sinnvollerweise durch die Bestimmung des basalen TSH-Serumspiegels kontrolliert und optimiert, der innerhalb des Normbereiches liegen sollte. Corticoide oder Immunsuppressiva sind fast immer wirkungslos oder mit einem relativ zu hohen Nebenwirkungsrisiko belastet. Eine initiale Hyperthyreose kann eine anti-

thyreoidale Medikation notwendig machen (vgl. S. 4.38). Bestehen Lokalkomplikationen durch eine Struma lymphomatosa Hashimoto, so kann sich eine mechanische Operationsindikation ergeben (S. 4.27). Unklare punktionszytologische Befunde oder klinischer Malignitätsverdacht (s. oben) bedingen die diagnostische Operationsindikation.

Vor allem Manifestationsalter und Dauer einer bestehenden Schilddrüsenunterfunktion mit ihren klinischen Komplikationen bestimmen die Lebenserwartung der Patienten, wie auf S. 4.55 ausgeführt. Bei rechtzeitiger adäquater Schilddrüsenhormonsubstitution ist diese nicht eingeschränkt.

Der Übergang einer Immunthyreoiditis in ein *primäres, malignes Non-Hodgkin-Lymphom* der Schilddrüse ist beschrieben worden. Gegenüber einem Normalkollektiv ist das Risiko dieser Erkrankung für Immunthyreopathiepatienten 67fach erhöht. Das Geschlechterverhältnis Frauen zu Männern beträgt hier im Gegensatz zur Immunthyreoiditis (s. oben) nur 2:1. Es existieren Hinweise darauf, daß diese Erkrankung in allen Fällen Folge des autoantigenen B-Zell-Stimulus im Rahmen einer Immunthyreoiditis ist. Der Schilddrüsenbefall bei malignem Hodgkin-Lymphom ist in den uns bekannten Fällen sekundär.

Andere chronische Thyreoiditiden

Im Rahmen spezifischer Allgemeininfektionen ist die Schilddrüse sehr selten befallen. Luetische oder tuberkulöse Thyreoiditiden sind Raritäten. Außerdem kommen fokale chronisch entzündliche Veränderungen der Schilddrüse in der Folge anderer Grunderkrankungen vor: hier sind Schilddrüsenmalignome, Morbus Boeck, Amyloidose, Morbus Hodgkin und Morbus Basedow zu nennen. Klinisch dominieren die Symptome der Grunderkrankung. Die Histologie sichert die Diagnose einer thyreoidalen Mitbeteiligung.

Riedel-Struma

1 von 2000 operierten Strumen erweist sich histologisch als eine *Riedel-Struma* (Synonyma: *eisenharte Struma Riedel*, *perithyreoidale Thyreoiditis*). Es handelt sich hierbei um einen Ersatz der betroffenen Schilddrüsenareale durch fibrosierende, die lobuläre Struktur nahezu vollständig destruierende, narbige Prozesse letztlich unklarer Ursache. Es fehlt eine ausgeprägte, lymphozytäre Infiltration, und typischerweise zeigt sich eine Infiltration perithyreoidaler Gewebe (Schilddrüsenkapsel, Halsmuskulatur). Eine septale Bindegewebsproliferation mündet schließlich in ein Stadium der chronisch entzündlichen Sklerosierung. Ebenfalls typisch ist eine entzündliche Gefäßwandbeteiligung, die für den zentripetalen Entzündungsprozeß quasi als Leitschiene dient. Die sich so vor allem entlang der Kapselgefäße ausbreitende Entzündung mit perithyreoidaler Fibrosierung zeigt enge Beziehungen (Histologie, Wachstumscharakteristik) zum Krankheitsbild der

multifokalen Fibrose mit fibröser Mediastinitis, Retroperitonealfibrose, sklerosierender Cholangitis, Takayasu-Arteriitis, Tränendrüsenfibrose und Pseudotumor-orbitae-Syndrom (Orbitafibrose). Der thyreoidale Befall ist daher möglicherweise im Rahmen einer primär extra- oder perithyreoidalen Manifestation („Zervikalfibrose“) zu sehen.

Klinisch imponiert eine typischerweise zunächst einseitige Schwellung des Halsbereiches. Lokalkomplikationen mit sekundär kontralateralem Befall sind häufig: Dyspnoe, Rekurrensparese, Ummauerung von Nerven, Gefäßen, Trachea und Ösophagus. Die Haut wird nicht beteiligt, Lymphome fehlen. Es

besteht eine Euthyreose, final eine Hypothyreose. Spezifische Laborparameter existieren nicht, die Autoantikörpertiter sind allenfalls grenzwertig erhöht.

Die Diagnose ist nur histologisch möglich, wobei die Symptomatik aufgrund bestehenden Malignomverdachts in der Regel Anlaß zur diagnostischen Operation ist. Der Verlauf ist selbstlimitierend und benigne, dennoch sind – auch nach Operation – Rezidive oder Progression über Jahre möglich. Der fließende Übergang in eine mediastinale Fibrose ist möglich. Die operative Beeinflussung des Krankheitsbildes ist nicht immer zufriedenstellend.

Struma maligna

Definition und Vorkommen

Unter dem Begriff *Struma maligna* werden primär oder sekundär in der Schilddrüse entstandene, bösartige Neubildungen zusammengefaßt.

Die Prävalenz der Struma maligna schwankt regional stark; durchschnittlich treten 1–2 Neuerkrankungen auf 100 000 Einwohner im Jahr auf. Mit einer etwa 10fach höheren Häufigkeit ist jedoch zu rechnen, da – wie durch Sektionsstatistiken belegt – eine große Zahl von malignen Schilddrüsenkrankungen in vivo unerkannt und ohne klinische Relevanz verläuft. In Jodmangelgebieten liegt der Anteil maligner Schilddrüsenveränderungen im Operationsgut zwischen 1 und 9%. Die hier häufiger vorkommenden Schilddrüsenknoten sind prozentual seltener maligne (unter 5%) als die vergleichsweise selteneren Schilddrüsenknoten im Nicht-Endemiegebiet. Außerdem stellen die gutartigen histologischen Tumortypen den größten Anteil maligner Schilddrüsenveränderungen in Regionen mit ausreichender, alimentärer Jodversorgung wie z. B. den USA, Schweden und Finnland (papilläre Karzinome hier 43–63% der Fälle). In den Jodmangelgebieten Bundesrepublik und Schweiz hingegen liegt deren Häufigkeit bisher bei nur 25–34% der Fälle von Schilddrüsenmalignomen. Nach Einführung der Jodprophylaxe wurde eine Verschiebung zugunsten der gutartigen Manifestationsformen einer Struma maligna dokumentiert. Frauen sind bis zu 3mal häufiger als Männer betroffen. Eine Ausnahme bilden hier nur die C-Zell-Karzinome und die nicht-epithelialen Tumoren.

Schilddrüsenmetastasen nicht primär thyreoidaler Tumoren kommen vor allem vor bei malignen Melanomen (20–40% der Fälle), Mammakarzinomen (bis zu 20% der Fälle), Bronchialkarzinomen und bei Hypernephromen (jeweils ca. 10% der Fälle) vor.

Einteilung und Ätiologie

Einzig gesicherte Ursache von malignen Schilddrüsenveränderungen ist bisher die niedrig dosierte Bestrahlung der Halsregion im Kindesalter. Dieses in den USA früher unkritisch angewandte Verfahren kann notwendig werden bei Morbus Hodgkin, Thymustumoren oder diversen Hauttumoren. Auch die Zunahme maligner Schilddrüsentumoren in der Folge der Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki nach einer mehr als 15jährigen Latenz scheint Beleg für die hohe Sensibilität der wachsenden, kindlichen Schilddrüsenzellen zu sein. Hochdosierte, externe Bestrahlung von malignen, zervikalen Erkrankungen im Erwachsenenalter hingegen induziert nur in wenigen Ausnahmefällen maligne Schilddrüsentumoren. Auch birgt die Radiojodbehandlung von Strumen bei Euthyreose und autonomen oder immunogenen Strumen kein nachweisbares Entartungsrisiko für die Schilddrüse. Die Zerstörung des funktionsfähigen Follikel epithels kann zwar zur Hypothyreose führen, die Karzinomhäufigkeit nimmt jedoch in der Folge ab.

Es ist nicht bewiesen, daß Veränderungen, die mit einer Erhöhung des endogenen TSH über eine

Tabelle 4.27 Histologische Klassifikation der Struma maligna (nach Krüskemper u. Mitarb.)

Karzinome

- differenziert: papillär, follikulär, onkozytär (Hürthle-Zellen)
- undifferenziert: kleinzellig, spindelzellig, pleomorphzellig
- medulläres Schilddrüsenkarzinom

Sarkome

- Fibrosarkom, andere Sarkome

Verschiedene Malignome

- Karzinom, malignes Hämangioendotheliom
- malignes Lymphom
- malignes Teratom
- nicht klassifizierbare Tumoren

Tabelle 4.28 Klassifikation maligner Schilddrüsentumoren nach dem TNM-Schema und nach dem pTNM-Schema (postoperativ)

Stadium	TNM	pTNM
TO	kein Hinweis auf Primärtumor	kein Hinweis auf Primärtumor (pTO)
Tis	präinvasives Karzinom	präinvasives Karzinom
T1	unilateraler einzelner Knoten	einzelner Knoten bis 1 cm ohne Kapseldurchbruch (pT1)
T2	unilaterale multiple Knoten	einzelner Knoten über 1 cm ohne Kapseldurchbruch (pT2)
T3	bilateraler Tumor oder Isthmustumor	multiple Knoten uni- oder bilateral und/oder Isthmusknoten ohne Kapseldurchbruch (pT3)
T4	überschreitet die Schilddrüsenkapsel	überschreitet die Schilddrüsenkapsel (pT4)
NO	kein Befall regionärer Lymphknoten	kein Befall regionärer Lymphknoten
N1	bewegliche, homolaterale Lymphome	bewegliche, homolaterale Lymphome
N2	kontra- oder bilaterale oder mediale Lymphknoten	kontra- oder bilaterale oder mediale Lymphknoten
N3	fixierte Lymphome	fixierte Lymphome

längere Zeit einhergehen, die Malignomentstehung begünstigen. Die Induktion maligner Non-Hodgkin-Lymphome primär in der Schilddrüse in der Folge einer chronischen, autoimmunen Stimulation bei Immunthyreoiditis (B-Zell-Stimulation) ist hochwahrscheinlich. In den selteneren Fällen von medullärem Schilddrüsenkarzinom mit familiärer Häufung (ca. 15%) scheinen genetische Faktoren von Bedeutung.

Die Klassifikation der malignen Schilddrüsentumoren erfolgt nach histologischen Kriterien sowie klinisch nach dem TNM-Schema vor und nach (pTNM) Operation. Die histologische Einteilung ist in Tab. 4.27 und die TNM- bzw. pTNM-Klassifikation in Tab. 4.28 wiedergegeben. Diese Einteilung zeigt Mängel bezüglich der prognostischen Aussagefähigkeit, da sie weder eine Kapselinvasion noch infiltratives Wachstum des Tumors, die Invasion von Lymph- und Blutgefäßen, das Vorhandensein einer Tumorkapsel oder die Bestimmung neuer Oberflächenmarker (s. unten) berücksichtigt.

Klinik

Die klinischen Symptome des Schilddrüsenkarzinoms in Endemiegebieten sind uncharakteristisch. Nicht selten wird die Diagnostik erst in klinisch fortgeschrittenen Stadien aufgrund von Spätsymptomen (s. unten) initiiert. Zu den prognostisch entscheidend bedeutsamen *Frühsymptomen* sind zu rechnen: palpatorische Veränderungen und insbesondere deren Neuauftreten (gezielt zu erfragen) innerhalb bestehender Strumen, Wachstumstendenz bestehender Noduli (gezielt zu erfragen) sowie palpable Lymphonoduli im Zervikalbereich auch bei unauffälliger Schilddrüse. Die nachfolgend genann-

ten *Spätsymptome* sind meist Zeichen eines fortgeschrittenen Tumorwachstums: Schmerzen (oft mit Ausstrahlung ins Ohr, auch als Hinterkopfschmerz), Rekurrenzparese mit Heiserkeit, Hornerischer Symptomenkomplex, lokale Exulzeration, Zeichen der Fernmetastasierung (Lunge, Leber, Knochen usw.) sowie allgemeine Tumorzeichen (Gewichtsverlust, Anämie, Adynamie, Kachexie usw.). Je nach Tumortyp (s. unten) ist die Art, der Zeitpunkt und der Ort der Metastasierung unterschiedlich. 10–40% der Tumoren sind bei Diagnosestellung bereits hämatogen oder lymphogen metastasiert.

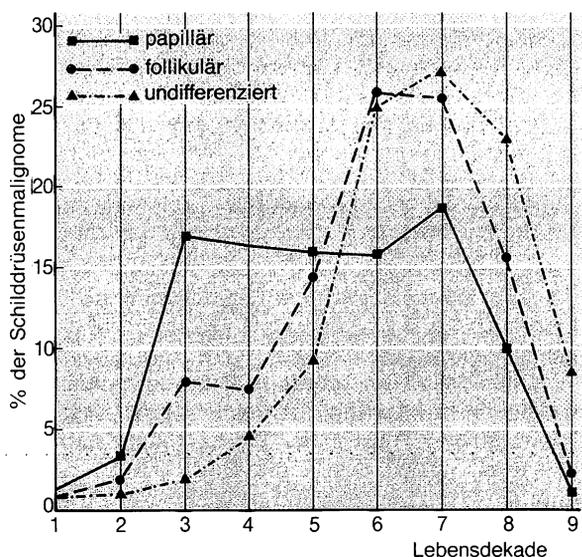


Abb. 4.11 Altersverteilung der häufigsten Formen von Schilddrüsenkarzinomen (nach Leisner u. Mitarb.)

Bemerkenswert ist die Tendenz der papillären Schilddrüsenkarzinome zur frühzeitigen Lymphknotenmetastasierung. Zur Altersverteilung der häufigsten Formen s. Abb. 4.11.

Die Schilddrüsenfunktionslage ist in den allermeisten Fällen euthyreot. Klinische Zeichen der Hypothyreose bestehen im Falle differenzierter Karzinome ausschließlich bei fortgeschrittenen Stadien mit weitgehender Destruktion des funktionstüchtigen Schilddrüsengewebes oder infolge iatrogenen Schädigung (postoperativ, nach Radiojodtherapie). Eine initiale, substituionspflichtige Hypothyreose ist dagegen typisch für das maligne Lymphom der Schilddrüse. Eine Koinkidenz von Hyperthyreose und Schilddrüsenmalignom ist eher die Ausnahme, in Endemiegebieten werden allerdings Hyperthyreosen bei bis zu 16% der Schilddrüsenmalignompatienten beschrieben (dies entspricht in diesen Gebieten bis zu 1,7% aller Hyperthyreosen). Die malignen Veränderungen finden sich hierbei meist in autonomen Arealen (über 70%), jedoch auch in szintigraphisch nicht speichernden Bezirken. Es existieren Einzelkasuistiken, die ein gemeinsames Vorkommen von immunogener Hyperthyreose und Schilddrüsenmalignom beschreiben.

Das *papilläre Karzinom* ist mit 30–70% der Fälle das häufigste Karzinom der Schilddrüse. Morphologisch sind papilläre Strukturen charakteristisch allerdings nicht obligat. Sogenannte Milchglaskerne und Psammomkörperchen (Einschlußkörper der Nukleolen) sichern die histologische und auch die aspirationszytologische Diagnose. Die Metastasierung erfolgt für allem lokal lymphogen. Insbesondere im jugendlichen Alter sind zervikale Lymphknotenmetastasen oft erste und einzige Manifestation. Erst spät kommt es zur hämatogenen Streuung. Eine klinische Unterform stellt das sog. *okkulte papilläre Karzinom* oder auch „Mikrokarzinom“ des jungen Erwachsenen dar. Per definitionem handelt es sich um ein unilokuläres Karzinom nicht über 1–1,5 cm im Durchmesser und ohne Metastasenachweis bei gekapseltem Tumor. Therapeutisch und prognostisch nimmt diese Tumorform eine Sonderstellung ein (s. unten).

Das *follikuläre Karzinom* ist ebenfalls den differenzierten Schilddrüsentumoren zuzurechnen. Es ist insgesamt seltener (20–50% der Fälle), in Endemiegebieten jedoch häufiger als das papilläre Karzinom. Ebenso wie bei diesem kommen fließende Übergänge zum undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom vor. Follikuläre Strukturen charakterisieren diesen Tumortyp morphologisch. Als Malignitätskriterium gilt eine Gefäß- oder Kapselinvasion. Umstritten ist die Wertigkeit des Nachweises einer extremen Zellpoly- oder -pleomorphie ohne Kapselinvasion in bezug auf die Dignität der Veränderung. Der histologische Nachweis der Malignität ist unter Umständen schwer, der aspirationszytologische Malignitätsnachweis meist nicht möglich. Nicht selten sind vorhandene Metastasen der einzige Malignitätsbeweis. Den follikulären Karzinomen zuzurechnen ist die Sonderform der *onkozytären* oder auch *Hürthle-Zell-*

tumoren (großzellige, eosinophile Karzinome). Wasserklare, eosinophile Onkozyten kommen nicht nur bei diesem Tumortyp vor, sondern auch bei nur degenerativen Schilddrüsenveränderungen, wo sie als Präkanzerose gelten und in der Abgrenzung zum onkozytären Karzinom Probleme bereiten. Die Metastasierung der follikulären Karzinome erfolgt vor allem hämatogen in Lunge und Skelett.

Das *medulläre Schilddrüsenkarzinom* ist seltener. 2–7% der Fälle von Schilddrüsenmalignomen sind diesem Typ zuzurechnen. Es handelt sich um einen von den thyreoidalen, calcitoninproduzierenden C-Zellen ausgehenden und endokrin aktiven Tumor (Calcitoninproduktion). Bei etwa 15% der Patienten zeigt sich ein autosomal dominanter Erbgang. Diese Fälle sind überzufällig häufig mit einer multiplen endokrinen Adenomatose Typ II assoziiert (familiär gehäuftes Vorkommen multipler, endokrin aktiver Tumoren: medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom und Epithelkörperchenadenom [Hyperparathyreoidismus]). Morphologisch zeigen sich Amyloidablagerungen und Ablagerungen feiner, rötlicher Granula im Tumor. Das histologische und punktionszytologische Bild ist jedoch facettenreich und nicht immer einheitlich. Eine frühe hämatogene und lymphogene Metastasierung ist bekannt. Auffällig sind gelegentlich calcitoninbedingte Kalkablagerungen, z. B. in der Leber.

Das *undifferenzierte (anaplastische) Karzinom* ist ein Tumor des älteren Menschen (Abb. 4.11). Nur ca. 8% der Patienten sind jünger als 50 Jahre. Er zeigt rasch progredientes und invasives Wachstum mit früher hämatogener und lymphogener Metastasierung. Seine Häufigkeit wird mit 14–25% der Fälle von Schilddrüsenmalignomen angegeben. Morphologisch finden sich spindelförmige, große und pleomorphe Zellen oder auch kleinzellige, eher monomorphe Zellbilder. Die Subtypisierung resultiert aus diesem histologischen Bild.

Das *primäre, maligne Non-Hodgkin-Lymphom der Schilddrüse* ist ein sehr seltener Tumor (Tumorklassifikation nach Rye, Stadium I–IV). Histologisch zeigen sich neben den Zeichen einer lymphozytären Thyreoiditis mit erhaltener Follikelstruktur und polyklonaler Lymphozyteninfiltration typischerweise Areale mit destruierenden, monoklonalen, lymphozytären Infiltrationen (Immunhistologie) und konsekutivem Verlust der follikulären Struktur. Die klinische Symptomatik ist bei unter Umständen schon vordiagnostizierter Immunthyreoiditis (meist mit Struma) und vorbestehender, substituionspflichtiger Hypothyreose gekennzeichnet durch ein rasch progredientes Strumawachstum mit einem hohen Prozentsatz an Lokalkomplikationen (z. B. tracheale oder ösophageale Kompression), die nicht selten eine vitale, mechanische Operationsindikation bedingen. Das Manifestationsalter liegt in der 4.–6. Lebensdekade, Frauen sind nur doppelt so häufig wie Männer betroffen.

Die übrigen, *nicht epithelialen Schilddrüsentumoren* zeigen keine einheitliche Wachstumscharakteristik oder Histologie. Sie sind sehr selten.

Auch *metastatische Schilddrüseninfiltrationen* sind klinisch allenfalls zu vermuten, wenn der Primärtumor bekannt ist (s. oben). Sie sind Anlaß zur allgemeinen Tumorsuche, wenn sie bei histologischer oder aspirationszytologischer Abklärung einer Knotenstruma gefunden werden.

Diagnose und Differentialdiagnose

Die *Aspirationszytologie* suspekter, meist nodulärer Areale der Schilddrüse unter sonographischer Sicht ist in der Hand des Erfahrenen (Durchführung und Auswertung) ein wenig belastendes Verfahren mit zu vernachlässigenden Nebenwirkungen, das geeignet ist, einen Malignomverdacht zu begründen (diagnostische Operationsindikation) und in einigen Fällen auch die Artidiagnose zu stellen (Treffericherheit des erfahrenen Untersuchers zwischen 75 und 90%). Ein Malignomausschluß ist mit dieser Methode nie möglich. Zu den Indikationen vgl. S. 4.26. Die zytologische Einordnung der Präparate erfolgt entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Tab. 4.29). Vereinfacht kann zytologisch unterschieden werden zwischen nicht malignitätsverdächtigem (unauffälligem) Befund, unklarem (klärungsbedürftigem) Befund sowie positivem (malignem) Befund. Zusätzliche Informationen erhöhen die diagnostische Wertigkeit des aspirationszytologischen Befundes: sonographisch solide, echoarme oder echokomplexe Areale (auch innerhalb zystischer Veränderungen) mit szintigraphischer Minderspeicherung sind eher malignomsuspekt als echodichte, normal oder vermehrt speichernde Schilddrüsenveränderungen. Die *Sonographie der Schilddrüse und der Zervikalregion* dient nicht nur der gezielten Feinnadelpunktion klärungspflichtiger Schilddrüsenareale unter Sicht, sondern ist auch geeignet, palpatorisch auffällige, lymphomverdächtige Strukturen abzugrenzen und zur Probeexzision zu markieren.

Die *Sicherung der Diagnose* ist in der Regel nur durch die Operationshistologie möglich (diagnostische Operation). Die Klassifikation erfolgt wie angegeben.

Die Jodraffung maligner Schilddrüsenveränderungen ist abhängig von dem Grad ihrer histologi-

schen Differenzierung, dem Grad der Jodkontamination (vgl. Tab. 4.19) sowie vom Ausmaß der endogenen TSH-Stimulation. Die differenzierten Schilddrüsenkarzinome sind oft jodspeichernd, auch in ihren metastatischen Absiedelungen. Speichernde Anteile können aber auch in medullären und anaplastischen Schilddrüsenmalignomen vorhanden sein (Mischtumoren). Einige Schilddrüsentumoren speichern zwar Technetium, raffen aber kein Jod, so daß „kalte“ Schilddrüsenareale erst im Szintigramm mit Jod 131 sichtbar werden. Nur selten ist das Speicherverhalten umgekehrt. Generell sollte daher die *Szintigraphie der Schilddrüse* bei Malignomverdacht mit radioaktivem Jod durchgeführt werden. Diese ist außerdem geeigneter, retrosternale Strumaanteile wegen geringerer Überlagerungsphänomene zur Darstellung zu bringen.

Minderspeichernde Areale sind in einem höheren Prozentsatz maligne. Die *Ganzkörperszintigraphie* zum Nachweis jodspeichernder Metastasen ist postoperativ, unter endogener TSH-Stimulation nach Reduktion der Primärtumormasse am aussagekräftigsten. Dieses Verfahren hat auch in der Tumornachsorge (s. unten) zentrale Bedeutung.

Neben den klinischen Befunden und den bildgebenden Verfahren haben die *laborchemischen Bestimmungsmethoden* (Schilddrüsenfunktionsteste, Thyreoglobulinbestimmung usw.) in der Primärdiagnostik keine Bedeutung. Mit Ausnahme des tumorspezifischen Calcitoninnachweises bei medullärem Schilddrüsenkarzinom werden sie ausschließlich in der Tumornachsorge eingesetzt (s. unten). In diesen Fällen muß auch das Vorliegen einer multiplen, endokrinen Adenomatose vom Typ II ausgeschlossen werden (Nebennieren-, Pankreas- und zervikale Sonographie und Laborbestimmungen zum Ausschluß eines Phäochromozytoms, eines Epithelkörperchenadenoms u. a. endokrin aktiver Tumoren). *Bildgebende Verfahren* wie die Knochenszintigraphie (Nachweis nicht speichernder Knochenmetastasen), die Röntgenthoraxaufnahme (Nachweis von Lungenmetastasen) und die thorakale Computertomographie ohne Kontrastmittel mit einer höheren Nachweisempfindlichkeit als das konventionelle Röntgenbild (Tumorausdehnung, Lungenmetastasen) ergänzen das Tumorscreening ebenso wie die

Tabelle 4.29 Klassifizierung der Schilddrüsenaspirationszytologie (nach Dröse u. Schicha)

Gruppe 0:	kein verwertbares Material im Ausstrich (punctio sicca)
Gruppe I:	normale Thyreozyten (nicht malignitätsverdächtiger Zytologiebefund)
Gruppe II:	Abweichungen von der Norm mit degenerativen Veränderungen, Makrophagen (Histiozyten), Onkozyten, Entzündungszellen (Lymphozyten, Riesenzellen vom Fremdkörpertyp); (nicht malignitätsverdächtiger Zytologiebefund)
Gruppe III:	Zellanomalien mit Variationen von Zell- und Kerngrößen, Nukleolen, zahlreichen Onkozyten oder follikulärer Neoplasie (Proliferation) (unklarer oder malignitätsverdächtiger Zytologiebefund)
Gruppe IV:	höhergradige und malignitätsverdächtige Zellatypien (unklarer und malignitätsverdächtiger Zytologiebefund)
Gruppe V:	eindeutige Tumorzellen (positiver Zytologiebefund)

abdominelle Sonographie (Nachweis von Lebertastasen). Die Ösophagoskopie und der Breischluck des Ösophagus (Motilitätsbeurteilung) ermöglichen unter Umständen die Objektivierung einer Speiseröhreninfiltration. Eine Trachealinfiltration oder -kompression sowie eine Tracheomalazie lassen sich mittels eines trachealen Saug- und Preßversuchs radiologisch objektivieren. Dies ist operationsstrategisch ebenso von Wichtigkeit wie das Ausmaß einer funktionellen Ventilationsbehinderung, die sich in der Ganzkörperplethysmographie am zuverlässigsten nachweisen läßt.

Im Rahmen der Primärdiagnostik kann künftig wahrscheinlich von der *immunhistologischen Untersuchung* der Operationspräparate ein wesentlicher prognostischer Beitrag, der auch die Therapieentscheidung entscheidend beeinflusst, geleistet werden. Die Expression bestimmter Oberflächenantigene (Leu-M1) wird mittels monoklonaler Antikörper bestimmt. Ein hohes Maß der Expression von Leu-M1 zeigt eine ungünstigere Wachstumsprognose (und damit höhere Malignität) des Tumors an und begründet gegebenenfalls eine radikalere Therapie. Ebenfalls immunhistologisch gelingt die Markierung immunkompetenter (S-100 positiver) Zellen, deren Dichte im Tumorgewebe als Grad der immunologischen Abwehrreaktion des Tumorswirts gesehen wird und damit zu einer günstigeren Prognose korreliert. Dieses Verfahren ist noch kein Standard in der Tumordiagnostik. Studien mit genügend großen Fallzahlen und statistisch gesicherter Aussage stehen noch aus.

In der *Differentialdiagnose* müssen praktisch alle thyreogenen Grunderkrankungen berücksichtigt werden. Verwiesen wird hierzu auf die S. 4.26, 4.41, 4.54, 4.58 und 4.60. In Zweifelsfällen ist eine histologische Diagnose zu erzwingen. Der Nachweis hochtitriger Autoantikörper spricht jedoch eher gegen ein Schilddrüsenmalignom (Ausnahme: primäres, malignes Non-Hodgkin Lymphom der Schilddrüse), ebenso eine ausgeprägte Hypothyreose und das Vorhandensein einer endokrinen Orbitopathie. Rezidivstrumen sind dagegen öfter malignomsuspekt. Auch nicht primär thyreoidale Grunderkrankungen (z. B. Pancoast-Tumor, Morbus Hodgkin, Morbus Boeck u. a.) kommen in Betracht.

Therapie

Die Therapie ist im Einzelfall immer das Resultat einer interdisziplinären Koordination von Internisten, Nuklearmedizinern und Chirurgen. Sie bedarf besonderer Erfahrung und sollte nur in speziellen Zentren oder in enger Kooperation mit diesen durchgeführt werden. Eine möglichst radikale *operative Therapie* wird bei den meisten Tumoren initial notwendig. Die *Radiojodtherapie* zielt nicht nur auf die Elimination jodspeichernden Tumorrestgewebes oder jodspeichernder Metastasen, sondern soll auch die Rezidivgefahr durch Zerstörung des funktionellen Schilddrüsenrestgewebes postoperativ senken. Eine *perkutane Radiatio* kann dieses Verfahren

ergänzen bei entsprechendem Lokalbefund. Sie bleibt bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen oft einzig mögliches, palliatives Behandlungsverfahren. Eine *medikamentöse Behandlung* muß das postoperative Schilddrüsenhormondefizit nicht nur ausgleichen, sondern auch durch Suppression des endogenen TSH-Stimulus das Wachstum TSH-sensiblen (Tumor-)Gewebes verhindern. Eine (Poly-)Chemotherapie bleibt Sonderindikationen vorbehalten (s. unten). Die Gewährleistung einer qualifizierten *Nachsorge* ist der prognostisch wichtigste Faktor (s. unten).

Operative Therapie

Mit Ausnahme des okkulten, papillären Karzinoms, das ja meist ein histologischer Zufallsbefund bei der Aufarbeitung von Operationsmaterial ist, sollte bei allen anderen Patienten eine Entfernung allen Schilddrüsenorgewebes (*Thyreoidektomie*) oder – wenn nicht möglich – eine Tumorverkleinerung initial angestrebt werden. Die Lobektomie ist das Verfahren der Wahl für das okkulte, papilläre Karzinom (T₁M₀N₀). Die Anwendung radikaler Operationsverfahren wird auch in der Therapie des höhergradigen, primären, malignen Non-Hodgkin-Lymphoms der Schilddrüse aufgrund der Wirksamkeit einer Strahlen- und/oder Polychemotherapie in Frage gestellt. In Fällen von Schilddrüsenkarzinomen mit lokal lymphogener Metastasierung kann eine modifizierte Neckdissection indiziert sein. (Isolierte) Metastasen sollten wenn möglich operativ entfernt werden (Tumorverkleinerung, kurative [?] Therapie).

Die möglichen Operationskomplikationen betreffen vor allem höhergradige, lokale Tumorstadien (T₃, T₄): permanente Rekurrensparesen bis zu 5%, parathyreooprive, substituionspflichtige Tetanien bis zu 15%.

Strahlentherapie

Hochdosierte Applikation von ¹³¹I (ca. 3700 MBq) führt zur Destruktion jodspeichernden Tumor- und Metastasengewebes. Herddosen zwischen 400 und 1000 Gy sollen erreicht werden. Die Therapedosis ist immer individuell zu bestimmen. Funktionsfähiges Schilddrüsenrestgewebe wird gleichzeitig eliminiert. Hierdurch werden unter anderem optimale Voraussetzungen für die postoperative diagnostische und gegebenenfalls therapeutische Radiojodapplikation aufgrund einer maximalen, endogenen TSH-Stimulation mit TSH-Werten über 50 µIU/ml (= mU/l) geschaffen. Daher sollte die *Radiojoddiagnostik (Ganzkörperszintigraphie)* und *-therapie* 3–4 Wochen postoperativ durchgeführt werden, ohne zwischenzeitliche Schilddrüsenhormonsubstitution. Bei fehlendem Nachweis jodspeichernder Gewebe ist das Risiko der therapeutischen Radiojodapplikation (s. unten) nicht zu vertreten. Undifferenzierte Karzinome und das medulläre Schilddrüsenkarzinom sind einer Radiojodtherapie nur bei Vorliegen jodspeichernder Tumoranteile (Mischtumoren) bedingt zugänglich.

Nebenwirkungen bestehen in einer Knochenmarksdepression (regelmäßige Blutbildkontrollen sind daher notwendig) und in einer Schädigung der Speicheldrüsen. Auch eine gonadale Belastung ist bei Patienten im fertilen Alter zu berücksichtigen. Das Risiko einer Induktion von Zweittumoren ist vorhanden, aber als gering einzustufen.

Bei anaplastischen Karzinomen und bei großen, inoperablen differenzierten Karzinomen (einschließlich des medullären Schilddrüsenkarzinoms) ist eine *lokale, perkutane Megavoltbestrahlung* mit 5000–6000 rad (50–60 Gy) Gesamtdosis indiziert. Medulläre Karzinome sind allerdings nur unzureichend strahlensensibel. Einige Autoren sehen in der externen Strahlentherapie das Mittel der ersten Wahl für primäre, maligne Non-Hodgkin-Lymphome der Schilddrüse. Außerdem kann dieses Verfahren bei nicht operabler, lokaler Lymphknotenmetastasierung eingesetzt werden. Die Kombination einer hyperfraktionierten Bestrahlung mit einer Chemotherapie scheint für undifferenzierte Karzinome von Vorteil.

Medikamentöse Behandlung

Eine *Schilddrüsenhormonbehandlung* sollte (auch bei nicht operierten oder nicht radikal operierten Patienten) lebenslang durchgeführt werden. Der Wachstumsstimulus auf TSH-sensibles Tumor- oder Metastasengewebe (vor allem differenzierter Schilddrüsentumoren) wird durch endogene TSH-Suppression verhindert. Die Tagesdosen sollten daher höher gewählt werden als für die alleinige Substitutionstherapie nach Thyreoidektomie notwendig: 200–400 µg reichen meist aus. Die Kontrolle der zügig einschleichenden Dosierung erfolgt zum einen klinisch anhand der Parameter einer (iatrogenen) Hyperthyreose (vgl. S. 4.31) und zum anderen laborchemisch. Ein negativer TRH-Test bzw. ein erniedrigter, im supersensitiven Assay bestimmter basaler TSH-Wert sowie ein Wert für das freie Schilddrüsenhormon an der oberen Norm zeigen die optimale Einstellung.

Eine *Chemotherapie* kann noch nicht generell empfohlen werden. Sie bleibt austerapierten, progredienten Fällen vorbehalten. Doxorubicin (Adriamycin) wurde bisher eingesetzt. Neuerdings wird die Substanz Aclarubicin angewandt, deren kardiotoxischen und dermatologischen Nebenwirkungen (Hautveränderungen, Haarausfall) deutlich geringer sind bei vergleichbarer Wirksamkeit. Derzeitiges Dosierungsschema: 25–30 mg/m² Körperoberfläche vom 1.–4. Behandlungstag; Wiederholung des Therapiezyklus nach 28 Tagen bis zu einer Gesamtdosis von 1350 mg/m² Körperoberfläche. Gastrointestinale Nebenwirkungen (6%), Leukopenie (9%), Thrombozytopenie (15%), Anstieg der Leberenzyme (15%) und Alopezie (19%) komplizieren die Therapie. Diese bei differenzierten und nichtdifferenzierten Schilddrüsenmalignomen eingesetzte Chemotherapie erreicht in ca. einem Drittel der Fälle eine palliative Remission, in etwa 44% eine vorübergehende Stabilisierung und in ca. 22% tritt eine

Tumorprogression auf. Polychemotherapieschemata sind derzeit in klinischer Erprobung (zusätzliche Gabe von Cis-Platin). Für die primären, malignen Non-Hodgkin-Lymphome werden sie bereits (wie bei gleichen, nicht primär thyreoidalen Tumoren) in Kombination mit der externen Bestrahlung mit teilweise überzeugendem Erfolg eingesetzt (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison).

Nachsorge

Die Prognose von malignen Schilddrüsenenerkrankungen (s. unten) ist entscheidend abhängig von der konsequenten Durchführung einer qualifizierten Tumornachsorge in geeigneten Zentren. Diese umfaßt nach der fast immer initial operativen Therapie eine *Metastasensuche* durch Staging-Untersuchungen mit Radiojod (vgl. S. 4.64f, Ausnahme: okkulte, papilläre Karzinome des jungen Erwachsenen), an die sich die Strahlentherapie bei oben angegebener Indikation anschließt. Die Radiojoddiagnostik ist 3 Monate postoperativ zu wiederholen. Ein negatives Szintigramm schließt Metastasen allerdings nicht zuverlässig sicher aus, da (Spät-)Rezidive häufiger weniger oder kein Jod mehr speichern. Radiojodbehandlungen sollten sich so oft anschließen, bis kein jodspeicherndes Gewebe mehr nachzuweisen ist. Die Sonographie (zervikal und abdominal), konventionelle Röntgendiagnostik (thorakal, kranial usw.) und die thorakale (selten abdominale oder kraniale) Computertomographie ergänzen die Staging-Verfahren. Wichtig ist, daß eine Kontrastmittelgabe im Rahmen dieser Untersuchungen die Erfolgsaussichten einer notwendigen Radiojoddiagnostik oder -therapie auf Monate hinaus unmöglich macht. Die Diagnostik ist zunächst halbjährlich, dann je nach Befund jährlich zu wiederholen. Eine suppressive T₄-Monotherapie muß mindestens 2, besser 4 Wochen (TSH-Kontrolle) vor Radiojoddiagnostik ausgelassen werden. Eventuell ist durch zwischenzeitliche Gabe von T₃ (kürzere Halbwertszeit und TSH-Anstieg schon ca. 7 Tage nach Absetzen) das Zeitintervall einer unter Umständen tumorstimulierenden TSH-Erhöhung zu verkürzen. Hypothyreosebedingte, klinische Komplikationen sind während dieser für den Patienten unter Umständen unangenehmen Zeit nicht zu erwarten.

Der Zeitpunkt einer diagnostisch notwendigen, maximalen, endogenen TSH-Stimulation im Rahmen der Tumornachsorge bietet gleichzeitig die optimalen Voraussetzungen zur *Bestimmung des Thyreoglobulinserumspiegels*. In den zahlreichen Fällen differenzierter Karzinome, in denen eine vollständige ablativ Behandlung durchgeführt wurde (operativ und mittels Radiojodtherapie[en]), zeigt dieser Parameter das erneute Wachstum thyreoidalen Gewebes (Rezidiv) hochempfindlich an (Tumormarker), unter Umständen auch in Fällen nicht jodspeichernder Primärtumoren. Die Rate falsch negativer Befunde liegt bei 4,7% (endogene Autoantikörper oder andere Störfaktoren ausgeschlossen) und steigt deutlich unter medikamentöser TSH-Suppression. Der

Serumcalcitoninspiegel ist als spezifischer Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom anzusehen. Das karzinoembryonale Antigen (CEA) ist ein unspezifischer Tumormarker von Schilddrüsenkarzinomen und nur in der Verlaufsbeurteilung von Bedeutung.

Verlauf und Prognose

Auch beim szintigraphisch jodspeichernden Schilddrüsenkarzinom ist nur in etwa der Hälfte der Fälle mit Metastasen ein Therapieerfolg zu erreichen. Ursache ist vermutlich eine nicht ausreichende Herddosis im Tumorgewebe. Die Prognose ist in allen Fällen abhängig von der Qualität der Nachsorge, vom histologischen Typ und vom Tumorstadium. Sie verschlechtert sich mit dem Nachweis einer Kapsel- oder Gefäßinvasion ebenso wie mit den oben genannten immunhistologischen Kriterien (vgl. S. 4.65). Die Sterblichkeit beträgt 5 pro 1 Mill. Einwohner und Jahr.

Im Falle des sog. *okkulten papillären Schilddrüsenkarzinoms* des jungen Erwachsenen beträgt die 25-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter schilddrüsenhormonsuppressiver Therapie unabhängig von der Radikalität der chirurgischen Initialtherapie 95%. Die genannten Kriterien der Tumorinvasion und der immunhistologischen Charakteristika (vgl. S. 4.63, 4.65) sind einzig ausschlaggebend für den Verzicht auf die eingeschränkte Radikalität bei der Behandlung dieser Tumoren.

Bei den *differenzierten Tumorformen* zeigt das papilläre Karzinom die beste Prognose mit einer mittleren 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 78% bei günstigen Bedingungen (s. oben). Die vergleichbaren Zahlen für das follikuläre Karzinom liegen bei 60%. Bei Vorliegen der onkozytären Variante dieser Tumoren überleben im 10-Jahres-Zeitraum nur ca. 50% der Patienten.

Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für das *medulläre Schilddrüsenkarzinom* beträgt 55%. Patienten, bei denen ein okkultes Karzinom z. B. im Rahmen der Familiendiagnostik gefunden wurde, überleben deutlich länger. Dem familiären Screening kommt also entscheidende prognostische Bedeutung zu (Calcitoninbestimmung bei allen direkten Blutsverwandten des Patienten). Das empfindlichste Verfahren ist hier der Nachweis einer pathologischen Stimulierbarkeit des Serumcalcitoninspiegels nach Stimulation durch Pentagastrininjektion (Pentagastrintest). Prognose und Verlauf bei Vorliegen einer multiplen, endokrinen Adenomatose Typ II, die bei manifestem, medullärem Karzinom diagnostiziert wird, sind ungünstiger.

Undifferenzierte Karzinome der Schilddrüse weisen die ungünstigste Prognose auf mit einer mittleren Überlebenszeit von weniger als 1 Jahr nach Diagnosestellung. Diese ist derzeit noch unabhängig von der Tumorklassifikation nach dem TNM-Schema. Ob die oben skizzierten Therapieansätze eine Besserung bringen, muß abgewartet werden.

Die geringen Fallzahlen und die nicht einheitli-

chen Therapieansätze erschweren eine prognostische Aussage im Falle *primärer, maligner Non-Hodgkin-Lymphome der Schilddrüse*. Retrospektive Studien zeigen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 42–54%. Die Ausbreitung des Tumors (Rye-Klassifikation) ist prognostisch bedeutsam. Die statistische Bestätigung des Behandlungserfolges einer Strahlen- und/oder Polychemotherapie steht noch aus.

Literatur

- Bähre, M., et al.: Thyroid autonomy: Sensitive detection in vivo and estimation of its functional relevance using quantified high-resolution scintigraphy. *Acta endocrinol. (Kbh.)* 117 (1988) 145
- Becker, W., et al.: Die Radiojodtherapie der Immunhyperthyreose in Abhängigkeit vom Lebensalter. *Dtsch. med. Wschr.* 113 (1988) 954
- Benker, G., et al.: Schilddrüsenkarzinome – aktuelle diagnostische und therapeutische Strategien. *Internist* 8 (1988) 564
- Benker, G., D. Reinwein: Laktation und thyreostatische Therapie. *Med. Welt* 42 (1991) 57
- Boergen, K. P., C. R. Pickardt: Neueinteilung der Symptome bei endokriner Orbitopathie. *Med. Welt* 42 (1991) 77
- Bogner, U., R. Finke, H. Schleusener: Diagnostik der Hyperthyreose, Hypothyreose und Struma. *Dtsch. med. Wschr.* 116 (1991) 1717
- Bogner, U., R. Finke, H. Schleusener: Therapie der Hyperthyreose, Hypothyreose und Struma. *Dtsch. med. Wschr.* 116 (1992) 1759
- Bogner, U.: Hypothyreose und Schwangerschaft. *Med. Welt* 42 (1991) 38
- Böttger, T., J. Klupp, H. E. Gabbert, T. Junginger: Prognostisch relevante Faktoren beim papillären Schilddrüsenkarzinom. *Med. Klin.* 86 (1991) 76
- Burman, K. D., J. R. Baker: Immune mechanism in Graves disease. *Endocr. Rev.* 6 (1985) 183
- Buschmann, W.: Operative Therapie bei endokriner Orbitopathie und bei Orbitatumoren. *Augenärztl. Fortb.* 10 (1987) 136
- Dralle, H.: Operationsindikation und operative Verfahrenswahl bei Schilddrüsenkrankheiten. *Internist* 8 (1988) 570
- Dröse, M., M. Schicha: Aspirationszytologie der Schilddrüse. *Internist* 28 (1987) 542
- Emrich, D.: Szintigraphie der Schilddrüse. *Internist* 8 (1988) 521
- Federlin, K., H. Becker: Autoimmunität in der Schwangerschaft und Postpartalperiode. *Med. Welt* 42 (1991) 26
- Gärtner, R.: Strumatherapie mit Schilddrüsenhormon oder Jodid? *Dtsch. med. Wschr.* 112 (1987) 987
- Grüters-Kieslich, A., U. Bogner, H. Helge, H. Schleusener: Immunmechanismen und SD-Funktion bei Neugeborenen. *Med. Welt* 42 (1991) 64
- Gutekunst, R., et al.: Goitre epidemiology: Thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta endocrinol.* 112 (1986) 494
- Gutekunst, R., et al.: Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse. *Dtsch. med. Wschr.* 113 (1988) 1109
- Hanker, P. J.: Schilddrüse und Fertilität der Frau. *Med. Welt* 42 (1991) 12
- Herrmann, R.: Hyperthyreose und Schwangerschaft. *Med. Welt* 42 (1991) 31
- Heinze, H. G., M. L. Sautter-Bihl: Externe Strahlentherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. In Börner, W., C. Reiners: Schilddrüsenmalignome. Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Schattauer, Stuttgart 1987 (S. 123)
- Herrmann, J.: Prophylaxe und Therapie der jodinduzierten Hyperthyreose. *Dtsch. med. Wschr.* 116 (1991) 99

- Hintze, G., J. Windeler, J. Baumert, H. Stein, J. Köberling: Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationship to laboratory indices. *Acta endocrinol* 124 (1991) 12
- Höfer, R.: Therapie der endokrinen Orbitopathie. In Pickardt, C. R., P. Pfannenstiel, B. Weinheimer: Schilddrüse 1987. Thieme, Stuttgart 1989
- Horster, F. A.: Die Bedeutung von MAK, TAK, TRAK und Thyreoglobulin bei der Diagnose von Schilddrüsenkrankheiten. *Internist* 8 (1988) 538
- Kahaly, G., J. Beyer: Kardiale Beteiligung bei Funktionsstörungen der Schilddrüse. *Dtsch. med. Wschr.* 116 (1991) 1559
- Kim, J. H., R. D. Leeper: Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination of doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 60 (1987) 2372
- Klett, M.: Jodversorgung und Schilddrüsenfunktion bei Neugeborenen. *Med. Welt* 42, 1 (1991) 59–63
- Köberling, J.: Besonderheiten der Hyperthyreose im höheren Lebensalter. *Münch. Med. Wschr.* 126 (1984) 864
- Krause, U., T. Olbrich, K. Metz, T. Rudy, C. Reiners: Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen bei Hyperthyreose. *Dtsch. med. Wschr.* 116 (1991) 201
- Krüskemper, H. L., et al.: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten. Neue Fassung der ‚Empfehlungen der Sektion Schilddrüse‘ der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. *Intern. Welt* 8 (1985) 47
- Kujat, C., R. Dyck, et al.: Diagnostik und Therapie der subakuten Thyreoiditis de Quervain. *Dtsch. med. Wschr.* 116 (1991) 1439
- Langer, H. J., E. Leicht, G. Biro, B. Koch, R. Berberich, K. F. Weinges: Das C-Zellkarzinom – Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Dtsch. Ärztebl.* 89 (1992) 32
- Leisner, B.: Radiojodtherapie hyperthyreoter Zustände. *Dtsch. med. Wschr.* 116 (1991) 432
- Löbig, H., H. Schatz: Schilddrüsenfunktion und Schilddrüsenantikörper in der Schwangerschaft und in der Postpartalperiode. *Med. Welt* 42 (1991) 45
- Mackenroth, T., P. C. Scriba: Funktionsstörungen und Erkrankungen der Schilddrüse. In Gross, R., P. Schölmerich, W. Gerok: Lehrbuch der inneren Medizin, 8. Auflage. Schattauer, Stuttgart 1991
- Mackenroth, T., P. C. Scriba: Struma, Störungen der Schilddrüsenfunktion. In Scheurlen, P. G.: Differentialdiagnose in der inneren Medizin. Springer, Berlin 1989 a
- Mackenroth, T., B. Wenzel: Was ist bekannt zum Pathomechanismus autoimmunologischer Schilddrüsenenerkrankungen? *Med. Welt* 40 (1989 b) 849
- Meyer-Geßner, M., et al.: Nebenwirkungen der antithyreoidalen Therapie. *Dtsch. med. Wschr.* 114 (1989) 166
- von zur Mühlen, A., G. Brabant: TSH, TRH-Test. *Internist* 8 (1988) 533
- Müller-Leisse, C. et al.: Schilddrüsenvolumen-Normwerte von Kindern und Jugendlichen. *Dtsch. med. Wschr.* 113 (1988) 1872
- Pfannenstiel, P.: Sonographie und gezielte Feinnadelpunktion der Schilddrüse. *Internist* 8 (1988 a) 545
- Pfannenstiel, P.: Therapie der endemischen Struma mit Levothyroxin und Jodid. *Dtsch. med. Wschr.* 113 (1988 b) 326
- Pittelkow, E., Chr. Reiners: Fertilität und Mißbildungsrate nach Radiojodtherapie. *Med. Welt* 42 (1991) 15
- Raue, F., R. Kohlwagen, R. Ziegler: Morbus Basedow und Schwangerschaft. *Med. Welt* 42 (1991) 36
- Reiners, Chr.: Die Radiojodtherapie der funktionellen Autonomie. Indikationen, Ergebnisse, Risiken. *Acta. med. austriaca* 17 (1990) 66
- Reiners, Chr.: Schilddrüsenfunktion und -funktionsparameter in der SS. *Med. Welt* 42 (1991) 18
- Röckel, M., et al.: Korrelation einer ‚latenten Hyperthyreose‘ mit psychischen und somatischen Veränderungen. *Klin. Wschr.* 65 (1987) 264
- Sautter-Bihl, M. L., H. G. Heinze: Strahlentherapie der endokrinen Orbitopathie. *Dtsch. med. Wschr.* 114 (1989) 1214
- Schill, W. B., G. Möseler, G. Haidl: Schilddrüsenfunktionsstörung und männliche Fertilität. *Med. Welt* 42 (1991) 5
- Schleusener, A., H. Nöbel, I. Gerner: Hautveränderungen bei Schilddrüsenenerkrankungen. *Med. Welt* 42 (1991) 71
- Schröder, S.: Prognoseerfassung papillärer und medullärer Schilddrüsenkarzinome durch S-100- und Leu-M1-Immunhistologie. In Pickardt, C. R., P. Pfannenstiel, B. Weinheimer: Schilddrüse 87. Thieme, Stuttgart 1989
- Schröder, S., et al.: Das okkulte papilläre Schilddrüsenkarzinom. Klinische Bedeutung und Morphologie eines häufigen Tumors. *Dtsch. med. Wschr.* 111 (1986) 582
- Schwemmler, K.: Schilddrüsenchirurgie in der SS. *Med. Welt* 42 (1991) 41
- Scriba, P. C., et al.: Goitre and iodine deficiency in Europe. Report of the subcommittee for the study of endemic goitre and iodine deficiency of the European Thyroid Association. *Lancet* 1289/I, (1985 a)
- Scriba, P. C., et al.: Schilddrüsenfunktionsdiagnostik und die Diagnostik von Schilddrüsenkrankheiten. Empfehlung der Sektion Schilddrüse der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. *Intern. Welt* 8 (1985 b) 50, 78
- Westhoff, M.: Riedel-Struma und fibröse Mediastinitis. *Dtsch. med. Wschr.* 113 (1988) 348
- Wiedemann, W.: Sonographie und Szintigraphie der Schilddrüse. Lehrbuch und Atlas. Thieme, Stuttgart 1988