

Hyperthyreose

GK: 10.3 Energiehaushalt und Wachstum

Stichworte: Iod, Thyroxin, Triiodthyronin, Thyroidea-stimulierendes Hormon, Glucosehaushalt, Fettsäurestoffwechsel, Sympathikus, Parasympathikus, Uncoupling-Proteine, Wachstumshormon (GH), Entwicklung, Struma

Lerninhalte

s. a. Deetjen/Speckmann/Hescheler, Physiologie, 4. Aufl., Elsevier, Urban & Fischer, 2005, S. 781–786

s. a. Classen/Diehl/Kochsiek, Innere Medizin, 5. Aufl., Elsevier Urban & Fischer 2004, S. 1450–1476

Die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T₄) und Triiodthyronin (T₃) sind in der fetalen und kindlichen Phase über ihre positive Wirkung auf Sprossung von Nervenfortsätzen und Myelinisierung für die geistige Entwicklung und über ihre Stimulation der Bildung von Wachstumshormon (growth hormone; GH) und insulin-like growth factor 1 (IGF-1) sowie durch metabolische Wirkungen für das regelrechte Wachstum des Knochens, der Haut und der Hautanhangsgebilde verantwortlich. Im Erwachsenenalter steigern die genannten Hormone den Grundumsatz, den O₂-Verbrauch (und damit indirekt die Erythropoese), die Resorptionstätigkeit des Magen-Darm-Traktes und seine Motilität, fördern die Lipolyse, den renalen Blutfluss und damit die glomeruläre Filtrationsrate und erhöhen die Aktivität des sympathischen Nervensystems durch vermehrte Expression der β -Rezeptoren. Beide Hormone werden in der Schilddrüse gebildet. Hier nehmen die Follikelzellen aus der Nahrung stammendes Iodid (I⁻, Tagesbedarf 150–200 μ g) über einen Na⁺/I⁻-Kotransporter aktiv aus dem Blut auf und lagern es an Tyrosinreste des Thyreoglobulins an (Iodination). Thyreoglobulin ist ein großes Glykoprotein, das als Kolloid im Follikellumen gespeichert wird. Durch die Kopplung des Iodid mit den Tyrosylresten entstehen Mono- und Diiodtyrosin; durch weitere Kopplung von Monoiodtyrosin und Diiodtyrosin bzw. zweier Diiodtyrosine werden Tetraiodthyronin (T₄) und Triiodthyronin (T₃) gebildet.

Die Freisetzung des Hormons erfolgt unter Kontrolle des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) aus der Hypophyse durch lysosomale Abspaltung des Thyreoglobulins. T₃ ist hierbei ca. fünfmal biologisch aktiver als T₄. T₄ stellt somit eine Speicherform des aktiven Hormons dar. Es liegt zu 99% an Plasmaproteine (vor allem Thyroxin-bindendes Protein) gebunden vor und wird bei Bedarf durch Deiodinase in T₃ überführt. In freier Form kann dieses fettlösliche Hormon an allen Zellen des Körpers seine Wirkung entfalten. Die Inaktivierung von T₃ erfolgt ebenfalls über die Deiodinase. Die zellulären Effekte werden einerseits genomisch und andererseits nicht

genomisch vermittelt. Die genomische Wirkung vermitteln intranukleäre T3-Rezeptoren, die über Thyroid-hormone-response-element (TRE) die Transkription beeinflussen. Zu nicht genomischen Effekten zählen die Stimulation von Glucose- und Aminosäuretransportern sowie von Na⁺ und Ca²⁺-Transportern im Skelettmuskel. Die Hormonsekretion wird über das hypothalamisch-hypophysäre System reguliert. Hierbei wird TRH (Thyrotropin-releasing-Hormon) pulsatil vom Hypothalamus mit einem mitternächtlichen Freisetzungsmaximum ausgeschüttet. Kälte, antidiuretisches Hormon (ADH) und adrenerge Stimulation steigern die Sekretion. Als Reaktion hierauf wird TSH in der Hypophyse freigesetzt und bedingt die Produktion und Sekretion von T3. T3 seinerseits reduziert die Dichte der TRH Rezeptoren, was insgesamt zu einer rückkoppelnden Hemmung der TRH-Wirkung führt.

Eine übermäßige Produktion von T3 und T4 (Hyperthyreose) tritt als Folge einer erhöhten TSH-Ausschüttung oder ektope TSH-Produktion (Hypophysentumor), einer gesteigerten T3-Produktion (Adenom, Schilddrüsentumor), stimulierender Autoantikörper bei M. Basedow (im angelsächsischen Schrifttum Grave's Disease) oder inadäquater exogener Zufuhr auf. Als Konsequenz steigen, wie oben angemerkt, der Grundumsatz, die Körpertemperatur, die Durchblutung (auch der Nieren) und damit die

Harnproduktion, die Herzschlagfrequenz sowie des Blutdruckes und die Darmmotilität. Die Patienten klagen über Nervosität, Muskelkrämpfe, Herzrasen, trockene Haut und Hitzewallungen, Durchfälle und unfreiwillige Gewichtsabnahme trotz erhöhter Nahrungszufuhr.

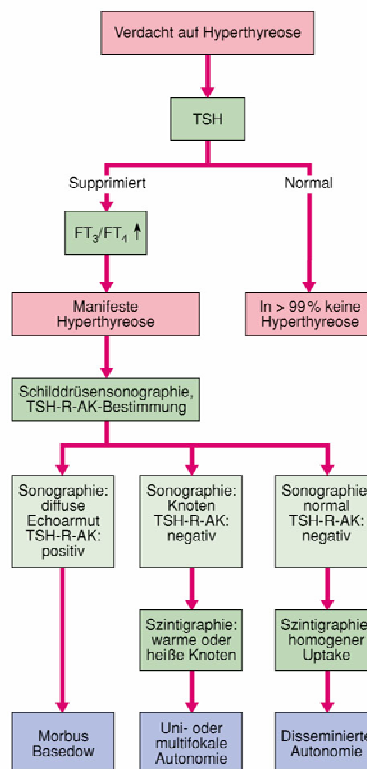
Fallbeispiel

Eine 30-jährige Frau berichtet, dass ihre Leistungsfähigkeit in den letzten Wochen deutlich gesunken sei. Sie sei ständig erschöpft und könne die Arbeit im Haushalt nicht mehr bewältigen. Auch bei leichter Arbeit überkämen sie Hitzewallungen und Schweißausbrüche. Überhaupt habe sie in letzter Zeit relativ schweißige Hände und verspüre häufig auch Herzrasen. Zudem habe sie Gewicht verloren, obwohl sie eigentlich sogar mehr Hunger verspüre und mehr esse als sonst. Tagsüber sei sie unruhig und nervös, nachts könne sie nicht richtig ein- und durchschlafen. Bei der ärztlichen Untersuchung fallen eine vergrößerte Schilddrüse, leicht hervortretende Augäpfel und ein feinschlägiges Zittern (Tremor) der Hände auf. Die Pulsfrequenz liegt in Ruhe bei 105 Schlägen pro Minute; der Blutdruck liegt bei 160/60 mmHg.

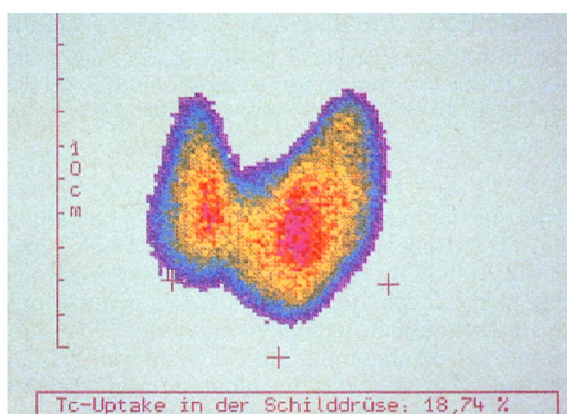
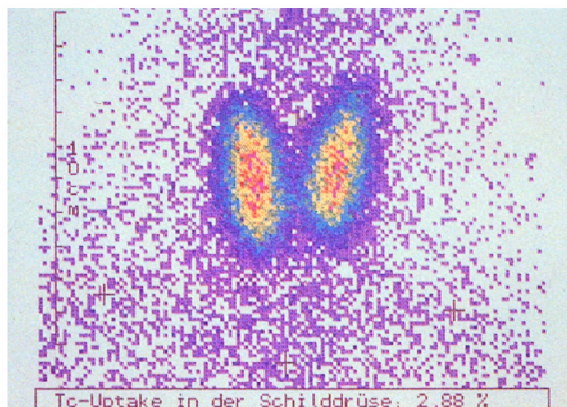
Diagnostik

Grundsätzlich sind bei der Hyperthyreose eine primäre Überproduktion der Hormone durch die Schilddrüse selbst von sekundärer T3- und T4-Steigerung abzugrenzen. Zur Abgrenzung werden neben der Bestimmung der Blutspiegel der Hormone unterschiedliche Funktionstests am Patienten selbst zur

Schilddrüsendiagnostik herangezogen. Zur Erfassung einer Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse werden sowohl Tetraiodthyronin (T4) als auch vor allem Triiodthyronin (T3) bestimmt. Da extrathyreoidale Faktoren die Konzentration des Thyroxin-bindenden Proteins beeinflussen können (Minderung bei Eiweißverlustsyndrom z. B. durch nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose; Anstieg bei Hepatitis, oder medikamentös durch Steroide, orale Kontrazeptiva, Salizylate), wird auch die Konzentration dieses Proteins bestimmt. Um eine Bindungs-unabhängige Konzentration von T3 und T4 zu erfassen, können auch spezifisch die freien Konzentrationen der Hormone ermittelt werden. Zur Abgrenzung zwischen primären, durch die Schilddrüse selbst bedingten und sekundären, durch eine Überfunktion z. B. der Hypophyse ausgelösten Verschiebungen der T3- und T4-Konzentrationen werden zudem die Konzentrationen von TSH und TRH bestimmt. Erhöhte T3/T4-Spiegel bei gesteigertem TSH deuten auf eine hypophysäre Störung hin; ist TRH zudem gesteigert, dann liegt die Ursache in einer hypothalamischen Fehlregulation. Produzieren die Schilddrüse oder versprengtes Schilddrüsengewebe hingegen selbstständig Hormone, so kommt es durch negative Rückkopplung zur Senkung von TSH und TRH. Wird als Ursache der Funktionsstörung eine autoimmune Ursache vermutet, so sollten Schilddrüsenantikörper bestimmt werden. Stimulations- bzw. Suppressionstests erlauben, die Funktion des Regelkreises direkt zu analysieren. Hierbei kann zum einen TRH verabreicht und konsekutiv die



Konzentration von TSH ermittelt werden (Stimulationstest; TSH steigt unter diesen Bedingungen dann nicht an, wenn eine Hyperthyreose vorliegt oder bei hypothyreotischer Stoffwechsellage die Hypophysenfunktion gestört ist; ein überschießender Anstieg von TSH ist dann zu erwarten, wenn eine primäre Hypothyreose vorliegt). Der Suppressionstest wird durch Einnahme von T3/T4 eingeleitet; bei intaktem Regelkreis sollte als Reaktion hierauf TSH abfallen und gleichzeitig die sechs Stunden später gemessene eigene Produktion von T3 reduziert sein. Sezerniert hingegen die Schilddrüse T3/T4 autonom, fällt die Suppression der eigenen T3/T4-Produktion geringer aus und TSH, da dauerhaft durch die autonome Ausschüttung gedämpft, wird weniger deutlich supprimiert. Da Adenome der Schilddrüse für einen Großteil der Funktionsstörungen verantwortlich sind, werden zudem bildgebende Verfahren eingesetzt. Hier handelt es sich zum einen um Ultraschalluntersuchungen oder Magnetresonanztomogramme, zum anderen um Szintigraphien mit radioaktivem Iod. Durch die Einlagerung des Radionuklids ist neben der Form und Größe der Schilddrüse hier vor allem eine verminderte (kalter Knoten; karzinomverdächtig) oder verstärkte (heißer Knoten, restliches Gewebe speichert hierbei häufig nicht; Verdacht auf autonomes Adenom) Einlagerung/Speicherung des Iods zu beachten.



©Urban & Fischer Verlag · Classen/Diehl/Kochsiek/Berdel/Böhm/Schmiegel:
Innere Medizin · 5. Aufl. 2004

Abb. 2: Technetiumsintigramme der Schilddrüse (rot = hoher Tc-Uptake, blau: niedriger Tc-Uptake). Oben: Normalbefund; unten: beidseits stark erhöhter Tc-Uptake und linksbestonte Vergrößerung der Schilddrüse bei einem Patienten mit M. Basedow.

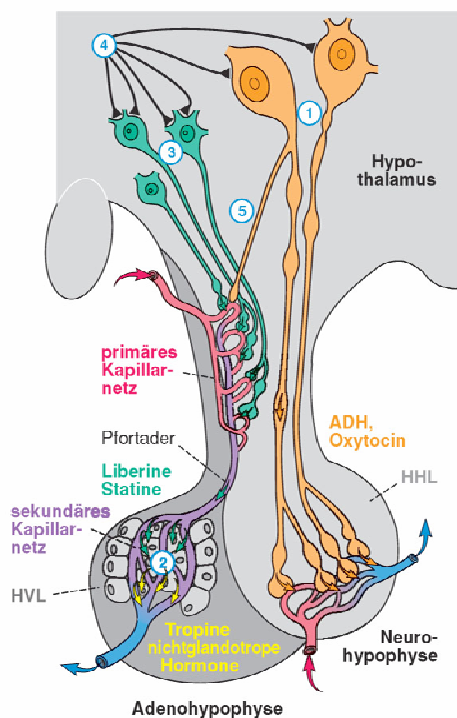
Differentialdiagnose

Die Hyperthyreose mit Hitzewallungen, Herzrasen und Gewichtsabnahmen sowie Temperaturanstieg als Kardinalsymptomen muss gegen Fieber anderer Ursache, Tachykardien (Herzrasen) anderer Genese, Psychosen und seltene Erkrankungen wie pulsatile Freisetzung von Noradrenalin durch Nebennierenmarkgewebe (Phäochromocytom) abgegrenzt werden.

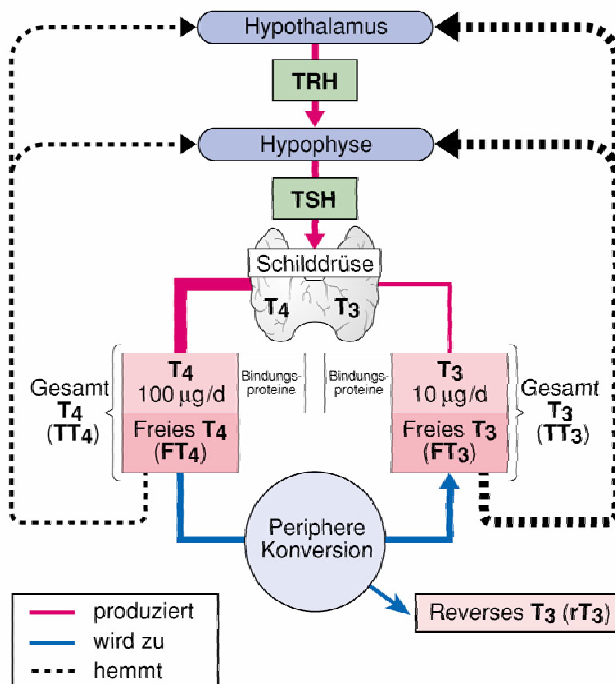
Physiologisches Kernwissen

Hypothalamisch-hypophysäres System

Das hypothalamisch-hypophysäre System steuert die Freisetzung zahlreicher Hormone über ein oder mehrere hintereinander geschaltete Rückkopplungsmechanismen. In den parvozellulären Neuronen des Hypothalamus werden sog. Releasing-Hormone (Liberine) bzw. Inhibiting-Hormone (Statine) synthetisiert und ein Pfortadersystem freigesetzt, das sein zweites Kapillarnetz innerhalb der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) ausbildet (Abb. 3). So wird ein Verdünnungseffekt des

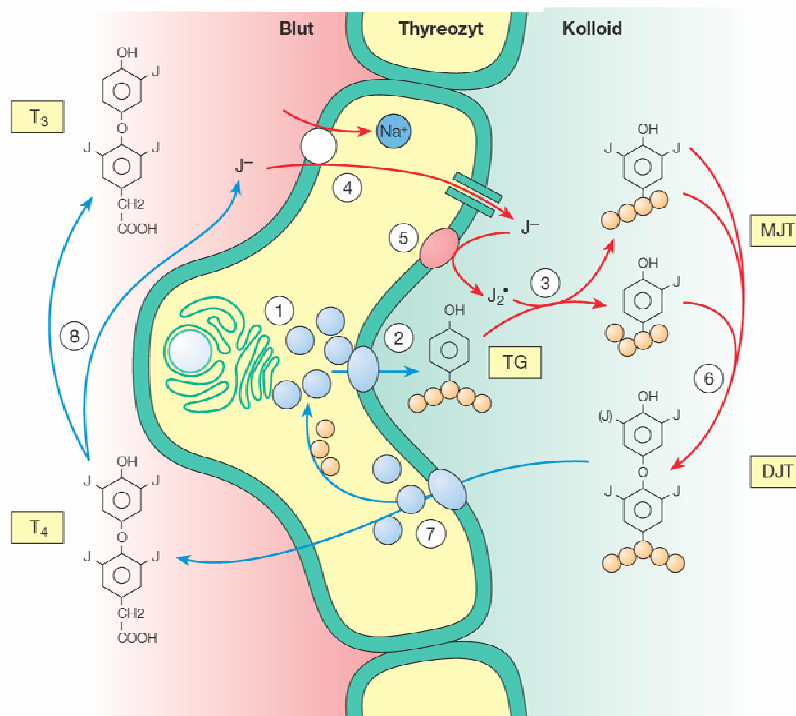


Kreislaufes bei der Freisetzung der Liberine und Statine vermieden. Im Hypophysenvorderlappen werden als Reaktion auf die Releasing-Hormone unterschiedliche, nunmehr auf die eigentlichen Drüsen wirkende stimulierende oder inhibierende Hormone freigesetzt, die mit dem Blut an ihr entsprechendes endokrines Organ gelangen. Hier wird in einem dritten Schritt das eigentliche Hormon sezerniert, das nun systemisch wirken kann. Im Falle der Schilddrüsenhormone bedingt die Freisetzung von TRH (pulsatil ca. alle zwei Stunden, mit einer zirkadianen Freisetzungsspitze gegen Mitternacht) die Ausschüttung von TSH. TSH wiederum begünstigt die Abspaltung von T₃ und T₄ vom Thyreoglobulin und die Iodinerung von Thyreoglobulin und somit die T₃- und T₄-Freisetzung und -Synthese. Zudem reduziert es die Dichte der TRH-Rezeptoren und koppelt damit negativ zurück auf seine eigene Freisetzung. Die hypothalamisch-hypophysäre Achse und die Rückkopplungshemmung der T₃- und T₄-Freisetzung sind schematisch in Abb. 4 wiedergegeben. Die Kenntnis des Regelkreises bestimmt auch das diagnostische Vorgehen: Bei Verdacht auf eine Hyperthyreose werden zum einen die Hormone selbst (T₃ und T₄) und zum anderen TSH und ggf. TRH gemessen. Liegt eine Hyperthyreose bei normalem oder gar erniedrigtem TSH vor, ist die Ursache eine autonome Produktion der Hormone in der Schilddrüse. Ist TSH erhöht (und TRH vermindert), wird offenbar TSH durch ein Adenom oder ektop produziert und die Hyperthyreose ist sekundären Ursprungs. Bei einer Hypothyreose verfährt man ähnlich und differenziert primäre und sekundäre Ursachen anhand des TSH-Spiegels (TSH erhöht: primäre Insuffizienz; TSH vermindert: sekundäre Störung durch Hypophysenunterfunktion).



Hormonsynthese und -freisetzung

Hier nehmen die Follikelzellen aus der Nahrung stammendes Iodid (I^- , Tagesbedarf 150–200 μg) über einen Na^+/I^- -Kotransporter aktiv aus dem Blut auf und lagern es an Tyrosinreste des Thyreoglobulins an (Iodination). Thyreoglobulin ist ein großes Glykoprotein, das als Kolloid im Follikellumen gespeichert wird. Durch die Kopplung des Iodids mit den Tyrosylresten entstehen Mono- und Diiodtyrosin; durch weitere Kopplung von Monoiodtyrosin und Diiodtyrosin bzw. zweier Diiodtyrosine werden Tetraiodthyronin (T_4) und Triiodthyronin (T_3) gebildet. Unter dem Einfluss von TSH werden T_3 und T_4 von Thyreoglobulin lysosomal abgespalten und freigesetzt. Beide Hormone sind fettlöslich und zum überwiegenden Anteil an Proteine (u. a. Thyroxin-bindendes Protein) gebunden. Die Syntheseschritte von T_3 und T_4 sind nochmals in Abb. 5 wiedergegeben. T_4 stellt hierbei die Speicherform der Hormone dar; es weist selbst nur 20% der biologischen Aktivität des T_3 auf, aber mit sieben Tagen eine gut siebenfach längere Halbwertszeit. T_3 als biologisch aktive Form macht nur ca. 0,5 % des Gesamthormons aus. Eine Umwandlung von T_4 zu T_3 erfolgt durch Deiodidasen (Typ I in Leber und Niere; Typ II in thyreotropen Zellen, Gehirn



©Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag
Deetjen, Speckmann, Hescheler: Physiologie · 4. Aufl. 2004

Abb. 5: Biosynthese von Thyroxin (T_4) und Triiodthyronin (T_3). 1: Schilddrüsen-Follikelzellen sezernieren Thyreoglobulin (TG); 2: Sekretion von TG in das Lumen der Schilddrüsenfollikel (Kolloid); 3: Kopplung von Iod an Tyrosinreste, es entsteht Monoiodtyrosin-TG (MJT); 4: Iod wird dazu aus dem Blut als Iodidion aufgenommen; 5: Iodionen werden ins Follikellumen transportiert und dort oxidiert; 6: Bildung von Diiodtyrosin-TG (DJT) aus MJT durch Anknüpfung eines zweiten iodierten Tyrosins; 7: Bildung von T_3 und T_4 durch Abspaltung von TG; 8: Schilddrüse bildet hauptsächlich T_4 , das in der Peripherie zum wirksameren T_3 deiodiert wird.

und Fettgewebe). In geringen Anteilen wird bei der Konjugation von Mono- und Diiodthyrosin, aber auch bei der Deiodierung am proximalen Phenolring des T4 nicht aktives T3, sondern inaktives rT3 gebildet. Das Verhältnis von T3 zu rT3 kann durch Expressionsregulation der Isoenzyme der Deiodinasen in den Organen eingestellt werden. Bei schweren Erkrankungen kommt es so zur Verschiebung dieses Verhältnisses in Richtung rT3 und damit zu einer Drosselung des Energieverbrauchs. Dies schont die Reserven des Körpers. Eine Inaktivierung von T3 erfolgt ebenfalls über Deionidase und Deiodierung zu Diiodthyrosin.

Iodaufnahme

Iod wird als Iodsalz mit der Nahrung aufgenommen. Der Tagesbedarf liegt bei 150–200 µg. Die Aufnahme in die Schilddrüsenzellen erfolgt aktiv über einen Na⁺/I⁻-Kotransporter. Andere Anionen konkurrieren mit Iodid um die Bindungsstelle an diesem Transporter; u. a. zählen hierzu Nitrat oder Thiocyanat (NO₃⁻ und SCN⁻). Erhöhte Nitrat- oder Thiocyanatkonzentrationen im Trinkwasser / in der Nahrung (SCN⁻ im Kohl) können somit die Iodaufnahmen kompetitiv hemmen und zu einer Schilddrüsenunterfunktion führen.

Wirkungsweisen

Eine genomische Wirkung von T3 wird über einen kernständigen T3-Rezeptorkomplex vermittelt. Diffundiert T3 in den Zellkern, so kommt es zur Aktivierung des T3-Rezeptors. Nach Konjugierung zweier aktivierter Rezeptoren (oder eines T3- und eines Retinolsäurerezeptors) bindet das Dimer an ein Thyroid-Hormone-Responsive-Element (TRE), das seinerseits in die Transkription eingreift. Nicht genomische Wirkungen umfassen eine Aktivierung der Typ II Deionidase in thyreotropen Geweben und von Transportern für Glucose, Aminosäuren, Na⁺ und Ca²⁺. Während der embryonalen und frühkindlichen Entwicklung spielt T3 (und in geringerem Maße T4) eine wesentliche Rolle bei der Bildung von Synapsen, der Sprossung von neuronalen Fortsätzen und der Myelinisierung. Diese Effekte werden z. T. über eine Steigerung der GH- und IGF-1-Freisetzung vermittelt. Fehlt das Hormon und wird es nicht unmittelbar nachgeburtlich substituiert, kommt es zur irreversiblen geistigen Retardierung (Kretinismus). Im Erwachsenenalter entfalten die Schilddrüsenhormone zahlreiche Wirkungen in unterschiedlichen Geweben: sie erhöhen den Grundumsatz, den O₂-Verbrauch (und damit indirekt die Erythropoese), die Resorptionstätigkeit des Magen-Darm-Traktes und seine Motilität, fördern die Lipolyse, Glycogenolyse, die Glukoneogenese, den renalen Blutfluss und damit die glomeruläre Filtrationsrate und erhöhen die Aktivität des sympathischen Nervensystems durch vermehrte Expression der β-Rezeptoren.

Schilddrüsenerkrankungen

Eine Unterproduktion von Schilddrüsenhormonen bezeichnet man als Hypothyreose. Sie tritt als Folge eines Iodmangels, einer Schilddrüsenentzündung (Thyreoiditis Hashimoto; zusammen die häufigsten Ursachen) oder medikamentös, toxisch oder genetisch bedingter Synthesestörungen von T3 und T4, sowie sekundär als Konsequenz einer Minderproduktion von TSH (Hypophysentumor), von entzündungsbedingten TSH-Rezeptorautoantikörpern, einer TSH-Rezeptormutation oder einer Resistenz der Zielzellen (Mangel an T3-Rezeptoren) auf. Klinisch kommt es bei Erwachsenen zu Antriebsschwäche, erhöhter Kälteempfindlichkeit, Gewichtszunahme, Hypotonie, Anämie, Hypoglykämie, Hypercholesterinämie, Myxödem (teigige Haut durch Einlagerung von Glykosaminoglykanen bei vermindertem Umsatz der Bindegewebsgrundsubstanzen), Obstipation und verminderter Sexualfunktion (gesteigerte TRH-Produktion z.B. bei Iodmangel führt zur Prolaktinüberproduktion und Hemmung der Gonadotropine).

Eine Überproduktion von T3 und T4 kommt primär durch autonome Produktion von T3 und T4 in einem Adenom (häufigste Ursache) oder Tumor der Schilddrüse, durch stimulierende Autoantikörper bei M. Basedow (zweithäufigste Ursache), eine Mutation des TSH-Rezeptors oder sekundär durch gesteigerte TSH Produktion (Hypophysenadenom) und letztlich auch iatrogen durch gesteigerte Hormonzufuhr vor. Wie bereits erwähnt, steigen als Konsequenz der Grundumsatz, die Körpertemperatur, die Durchblutung (auch der Nieren) und damit die Harnproduktion, die Herzschlagfrequenz sowie des Blutdruckes und die Darmmotilität. Die Patienten klagen über Nervosität, Muskelkrämpfe, Herzrasen, trockene Haut und Hitzewallungen, Durchfälle und unfreiwillige Gewichtsabnahme trotz erhöhter Nahrungszufuhr. Beim M. Basedow handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der Antikörper gegen TSH-Rezeptoren gebildet werden, die diese stimulieren. Das begleitende Hervorquellen der Augen kommt durch eine immunologisch bedingte Entzündung der Orbita zustande, da hier neben der Ablagerung von Glykosaminoglykanen (s. Myxödeme) ebenfalls das Bindegewebe durch die Antikörper in Mitleidenschaft gezogen wird und hier eine lokale entzündliche Reaktion mit Ödembildung abläuft.

Therapie

Die Behandlung der Hyperthyreose kann je nach Ursache und Schweregrad medikamentös, operativ oder radiotherapeutisch erfolgen. Thyreostatika hemmen entweder die Iodaufnahme (Perchlorate) oder die Synthese von T3/T4 (schwefelhaltige Thyreostatika). Ist diese Therapie nicht ausreichend oder liegt ein Adenom vor, das auch aus anderen Gründen (z.B. mechanisch) entfernt werden sollte, empfiehlt sich die operative Resektion des Knotens. Mit der Radioiodtherapie kann durch Einlagerung radioaktiven Iods dieses Gewebe gezielt geschädigt und damit zerstört werden. Diese Therapieform

ist vor allem bei kleinen, autonomen Knoten, älteren Patienten und Hyperthyreoserezidiven anzuwenden.

Wie der Fall weiter verlief

Bei deutlich erhöhten T3/T4-Werten und gleichzeitig reduzierter TSH-Konzentration sowie Vorliegen von Autoantikörpern wurde bei der Patientin eine Hyperthyreose im Zuge eines M. Basedow diagnostiziert. Unter der Gabe von Thyreostatika normalisierten sich nach 6 Wochen die T3/T4-Konzentrationen. Zur Linderung der Beschwerden an den Augen (Exophthalmos) wurde gleichzeitig mit Glucocorticoiden behandelt.



©Urban & Fischer Verlag · Classen/Diehl/Kochsiek/Berdel/Böhm/Schmiegel:
Innere Medizin · 5. Aufl. 2004

Abb. 6: Endokrine Orbitopathie bei M. Basedow.

Autor:

Prof. Dr. Rüdiger Köhling, Universität Rostock, Institut für Physiologie