

Schilddrüse nur latent gestört

Wann behandeln, wann nicht?

Schilddrüsenstörungen sind hierzulande keine Seltenheit. Ihre Krux: Anfangs sind die Symptome ziemlich unspezifisch und oft nicht besonders ausgeprägt. Der Verdacht wird durch eine TSH-Bestimmung allerdings schnell ausgeräumt oder bestätigt – ein Test, den man übrigens jeder Schwangeren angeeignet lassen sollte. Was aber tun, wenn er gerade mal eine latente Funktionsstörung signalisiert? Antworten gab es beim Internistenkongress in Wiesbaden.

— Schilddrüsenfunktionsstörungen sind in der Bevölkerung häufig. Je nach Durchschnittsalter der untersuchten Population findet man eine Prävalenz von etwa 0,5% manifester und 1,5–2% subklinischer Hyperthyreosen. Bei den Unterfunktionen ist mit einer Prävalenz von 0,1–2% manifester bzw. latenter Funktionsstörungen zu rechnen. Grundsätzlich gilt, dass Schilddrüsenfunktionsstörungen mit dem Alter zunehmen. Als Suchtest für Schilddrüsenfunktionsstörungen ist die TSH-Bestimmung ausreichend, die im Fall eines pathologischen Befundes durch die Bestimmung von freiem T4 (fT4) bzw. Gesamt-T4 und Gesamt-T3 ergänzt wird. Der TRH-Test ist für die alltägliche kli-

nische Praxis praktisch nie nötig und nur bei seltenen angeborenen hypophysär-hypothalamischen Störungen der Schilddrüsenfunktion erforderlich.

Wie Abbildung 1 in einer logarithmischen Darstellung zeigt, besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Konzentration von fT4 und von TSH, der nur in den nur noch ungenau messbaren Konzentrationsbereichen von TSH zwischen 0,1 und 0,01 mIU/L nicht mehr klar darstellbar ist. In diesem Bereich ist es aber irrelevant, welchen genauen Wert das TSH annimmt. Als Grenzwert- oder latente Hyperthyreose ist ein Bereich definiert, in dem die Schilddrüsenhormone noch normal sind, das TSH aber zu niedrig ist. Verlässt das TSH den Referenzbe-

reich nach oben und liegen die Schilddrüsenhormone noch im Normbereich, so spricht man von einer latenten oder subklinischen Hypothyreose.

Aus der Grafik geht ein weiterer wichtiger Zusammenhang hervor: Eine etwa 2,5fache Erhöhung der Schilddrüsenhormone innerhalb des Referenzbereiches wird durch eine Veränderung des TSH um den Faktor 1:100 abgebildet. Dies bedeutet, dass das TSH etwa 30- bis 50-mal sensitiver ist für Veränderungen der Schilddrüsenhormone. Daher arbeitet man beim Screening wesentlich effektiver mit dem TSH als mit den Schilddrüsenhormonen.

In Abbildung 2 sind die verschiedenen Möglichkeiten der Schilddrüsen-

funktionsstörung anhand der gemessenen TSH- und fT4-Werte zusammengefasst dargestellt. Latente Über- und Unterfunktionszustände sind gekennzeichnet durch ein TSH unter- bzw. oberhalb des Referenzbereiches bei einem fT4 im Referenzbereich. Bei manifesten Funktionsstörungen hat auch das fT4 den Referenzbereich nach unten oder nach oben verlassen. Der von der gestrichelten Linie umfasste Bereich beinhaltet Schilddrüsenfunktionsstörungen bei extrathyreoidalen Krankheiten. Spezialsituationen stellen niedriges fT4 bei etwa normalem TSH sowie hohes TSH bei hohen Schilddrüsenhormonen dar. Im ersten Fall handelt es sich um zentrale Hypothyreosen, im zweiten Fall um die seltene Situation eines TSH bildenden Hypophysentumors oder Schilddrüsenhormon-Resistenz. Bei diesen äußerst seltenen Konstellationen verlässt einen die Strategie eines primären Screenings nach Schilddrüsenfunktionsstörungen mithilfe des TSH. Wegen der Seltenheit dieser Zustände fällt eine Kosten-Nutzen-Abwägung jedoch immer zugunsten der primär ausschließlichen Bestimmung des TSH beim Screening aus.

Manchmal ist das fT4 der bessere Parameter

Der optimale diagnostische Test kann im Verlauf einer Schilddrüsenerkrankung variieren. Für die anfängliche Suche nach einer Funktionsstörung bei zunächst noch unbekannter Schilddrüsensituation eignet sich im Allgemeinen das TSH. Für die Therapiekontrolle kann sich dann das fT4 zumindest phasenweise besser eignen. Wie dies zu verstehen ist, ist im Kasten auf Seite 8 anhand eines Beispiels erklärt.

Der TSH-Referenzbereich war lange Zeit Gegenstand der Diskussion unter Schilddrüsenexperten. Nach umfangreichen Analysen in den USA hat inzwischen auch die europäische Schilddrüsengesellschaft den Referenzbereich für das TSH geändert. Betrachtete man bisher TSH-Werte zwischen 0,4 und 4,0 mIU/L als normal, wird nun der obere Grenzwert auf 2,5 mIU/L verringert. Diese nun empfohlene Obergrenze ist

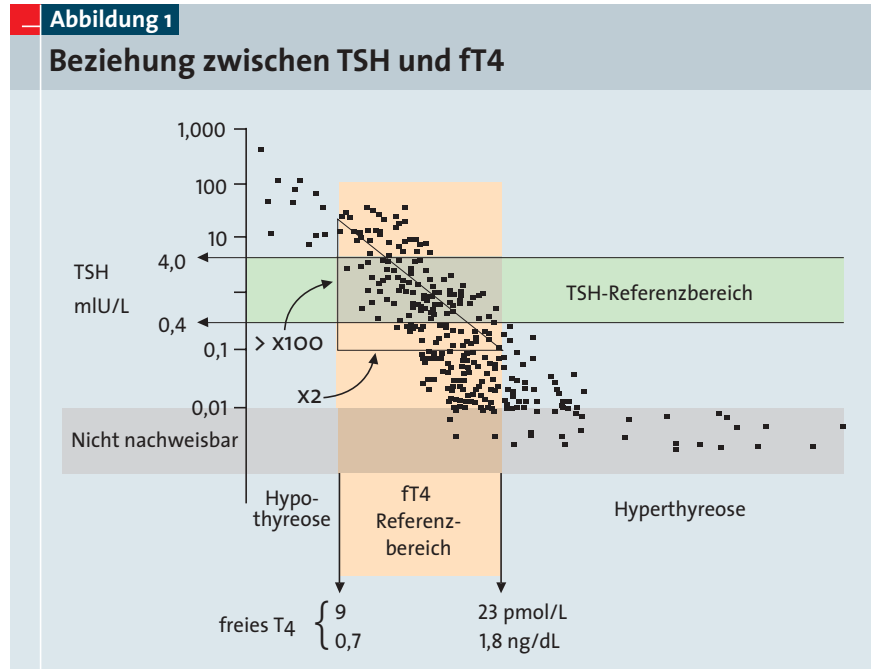


Abb. 1 Logarithmische Darstellung des Zusammenhangs zwischen TSH (senkrechte Achse) und freiem T4 (waagrechte Achse). Eine Veränderung des fT4 um den Faktor 2,5 wird durch eine Veränderung des TSH um den Faktor 100 begleitet. Aus diesem Grund ist das TSH der wesentlich bessere Suchparameter.

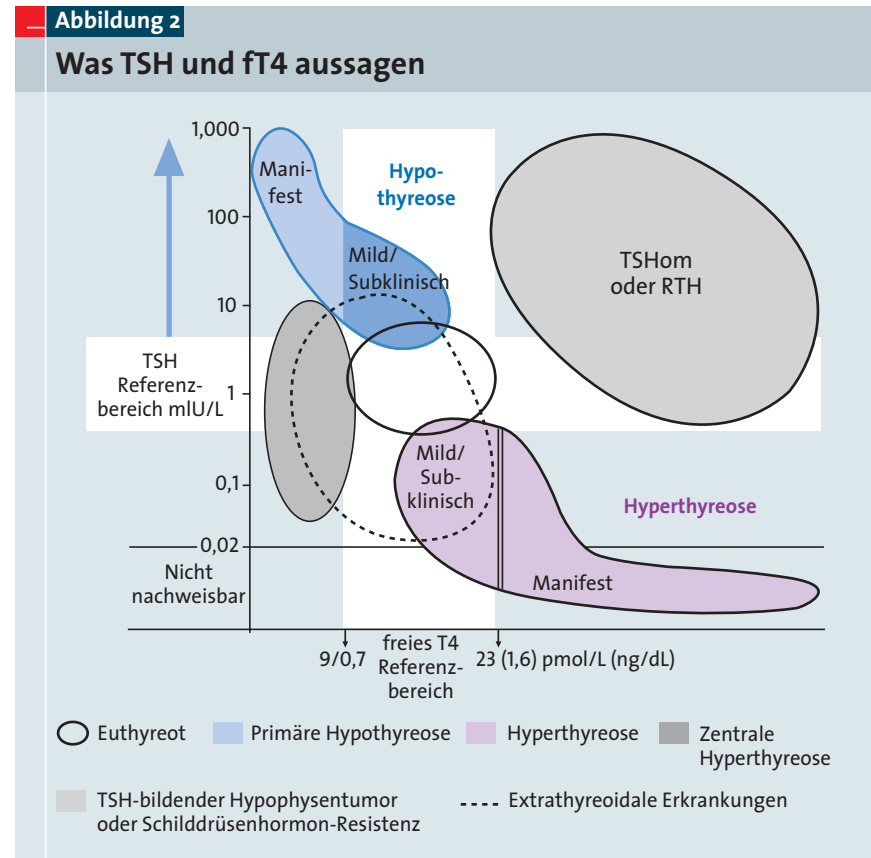


Abb. 2 Die beiden Achsen bilden TSH und freies T4 ab – anhand der Kombination beider Werte lässt sich der aktuelle Funktionszustand der Schilddrüse klassifizieren.

allerdings nicht als so revolutionär zu betrachten, wie es auf den ersten Blick scheint. Vielmehr ist seit langem bekannt, dass Personen mit einem TSH im oberen Referenzbereich im Vergleich zu Probanden mit einem TSH im unteren Drittel des Referenzbereiches ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer späteren manifesten Hypothyreose aufweisen.

Auch latente Funktionsstörungen behandeln?

Zwar gibt es bislang noch keine prospektiven randomisierten und kontrollierten Studien mit harten Endpunkten zu der Frage, ob Patienten mit latenter Schilddrüsenfunktionsstörung behandelt werden sollen oder nicht. Aus den Daten mehrerer Beobachtungsstudien ist allerdings bekannt, dass sowohl die latente Hypo- als auch die Hyperthyreose durchaus ein relevantes Risiko für eine Reihe von überwiegend kardialen Komplikationen sein kann.

Latente Hypothyreosen richten Schaden an

Besonders wichtig ist die ausreichende Versorgung mit Schilddrüsenhormonen beim Kind. Die latente Hypothyreose führt im Kindesalter zu Wachstumsstörungen und muss unbedingt behan-

delt werden. Beim Erwachsenen kommt es neben unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsschwäche zu einer erhöhten Rate von Kardiomyopathien, einer Hypercholesterinämie und einem Schlafapnoe-Syndrom. Aufgrund dieser Daten wird nach den Leitlinien der amerikanischen Association of Clinical Endocrinology bereits im Stadium der subklinischen Hypothyreose eine Substitution mit L-Thyroxin empfohlen, insbesondere wenn TPO-Antikörper vorliegen.

Ging man früher von einer Substitutionsbedürftigkeit bei einem TSH > 10 mIU/L aus, so mehren sich in letzter Zeit die Hinweise, dass bereits bei einem TSH über 2,5 mIU/L eine klinisch relevante Hypothyreose vorliegt und beim Nachweis von TPO-Antikörpern das Risiko für eine manifeste Hypothyreose ansteigt. Daher erscheint heute eine Teilsubstitution mit Levothyroxin schon ab TSH-Spiegeln von 4 mIU/L gerechtfertigt. Es könnte sein, dass diese prophylaktische Therapie sogar einen günsti-

gen Einfluss auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) hat, da unter TSH-suppressiver Therapie die Infiltration der Schilddrüse mit T-Lymphozyten und die Antikörpertiter im Serum abnehmen. Möglicherweise führt die Ruhigstellung des Organs zu einer Reduktion der Aktivität des Immunprozesses.

Bei jeder Schwangeren TSH messen

Besonders wichtig ist die Therapie der subklinischen Hypothyreose in der Schwangerschaft. Die Inzidenz der latenten Hypothyreose beträgt in der Schwangerschaft etwa 2,5%, die der manifesten Erkrankung 0,3%. Die Situation der Hypothyreose ist vor allem für den Feten besonders ungünstig, der im ersten Trimenon voll auf die Versorgung durch die mütterlichen Schilddrüsenhormone angewiesen ist, bei deren Fehlen es zu einer erhöhten Rate von Aborten, Fehlgeburten und frühkindlichen Hirnschäden kommt. Daher sollte man heute bei jeder Schwangeren routinemäßig TSH bestimmen, das bei erhöhten Werten durch die Bestimmung von fT4, der TPO-Antikörper und einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung zu ergänzen ist. Der Referenzbereich des TSH ist gerade im ersten Trimenon besonders kritisch zu beurteilen und sollte sich unter Substitution nach Möglichkeit nur zwischen 0,5 und 1 mIU/L bewegen. Diese im Vergleich zu Nichtschwangeren noch engere Interpretation des TSH beruht auf dem Umstand, dass im ersten Trimenon durch die Aktivität des HCG und Ansteigen des fT4 es zu einem

Absinken des TSH innerhalb des Normbereichs unter Umständen sogar bis in den supprimierten Bereich kommt. Diese passagere Situation des ersten Trimenon gilt es bei der Interpretation der TSH-Werte zu berücksichtigen.

Bestand vor der Schwangerschaft bereits eine Substitution der Hypothyreose, ist im Verlauf der Schwangerschaft damit zu rechnen, dass sich die für den gewünschten TSH-Zielwert erforderliche Substitutionsdosis um 25–50 µg/Tag erhöht. Daneben ist auf eine ausreichende Jodzufuhr, insbesondere im ersten und zweiten Trimenon, zu achten.

Latente Hyperthyreose greift das Herz an

Auch für die Behandlung der latenten Hyperthyreose gibt es eine Reihe von Argumenten, wengleich auch auf diesem Gebiet keine kontrollierten Stu-

dien existieren. So konnte gezeigt werden, dass bereits bei der subklinischen Hyperthyreose die linksventrikuläre Muskelmasse erhöht ist, die kardiale Kontraktilität abnimmt und die Belastungstoleranz verringert ist. Patienten mit subklinischer Hyperthyreose weisen bei körperlicher Belastung signifikant höhere Laktatanstiege auf als vollständig Euthyreote. In der Framingham-Studie zeigte sich, dass die Inzidenz von Vorhofflimmern bereits bei latenter Hyperthyreose um das Drei- bis Vierfache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist, und eine österreichische Studie zeigte an über 22 000 Patienten, dass die Häufigkeit des Vorhofflimmerns bei latenter Hyperthyreose fast ebenso häufig ist wie bei manifester Erkrankung. Wegen der zahlreichen kardialen Nebenwirkungen, selbst der subklinischen Hyperthyreose, wird heute vielfach

empfohlen, diese Patienten prophylaktisch mit Betablockern zu behandeln.

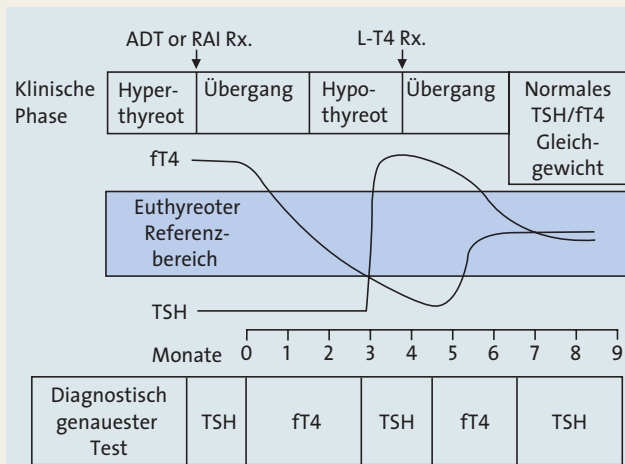
Fazit

- 1 Als Screening auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung genügt die Bestimmung des TSH.
- 2 Der Referenzbereich des normalen TSH reicht nach neueren Erkenntnissen von 0,4–2,5 mIU/L.
- 3 Sowohl die Behandlung der latenten Hypo- als auch der latenten Hyperthyreose ist in Abhängigkeit von den individuellen Gegebenheiten und der klinischen Symptomatik zu erwägen.
- 4 Vor allem ältere Patienten mit latenter Hyperthyreose sollten mit Betablockern behandelt werden.
- 5 In der Schwangerschaft sollte das TSH-Fenster besonders eng gesehen und kontrolliert werden.

PROF. DR. H. S. FÜSSL ■

Funktionsstörung und Therapieverlauf kontrollieren

Wann T4, wann TSH messen?



Exophthalmus und Chemosis der Bindehaut bei M. Basedow.

Im Verlauf einer Schilddrüsenerkrankung kann mal das TSH, mal das freie T4 (fT4) der bessere Parameter sein, um die Funktionsstörung bzw. den Therapieerfolg zu kontrollieren. Die Abbildung stellt exemplarisch den Fall eines Patienten dar, der durch alle Phasen der Schilddrüsenfunktionsstörung gegangen ist. Bei Erkrankungsbeginn lag eine stabile Hyperthyreose vor. Der häufigste Grund dafür ist eine multifokale Autonomie oder ein Morbus Basedow. In dieser stabilen Situation war TSH erwartungsgemäß supprimiert,

Therapie oder einer Radiojodtherapie, worauf das fT4 im Verlauf von Monaten zurückging, während das TSH nach wie vor supprimiert blieb. In dieser Übergangsphase eignet sich daher das fT4 wesentlich besser zur Therapiekontrolle als TSH. Nach etwa drei Monaten geht der Patient in eine Phase der Hypothyreose, weil, gewollt oder ungewollt, nach der Radiojodtherapie keine Substitution mit Schilddrüsenhormonen erfolgte. Dieser Zustand wird erkennbar an einem sehr raschen Anstieg des TSH, während sich

fT4 erhöht. Der Patient unterzog sich einer thyreostatischen

fT4 noch im unteren Normbereich befinden kann. Für die Feststellung dieses Zustandes ist das TSH sehr viel sensitiver als das fT4. Aufgrund des TSH-Verlaufs wurde die Hypothyreose erkannt und der Patient nun mit Schilddrüsenhormonen behandelt. In der Übergangsphase des langsamen Absinkens des TSH und des deutlich rascheren Anstiegs von fT4 ist fT4 wieder der bessere prognostische Parameter. An diesem Fall zeigt sich, dass der aussagekräftigere Parameter im Lauf der verschiedenen Funktionszustände während einer Schilddrüsenerkrankung das fT4 ist, für das Screening bei unbekannter Schilddrüsensituation sich das TSH dagegen besser eignet.