

9/ Pharmakologie Endokriner Systeme: Schilddrüse (Dr. med. H. Glossmann)

Herrn O.Univ.Prof. Dr. G. Riccabona und seinen Mitarbeitern sind wir für kritische Durchsicht und die Beteiligung am problemorientierten Unterricht sehr zu Dank verbunden!

Physiologische und Pharmakologische

Grundlagen	160
Struktur der Schilddrüsenhormone	161
Synthese der Schilddrüsenhormone	161
Signaltransfer und Wirkungen der Schilddrüsenhormone	166
Kontrolle der Schilddrüsenhormonsekretion und -konversion	167
Pathophysiologie und Klinik	169
Schilddrüsenfunktionsänderungen	169
Pharmakotherapie bei Schilddrüsenüberfunktion	171
Thyreostatika	171

Wichtige Fakten

- Die Schilddrüsenhormone T₄ (Tetraiodothyronin, Thyroxin) und T₃ (Triiodothyronin) werden von einer Peroxidase auf dem Thyroglobulin (Präprohormon und Jodspeicher) über Jodierung von Tyrosinresten und deren Kopplung gebildet. Jodiertes Thyroglobulin wird im Kolloid der Schilddrüsenfollikel gespeichert, über Endocytose abgerufen und vollständig proteolytisch gespalten. Freigesetztes T₄ und T₃ werden sezerniert und im EZR von Bindeproteinen in Empfang genommen (zirkulierende Reserve). t_{1/2} von T₄ ≈ 7 Tage, von T₃ ≈ 1-2 Tage.
- Aufnahme des Jodids in den Thyrozyten, Thyroglobulinsynthese, H₂O₂ Produktion, Endocytose, proteolytische Spaltung und Sekretion von T₃ und T₄ unterliegen der Kontrolle des TSH-Rezeptors. Autoimmunoglobuline, die den TSH-Rezeptor aktivieren, können TSH imitieren (immunogene Hyperthyreose, Morbus Basedow). Längerdauernde Aktivierung des TSH-Rezeptors oder autonomes Wachstum führen zur Vergrößerung der Schilddrüse (diffuse Struma, Knotenstruma).
- T₄ ist als Prohormon anzusehen, kann außerhalb der Schilddrüse in vielen Körperzellen durch einen aktivierenden Stoffwechselweg (gehemmt durch Glucocorticoide, Propylthiouracil) zu T₃ und durch einen inaktivierenden Stoffwechselweg zu rT₃ umgewandelt werden. T₃ (eigentliche Wirkform) aktiviert DNA-gebundene Rezeptorproteine, die als Transkriptionsmodulatoren fungieren und eine Vielzahl von Stoffwechselprozessen, das Wachstum sowie die Reifung von Organsystemen beeinflussen.
- Die Regulation der TSH Sekretion erfolgt über negativen Feedback: T₄ wird in der Hypophyse in T₃ umgewandelt und blockiert die Synthese der β-

Ketten des TSH. TRH (TSH-releasing hormone, Protirelin) wird vom Hypothalamus via Pfortadersystem an die TSH-produzierenden Zellen geliefert. Bei erhöhtem T₄ ist es unwirksam.

- Zu den Abnormalitäten der Schilddrüsenfunktion bzw. -größe gehören: Hyperthyreosen (diffuse Struma, toxisches Adenom) und Hypothyreosen (bei Kindern u.a. Wachstums- und Entwicklungsverzögerung, beim Erwachsenen Myxödem), die endemische (Jodmangel-) Struma und die sporadisch auftretende (euthyreote) Struma. Der tägliche Jodbedarf beträgt 100-150 µg. Jodid in hohen Dosen (> 5 mg/die) blockiert die Sekretion von T₄, vermindert die Vaskularisierung und kann vor einer Thyreodektomie gegeben werden.
- Thionamide (Methimazol, Carbimazol, Propylthiouracil) blockieren die Schilddrüsenperoxidase (abhängig von der Jodzufuhr) und somit die Schilddrüsenhormonsynthese irreversibel bzw. reversibel. Diese Thyreostatika werden im Thyrozyten angereichert. Ihre biologische Halbwertszeit ist daher länger als ihre Plasmahalbwertszeit. Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen gehört eine Agranulocytose. Perchlorat hemmt die Jodidaufnahme, Lithium die Proteolyse des Thyroglobulins und die T₄, T₃ Freisetzung. Therapie mit Thyreostatika, Zerstörung von Schilddrüsenewebe durch ¹³¹I-Therapie und die Thyreodektomie können eine Hypothyreose zur Folge haben.
- T₄ wird zur Behandlung von euthyreoten Strumen, zur Substitution bei Hypothyreose und als Begleittherapie für Thionamide bei der Hyperthyreose eingesetzt.

Physiologische und Pharmakologische Grundlagen

Die Schilddrüse sezerniert zwei unterschiedliche Klassen von Hormonen, nämlich (3,5,3',5')-Tetraiodothyronin (= L-Thyroxin, Levothyroxin, **T₄**) und (3,5,3')-Triiodothyronin (Liothyronin, **T₃**) sowie das Peptidhormon Calcitonin. T₄ und T₃ (im folgenden als Schilddrüsenhormone bezeichnet) werden in den Thyrozyten, Calcitonin in den parafollikulären C-Zellen synthetisiert. T₄ wurde bereits 1919 isoliert, T₃ erst 1952 entdeckt. Die Schilddrüsenhormone sind für das normale Wachstum sowie die fetale und postfetale Entwicklung (Lungenentwicklung, Nervensystemreifung, Knochenreifung, usw.) notwendig. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Steuerung des Energiehaushaltes (einschließlich der Wärmeproduktion) und in der Regulation nahezu aller Stoffwechselvorgänge. Erkrankungen der Schilddrüse, die mit Vergrößerung (Struma) und/oder veränderter Sekretion von T₄ und T₃ einhergehen, gehören zu den häufigsten endokrinologischen Erkrankungen: Untersuchungen aus Schweden zeigen, daß 1.2 % der Gesamtbevölkerung T₄ einnehmen; in den USA erhalten jährlich ca 6 % der Gesamtbevölkerung Rezepte für Schilddrüsenenerkrankungen. Weltweit

sind viele Millionen Menschen von endemischen Jodmangelstrumen betroffen.

Struktur der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone sind einzigartig in der belebten Natur, da sie ein relativ seltenes Element der Erdkruste (Jod) in organischer Bindung enthalten. Die halogenfreie Grundstruktur wird als *Thyronin* bezeichnet (Abb. 9.1). Die in Position 3 und 5 befindlichen Jodatome schränken die freie Drehbarkeit des über eine Ätherbrücke verbundenen 3', 5'- bzw. 3'-Jod-substituierten Phenylrings stark ein, dessen Ebene (um 90° verdreht) in einem Winkel von 120° zur Ebene des 3,5-substituierten Phenylrings stabilisiert wird. Diese Konformation ist Voraussetzung für die hochaffine Bindung an die Schilddrüsenhormonrezeptoren und deren Aktivierung. Wird z.B. durch enzymatische Dehalogenierung (5-Deiodinase) das Jod aus der Position 5 entfernt, entsteht rT₃ (reverse T₃). rT₃ hat die gleiche Summenformel wie T₃, aber kaum (< 0.01 %) Rezeptoraffinität, da es eine andere Konformation einnimmt. T₄ und T₃ sind Abkömmlinge einer L-Aminosäure. Trotzdem können Schilddrüsenhormonrezeptoren nicht zwischen (synthetischem) D- und natürlichem L-T₃ bzw. T₄ unterscheiden. Die optischen Antipoden (und bestimmte synthetische Derivate) werden allerdings von Transportmechanismen (die sich in verschiedenen Regionen des Organismus, z.B. in Leber und Herzen unterscheiden) diskriminiert. Im Thyrozyten kommen zwei weitere jodierte Derivate des L-Tyrosins in freier und in proteingebundener Form vor, nämlich 3-Monoiodotyrosin (MIT) und 3,5-Diiodotyrosin (DIT). Beide sind Rezeptor-inaktiv und spielen bei der Synthese von T₄ und T₃ sowie im Jodstoffwechsel der Schilddrüse eine wichtige Rolle.

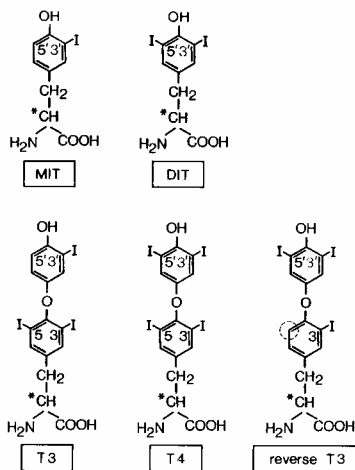


Abb. 9.1

Strukturen jodierter Tyrosine (oben) und Thyronine (unten)

MIT = Monoiodotyrosin, DIT = Diiodotyrosin, T₄, T₃, rT₃ (reverse T₃) siehe Text. Natürlicherweise vorkommende jodierte Verbindungen sind Abkömmlinge des L-Tyrosins (* = asymmetrisches Kohlenstoffatom), wobei MIT und DIT nur in der Schilddrüse (in Peptidbindung und - wie hier gezeigt - in freier Form) vorkommen. Nur beim (extrem seltenen) kongenitalen Defekt der Iodotyrosin-Dehalogenase findet man sie außerhalb der Schilddrüse.

Synthese der Schilddrüsenhormone

Unterschiede zu anderen Hormonen

Die Schilddrüsenhormone sind einerseits hydrophobe Moleküle, andererseits enthalten sie ein seltenes Halogen, das nur sporadisch über die Nahrung aufgenommen wurde und damit nicht ständig für die Biosynthese zur Verfügung stand. Eine nennenswerte intrazelluläre Speicherung hydrophober Hormone oder von Jodid

wurde in der Evolution nicht verwirklicht. Für den energetisch sehr aufwendigen und umständlichen Prozess der Schilddrüsenhormonbildung bietet sich eine einleuchtende Erklärung an: Die Synthese findet deswegen auf einem Träger (**Thyroglobulin**) und nicht mit der freien Aminosäure Tyrosin statt, weil der Träger hydrophil ist und (als Kolloid) leicht zu speichern ist. Thyroglobulin erfüllt damit zwei Aufgaben: es dient als *Jod-* und als *Hormonreservoir*. Aus diesem Reservoir können die Hormone (und Jod) jederzeit abgerufen werden. Daß dabei der Träger vollständig (!) in seine Aminosäurebestandteile zerlegt werden muß, erscheint zwar unökonomisch, macht aber im Hinblick auf die oben geschilderte Problematik der (ehemals) sporadischen Jodzufuhr und der Fettlöslichkeit der Hormone Sinn. In Analogie zu anderen Hormonen kann man das T₄- bzw. T₃-haltige Thyroglobulin als Prärohormon (welches gleichzeitig Jod in Form von DIT und MIT speichert) bezeichnen. Wir werden später kennenlernen, daß T₄ vorwiegend als Prohormon fungiert und T₃ die eigentliche Wirkform für die Rezeptoren darstellt.

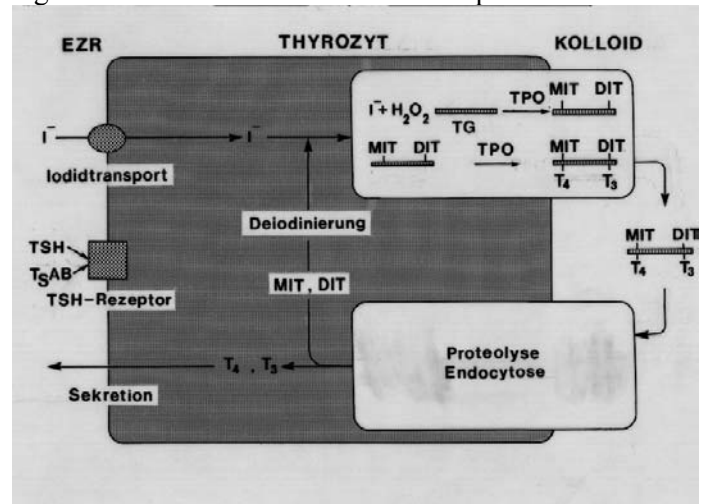


Abb. 9.2

Schilddrüsenhormone-Synthese, Speicherung und Sekretion Diese Abbildung gibt eine schematische Übersicht. EZR = Extrazellulärraum, TG = Thyroglobulin, TPO = Thyroperoxidase. Die exozytotischen bzw. endozytotischen Vesikel, in denen die Synthese bzw. die Proteolyse stattfindet, sind durch umrahmte Kompartimente symbolisiert.

Funktionelle Organisation der Synthese, Speicherung und Sekretion der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüse des gesunden Erwachsenen wiegt etwa 15-20 Gramm; die beiden Lappen sind über einen Isthmus verbunden und sehr gut durchblutet (6 ml/Gramm Organ/Minute; vergleiche den Herzmuskel in Ruhe: 0.8 ml/Gramm Organ/Minute). Funktionelle Einheiten sind die von Kapillaren umspinnenen **Follikel**. Follikel bestehen aus einer Einzelschicht von Thyrozyten (auf einer Basalmembran) und hüllen das Follikelvolumen ein. Thyrozyten sind **polar** aufgebaut: Die apikale (dem Follikelvolumen zugewandte) Plasmamembran ist reichlich mit Mikrovilli (Vergrößerung der Membranoberfläche) versehen, die an der *Endocytose* (d.h. dem Einwärtstransport des in Form von Kolloid gespeicher-

ten Thyroglobulins) und der *Exocytose* (dem Ausschleusen des Thyroglobulins in das Follikellumen) beteiligt sind. Auf und an dieser Membran findet auch die enzymatische Modifikation (Jodierung) bestimmter Tyrosinreste des Thyroglobulins in Vesikeln statt (Abb. 9.2).

Auf der dem Extrazellulärraum zugewandten Seite der Plasmamembran befinden sich das Transportsystem für Jodid und die Rezeptoren für Thyrotropin (**TSH**). Funktion und Morphologie der Schilddrüse werden von vier wichtigen Prozessen regiert: **1.** Transport von Jodid, **2.** Thyroglobulinsynthese, **3.** Kolloid-resorption und Freisetzung jodierter Thyronine bzw. Tyrosine, **4.** Zellteilung.

Schon in der gesunden Schilddrüse sind die Thyrozyten zu mehr oder weniger Autonomie in bezug auf die Jodverwertung befähigt. Der Grad der Verselbstständigung von übergeordneten Steuerungsmechanismen (TSH) hält sich aber in Grenzen (siehe jedoch 6.3.2.). Die polare Organisation verleiht der Schilddrüsenfollikelzelle ein Janusgesicht: Auf der apikalen Membran erkennt man Charakteristika einer **exokrinen** Drüsenzelle (Kolloidsekretion), während von der andere Seite Hormone in die Blutbahn abgegeben werden (**endokrine** Drüsenzelle).

Jodzufuhr und Jodidtransport

Es wurde einmal scherzhaft formuliert, daß Noah auf der Arche zwar die Tierwelt vor der großen Flut gerettet habe, aber es uns überlassen hätte, mit der Problematik der Folgen der Flut fertigzuwerden: Das Element Jod ist während der Eiszeiten (vor ca 12.000 Jahren) durch Gletscher und Fluten in die Meere ausgewaschen worden. Dies erklärt den umweltbedingten, manchmal extremen Mangel des Elementes in bestimmten Regionen der Welt, aber auch die Besonderheiten des Jodidstoffwechsels. In den Gebirgstälern Tirols und der Schweiz enthalten das Wasser und im Lande erzeugte Nahrungsmittel kaum Jod bzw. Jodid. Weltweit beobachtet man, daß die Strumahäufigkeit sich quasi umgekehrt proportional zum Jodgehalt in der Nahrung verhält.

Die tägliche Jodzufuhr zeigt große regionale und individuelle Unterschiede und ändert sich außerdem laufend (meistens im Sinne einer Erhöhung) durch Zunahme von jodhaltigen industriellen (Abfall)Produkten in der Umwelt und in Nahrungsmitteln. Auf jodhaltige Arzneistoffe wird später eingegangen. Elementares Jod bzw. Jodid in Form von Salzen werden in Österreich hauptsächlich durch Seefisch (100 Gramm \approx 100 μ g Jod) und über Kochsalz mit Jodidzusatz angeliefert. In Österreich betrug die 1963 gesetzlich verordnete Jodierung des Speisesalzes 10 mg KJ pro kg NaCl; seit Juni 1990 20 mg KJ (\approx 15.2 mg Jod) pro kg NaCl. Vor Einführung dieser Zwangsjodprophylaxe hatten 50 % der schulpflichtigen Jugendlichen in Tirol eine Struma. Diese Häufigkeit ist 1991 auf 8 % abgesunken; die tägliche Jodidausscheidung beträgt 1992 in Tirol 130 μ g/Gramm Kreatinin; die tägliche Jodzufuhr dürfte bei

100-150 μ g liegen und ist damit niedriger als in den USA (im Mittel ca 500 μ g/die). In der Schweiz wurde, dank der (Vor-)Arbeiten Theodor Kochers im Kanton Bern (1883-1884) die Jodprophylaxe seit 1922 betrieben. Die Zahl der taubstummen Kinder nahm auf ein Drittel ab (von 15 auf 3/10000 Kinder), ebenso sank die Zahl der Strumen und der Strumaoperationen.

Die Jodprophylaxe in der Schweiz (H.Bürgi et al.; Acta Endocrin. **123**, 577-590, 1990), *war die kosteneffektivste Maßnahme vorbeugender Gesundheitspflege, die je stattfand!*

Elementares Jod wird im Intestinaltrakt rasch zu Jodid umgewandelt und über ein Carriersystem resorbiert. Jodid verteilt sich gleichmäßig im Extrazellulärraum (ca 0.21 l/kg Körpergewicht eines Erwachsenen \approx 15 Liter). Dieser Jodidpool enthält in unseren Breiten beim Erwachsenen etwa 30-150 μ g (Jodidkonzentration ca 16-80 nMolar). Die normale Schilddrüse hingegen kann z.B. 8000 μ g (!) Jod (im wesentlichen als organisch gebundenes, d.h. im Thyroglobulin fixiertes) speichern; der in Form von T₄ bzw. T₃ zirkulierende Jodpool enthält 550 μ g.

Jodid kann den Extrazellulärraum im wesentlichen über zwei Wege verlassen:

1. Über die Niere (analog Chlorid) als Überlaufmechanismus (abhängig von der zugeführten Menge).
2. Es kann von Thyrozyten aufgenommen werden.

Obwohl Speicheldrüsen, Magenparietalzellen, Bronchialdrüsen, Hautanhangsdrüsen, Milchdrüsenzellen, sowie der Plexus Chorioideus ähnliche Jodidtransportsysteme besitzen, fehlt ihnen die Möglichkeit, Jodid im Zellinneren zu fixieren. Diese Systeme spielen daher keine Rolle für die Clearance des Jodids (wohl aber für seine unerwünschten Wirkungen). Der Jodidtransport erfolgt über einen Anionencarrier (Na⁺-Anionensymport) und gegen einen Konzentrationsgradienten (bis zu 30 - oder in Ausnahmefällen, bei extremen Jodmangel, sogar bis 300-fach). Die Michaeliskonstante des Carriers liegt bei 30 μ M und damit weit über den üblicherweise im Extrazellulärraum erreichten Konzentrationen. Als Konsequenz wird Jodid nahezu immer **quasi proportional** zur Menge im Extrazellulärraum in die Schilddrüsenzelle transportiert. Die intrazelluläre Jodidkonzentration liegt bei etwa 1 mM. Damit ist der Thyrozyt darauf eingestellt, nahezu alles Jodid, welches ihm angeboten wird, zu importieren - ein teleologisch sehr sinnvoller Erwerb - bedenkt man die (ehemals gegebene) sporadische Zufuhr. Das weitere Schicksal des Jodids (und damit seine Schilddrüsen-clearance) hängt allerdings entscheidend vom Funktionszustand der Schilddrüse ab: Steht ausreichend Thyroglobulin im Thyrozyten zur Verfügung und funktioniert die Synthesemaschinerie, erfolgt die Fixation in organischer Bin-

dung außerordentlich rasch: Das Jod ist damit eingefangen. Ist das Gegenteil der Fall, verläßt Jodid den Thyrozyten, ähnlich wie bei anderen Körperzellen die Jodid anreichern können, und strömt über die Niere ab.

Der Anionencarrier erkennt andere (auch unphysiologische) Ionen mit gleicher Größe und Ladung, die ihrerseits den Transport von Jodid kompetitiv hemmen können. Diese Eigenschaften des Carriers haben **1.** toxikologische, **2.** therapeutische und **3.** diagnostische Konsequenzen. **Nitrat**anion $[\text{NO}_3^-]$ und **Thiocyanat** $[\text{SCN}^-]$ blockieren ebenso wie **Perchlorat**anion $[\text{ClO}_4^-]$. Perchloratanion ist ein besonders wirksamer Inhibitor (K_i Wert = $0.4 \mu\text{M}$). SCN^- kann im Organismus aus Natriumnitroprussid entstehen. In tropischen Gegenden sind sogenannte *cyanogene* Pflanzen Bestandteil der Ernährung. Tapioka wird aus der Wurzel der Cassavapflanze bereitet. Durch enzymatische Hydrolyse entsteht aus dem in den Wurzeln enthaltenen Glucosid Linamarin das Zellgift HCN. In vielen Nahrungsmitteln, z.B. bitteren Mandeln und Bambussprossen (0.8 Gramm HCN per 100 Gramm!), kommt CN^- vor, das über das Enzym Rhodanase zum Thiocyanat entgiftet wird. Chronische Zufuhr von CN^- Donatoren (und damit gesteigerte SCN^- Bildung) kann **auch** zur Hypothyreose und zum Kropf führen. **Perchlorat** wird therapeutisch (und diagnostisch) genutzt. Das permeierende Anion $^{99\text{m}}[\text{TcO}_4^-]$ ($^{99\text{m}}$ Technetiumpertechnat), wird für die Schilddrüsendiagnostik eingesetzt.

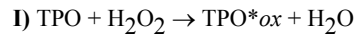
Der Anionencarrier unterliegt einer **zwei-fachen** Kontrolle: Seine Dichte (und damit die maximale Jodidtransportkapazität des Thyrozyten) wird über den cAMP Spiegel positiv reguliert. Damit untersteht bereits der **erste Schritt** der Schilddrüsenhormonsynthese der **Kontrolle des TSH-Rezeptors**. Eine zweite, von TSH unabhängige Kontrolle wird von Jodid selbst ausgeübt. Bei **exzessiver** Zufuhr von Jod stellt der Carrier seine Tätigkeit weitgehend ein, bei stark verminderter Zufuhr wird der Carrier aktiver.

Jodierung des Thyroglobulins

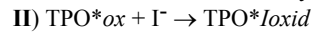
Etwa 50 % der gesamten Proteinsynthese des Thyrozyten ist dem Thyroglobulin gewidmet, das bis zu 75 % (!) des gesamten Schilddrüsenproteins darstellen kann. **Thyroglobulin** ist ein glykosiliertes und sulfatiertes Protein, das aus zwei gleichen Ketten (jede ca 330.000 Molekulargewicht) besteht. Im Thyroglobulindimer finden sich ca 130 Tyrosinreste, erstaunlicherweise gleich viel wie in nahezu allen anderen Proteinen.

In der Thyroglobulinsequenz gibt es jedoch Hormon-bildende Tyrosine in Domänen, die evolutionär extrem konserviert wurden: 50 % der T_4 Bildung findet auf einem **hormonogenen** Tyrosin am NH_2 -Terminus statt, der Rest der T_4 - sowie die gesamte T_3 -Bildung wird von Tyrosinen nahe dem COOH -Terminus bewerkstelligt. Die Thyroglobulinsynthese wird auf der Transkriptions- und Translationsebene positiv über cAMP reguliert und unterliegt daher der Kontrolle durch den TSH Rezeptor. Die organische Bindung des Jodids wird vom (Häm-haltigen) Enzym **Thyropoxidase** (TPO) katalysiert und findet in exozytotischen Vesikeln, die mit der apikalen Membran fusionieren, statt (Abb. 9.2). Die Schilddrüsenperoxi-

dasidase ist das Haupt-Antigen bei der *Hashimoto* Thyreoiditis. Das membrangebundene Enzym ragt mit seiner katalytischen Domäne auf der apikalen Membran in den Extrazellulärraum (d.h. zum Kolloid) hinein bzw. nach der Fusion in das Innere der Vesikel. Thyropoxidase benötigt H_2O_2 , um Tyrosinreste des Thyroglobulins zu jodieren. Die H_2O_2 Produktion untersteht ebenfalls der Kontrolle des TSH Rezeptors; allerdings ist nicht cAMP, sondern IP-3 (d.h. Ca^{2+}) Botenstoff. Die Reaktion der Peroxidase mit I^- und H_2O_2 geht in zwei Schritten vor sich. Es bildet sich zunächst eine H_2O_2 -oxidierte Form des Enzyms:



Diese oxidierte Form des Enzyms reagiert mit I^- :



TPO^*Ioxid jodiert die Tyrosinreste des Thyroglobulins. Welcher Anteil der Peroxidase als TPO^*ox bzw. als TPO^*Ioxid vorliegt, wird entscheidend von der Jodidkonzentration in der Schilddrüse bestimmt und ist für das Verständnis der Wirkungsweise der Thionamide von Bedeutung. Thyropoxidase katalysiert (außer der Bildung von MIT und DIT) die (Abspaltung und) **Kopplung** von MIT und DIT Resten (Abb. 9.3). Diese werden über eine Äthergruppe mit (in Peptidbindung befindlichem) DIT zu T_3 und T_4 (Iodothyronine) verknüpft. Die Abspaltung (von DIT und MIT) hinterläßt im Thyroglobulin die Aminosäure Dehydroalanin. Pro Mol (im Kolloid befindlichen) Thyroglobulin werden 2-3 Mole T_4 , 0.2-0.3 Mole T_3 und 10-20 Mole DIT und MIT gefunden. Die Kopplungsreaktion verläuft im Gegensatz zur DIT bzw. MIT Bildung sehr langsam. Nach der Synthese erfolgt die Speicherung des jodierten Thyroglobulins als Kolloid. Natives (d.h. nicht jodiertes) Thyroglobulin gelangt in Spuren (via Lymphbahnen) ins Plasma und kann dort bestimmt werden. Die Thyropoxidase kann durch organische Inhibitoren (**Organische Thyreostatika**, strumigene Substanzen) reversibel und irreversibel gehemmt werden, andererseits führen auch sehr hohe Jodidkonzentrationen zur reversiblen Blockade des Enzyms.

Freisetzung der Schilddrüsenhormone und Jodwiederverwertung

Die Rückresorption des Kolloids unterliegt der Kontrolle des TSH-Rezeptors via cAMP. Wenige Minuten nach Bindung von TSH an seine Rezeptoren beginnen Pinoscytose und Verpackung des Kolloids in endocytischen Vesikeln. Diese kolloidhaltigen Vesikel verschmelzen mit Primärlysosomen in denen eine vollständige proteolytische Spaltung des hydrophilen Trägermoleküls stattfindet. Ausschleusen von Vesikeln und Einwärts-transport des Kolloids erfolgen auf getrennten Wegen, dabei werden die Membranbestandteile wiederverwertet. T_3 und T_4 werden vom Thyrozyten in die Blutbahn abgegeben, DIT und MIT intrazellulär über spezifische Deiodinasen (Iodotyrosin-Dehalogenase) dejodiert. Das hierbei freigesetzte Jodid kann der Thyropoxidasereaktion wieder zur Verfügung gestellt werden. Diese Wiederverwertung wird als *Scavenger-Weg* bezeichnet und ist, gemessen an der Jodidaufnahme, viel bedeutender, da 2-3 mal soviel Jodid über diesen Weg wiederverwertet als importiert wird. Beim kongenitalen Defekt dieser intrathyreoidalen Dehalogenierung (Iodotyrosin-Dehalogenasedefekt) kommt es zum Verlust von DIT und MIT über die Niere und zur Jodmangelhypothyreose.

In einer gesunden Schilddrüse ist das Verhältnis von $\text{T}_4 : \text{T}_3$ im jodierten Thyroglobulin $\approx 10:1$. Im etwa

gleichen Verhältnis stehen die von der Schilddrüse abgegebenen Hormonmengen. Der aktivierende Stoffwechselweg von T_4 zu T_3 , s.u., spielt im Thyrozyten keine wesentliche Rolle. Im Durchschnitt werden pro 24 Stunden 94-110 μg T_4 und 16-22 μg T_3 (gesunde Erwachsene) sezerniert (Tab. 9.1).

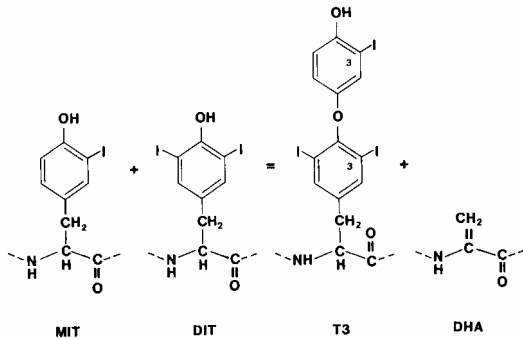


Abb. 9.3 Kopplung von MIT und DIT

Thyroperoxidase katalysiert auch den **zweiten** Schritt (Kopplung) der Synthese von T_3 bzw. T_4 auf dem Thyroglobulin. Dieser Schritt ist für T_3 dargestellt. DHA = Dehydroalanin. Die Kopplung kann sowohl auf einer Kette des Thyroglobulins als auch zwischen zwei Ketten stattfinden. Für T_3 existiert nur eine Bildungsstelle (homonogenes Tyrosin) nahe dem COOH-Terminus des Thyroglobulins, während T_4 sowohl nahe dem NH_2 - als auch nahe dem COOH-Terminus gebildet wird.

Die TSH-Rezeptoraktivierung führt auf der dem Extrazellulärraum zugewandten Seite der Thyrozytenplasmamembran zu einer Freisetzung von Membranproteinen u.a. auch von TSH-Rezeptoren. Dieses Phänomen spielt möglicherweise eine Rolle beim M. Basedow.

Transport im Plasma und periphere Konversion von T_4

Im Plasma existieren zwei hochaffine Bindungs- und Transportproteine für die Schilddrüsenhormone, nämlich das **Thyroxin-Binding Protein (TBG)** (≈ 2 mg/dl) und das **Transthyretin** (auch als TBPA, thyroxin binding prealbumin bezeichnet) (≈ 20 mg/dl).

TBG wird in der Leber synthetisiert; die Syntheserate wird durch Estrogene stimuliert und der TBG Plasmaspiegel ist in der Schwangerschaft nahezu verdoppelt. Beide Proteine binden $T_4 > T_3$ (Verhältnis der Bindekonstanten $\approx 10:1$); die Dissoziationskonstante für T_4 und TBG liegt um 50 pM, für Transthyretin um 5 nM. Die extrem hohe Bindefestigkeit und Kapazität der Bindeproteine erklärt, daß ca. 99,97 % der Schilddrüsenhormone in gebundener Form vorliegen, ca. 0,03 % zirkulieren in freier Form. Dabei sind Transthyretin und TBG nur zu ca. 0,5 % bzw. 30 % gesättigt. Die Bindung an Plasmaalbumin (≈ 4000 mg/dl) ist trotz großer Kapazität wegen der hohen Dissoziationskonstante (5 μM) unbedeutend. Bei den Bindeproteinen im Plasma zeigt sich eine Analogie zum Transport der Steroidhormonfamilie; vom Transthyretin werden (neben T_4 und T_3) auch Abkömmlinge des Vitamin A transportiert. Der ungebundene Anteil der Schilddrüsenhormone im Plasma steht im Gleichgewicht mit den Hormonen im Gewebe und im Intrazellulärraum. Die Bindeproteine stellen damit ein erhebliches Reservoir (ein quasi Puffersystem) dar, aus dem - bildlich gesprochen - Nachschub für die Rezeptoren geliefert werden kann. Die Gesamtkon-

zentration (frei plus gebunden) der Schilddrüsenhormone sagt wenig über den Funktionszustand aus. Erst mit der Bestimmung der freien Konzentrationen lassen sich konkrete Aussagen für die Diagnostik und bei der Kontrolle einer Therapie treffen. Wegen der sehr aktiven 5-Deiodinase der Plazenta hielt man bislang einen plazentaren Transfer von T_4 für unmöglich und unwichtig, da der Fetus Selbstversorger ist. (Die fetale Schilddrüse entwickelt sich um den 70. Tag). Beim vollständigen Fehlen der Hormonsynthese (kongenitaler TPO-Defekt) entwickelt sich die Symptomatik einer Hypothyreose aber erst mehrere Wochen nach der Geburt. Dies belegt maternofetalen Transfer von Schilddrüsenhormonen, die bei diesen Kindern mit einer Halbwertszeit von 3-4 Tagen eliminiert werden.

Tab. 9.1 gibt eine Übersicht der pharmakokinetischen Parameter der Schilddrüsenhormone beim gesunden Erwachsenen. Wendet man die Gesetzmäßigkeiten der Pharmakokinetik auf die Schilddrüsenhormone an, ergibt sich, daß die T_4 Tagesproduktion der Schilddrüse die (Gesamt)Konzentration im Plasma erklären kann. Für T_3 hingegen ergibt sich ein Widerspruch, da seine Konzentration wesentlich höher ist als von der Sekretionsrate der Schilddrüse her erklärbar wäre. Der Widerspruch löst sich auf, wenn die in vielen Körpergeweben vorhandene **5'-Deiodinaseaktivität** (Thyroxin-5'-Deiodinase) in Betracht gezogen wird. Dieses (besonders in Leber- und Nierenzellen vorkommende) Enzym konvertiert T_4 in T_3 . Es existieren zwei Subtypen des Enzyms mit unterschiedlicher Affinität für T_4 und **Propylthiouracil**. Der Propylthiouracil-insensitive Subtyp (mit sehr hoher Affinität für T_4) ist in der Hypophyse und im Gehirn vertreten, der Propylthiouracil-sensitive in vielen peripheren Organen. Die Konversion von T_4 zu T_3 durch die 5'-Deiodinasen wird auch als **aktivierender** Stoffwechselweg bezeichnet. In 1.2. wurde auf eine weitere enzymatische Aktivität hingewiesen (5-Deiodinase) die T_4 in rT_3 konvertiert. Dieser Stoffwechselweg wird auch als **inaktivierender** bezeichnet (Abb. 9.4). Die Balance zwischen aktivierenden und inaktivierenden Stoffwechselwegen wird von noch unbekanntem Faktoren reguliert und kann pharmakologisch, z.B. durch Glucocorticoide, beeinflusst werden. Diese zusätzliche (d.h. von Hypothalamus und Hypophyse unabhängige) Ebene der Kontrolle ist eine Besonderheit bei den Schilddrüsenhormonen. T_3 ist vorwiegend intrazellulär (Rezeptor-gebunden) verteilt, T_4 vorwiegend extrazellulär an Transportproteine fixiert (Tab. 9.1).

Die freien intrazellulären Konzentrationen der beiden Schilddrüsenhormone sind nicht bekannt. Aufgrund ihrer Hydrophobie können T_3 und T_4 biologische Membranen überqueren. Es kann aber als gesichert gelten, daß (aktive?) Transportsysteme existieren, die z.B. **D-** und **L-**Formen und bestimmte synthetische Analoga (Tab. 9.2) unterscheiden können. Es ist allerdings noch nicht geklärt, ob sich die Transportsysteme auf der Kern- und/oder der Plasmamembran befinden. Die Existenz dieser Systeme (die unterschiedlich aktiv in verschiedenen Organen sind) erklärt u.a. die "selekti-

ve" Wirkung von **D-Thyroxin** bzw. von synthetischen T_3 -Derivaten auf den Cholesterinstoffwechsel.

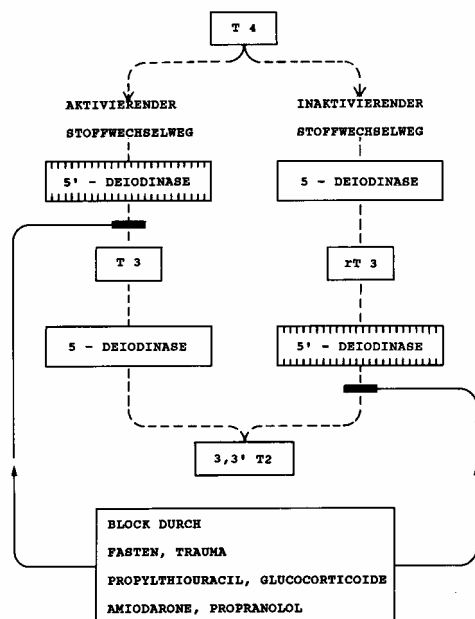


Abb. 9.4 Der aktivierende und der inaktivierende Stoffwechselweg des T_4 . $3,3'$ - T_2 ist das unwirksame $3,3'$ -Diiodothyronin. Pharmakologische Maßnahmen und (patho)physiologische Faktoren, die zur vermehrten Bildung von rT_3 führen, sind aufgeführt.

Tab. 9.1 Pharmakokinetische Parameter der Schilddrüsenhormone.

Die Tabelle gibt eine Übersicht über die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter der Schilddrüsenhormone (70 kg schwerer Erwachsener) und über den Jodidstoffwechsel (Österreich). Das - im Verhältnis zu T_4 - hohe Verteilungsvolumen für T_3 stimmt mit seinem weitgehend intrazellulären Vorkommen ($\approx 65\%$) überein.

Berechnet man aus der Serumkonzentration von T_4 und seiner Clearance die Tagesproduktion (beachte, daß für endogene Substanzen die gleichen Regeln gelten wie für Pharmaka!): $D/T = c \cdot CL$ findet man $90 \mu\text{g}$; berechnet man die Tagesproduktion für T_3 aus seinen Parametern findet man $\approx 32 \mu\text{g}$, obwohl die Schilddrüse nur $16-22 \mu\text{g}$ sezerniert. Die Differenz erklärt sich aus der peripheren Konversion (Aktivierung) von T_4 in T_3 via 5'-Deiodinaseaktivität.

Parameter	T_4	T_3	Jodid
Serumkonzentration (c) (frei und gebunden)	100 nM (8 $\mu\text{g}/\text{dl}$)	2 nM (0.125 $\mu\text{g}/\text{dl}$)	16-80 nM 0.2-1.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Verteilungsvolumen	10 Liter	42 Liter	15 Liter
Gesamtmenge	800 μg	53 μg	30-150 μg
Intrazellulärer Anteil	$\approx 15\%$	$\approx 65\%$	-
Clearance (CL)	1.1 Liter/24 Std (10 %/die)	25 Liter/24 Std ($> 60\%$ /die)	50-100 Liter/24 Std (davon Schilddrüse: etwa 25 %)**
$t_{1/2}$	6-7 Tage	1-2 Tage	ca 5 Stunden
Schilddrüsensekretion (pro die)	80-90 μg	16-22 μg	-
Tagesproduktion (D/T)	80-90 μg	30-40 μg	-
Schilddrüsenanteil*	100 %	$\approx 40\%$	-
Orale Bioverfügbarkeit	60 %***	$> 80\%$	-

* an der Tagesproduktion

** der Clearanceanteil der Schilddrüse hängt von ihrem Funktionszustand ab

*** mittlerer Wert, ist von der Nahrungszufuhr abhängig

Abbau der Schilddrüsenhormone

Ein großer Anteil des T_4 (ca 40 %) wird, wie oben erwähnt, über den aktivierenden Weg zu T_3 , ca 30-40 % zum inaktiven rT_3 konvertiert, der Rest nach Glucuronidierung und Sulfatierung über die Galle ausgeschieden und nach Spaltung der Konjugate in tieferen Darmabschnitten partiell zurückresorbiert. T_4 wird außerdem

(über oxidative Decarboxylierung) zu Tetraiodothyroessigsäure (TETRAC) deaminiert. T_3 (und rT_3) werden rasch zu TRIAC (Triiodothyroessigsäure) bzw. zu den Diiodothyroninen ($3,5$ - T_2 bzw. $3,3$ - T_2) metabolisiert. Nahezu komplette Deiodierung im Gewebe und ein enterohepatischer Kreislauf sorgen für Konservie-

zung des Jodids im Organismus. Der tägliche Verlust über den Darm beträgt nur einige µg.

Signaltransfer und Wirkungen der Schilddrüsenhormone

T₃-Rezeptoren und Signaltransfer

Die Rezeptorproteine sind an die Kern DNA gebunden; je nach Gewebe findet man 100-15.000 Rezeptormoleküle pro Kern. T₃-Rezeptoren zeigen eine für die Klasse der *Ligandenkontrollierten Transkriptionsmodulatoren* typische Domänenstruktur und sind als Dimer an *TRE* (Thyroxin-Responsive Elements) der DNA über sogenannte Zinkfinger fixiert (Abb. 9.5).

In Abwesenheit von T₃ können die Rezeptoren die Transkription nicht beeinflussen. Erst die Bindung von Schilddrüsenhormon führt zu einer Aktivierung des Rezeptorproteins, die sich entweder in verstärkter oder verminderter Transkription bestimmter Gene manifestiert. Die Dissoziationskonstante für T₃ liegt bei ≈ 0.1 nM, die Affinitäten für T₄ und rT₃ sind um den Faktor 10 bzw. > 100 niedriger. Im euthyreoten Zustand sind ca 30 % der Rezeptoren besetzt und > 85 % des gebundenen Schilddrüsenhormons sind T₃. Damit ist T₄ im wesentlichen **Prohormon** und T₃ die **Wirkform**.

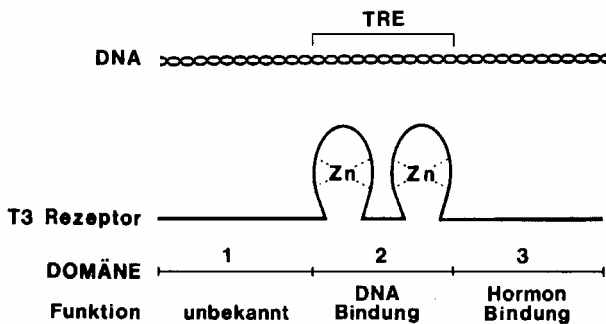


Abb. 9.5 T₃-Rezeptoren-Domänenstruktur und Bindung von DNA.

Die Gene für die Schilddrüsenhormon-Rezeptoren (*c-erb-A*) sind strukturell verwandt mit dem *v-erb-A* Gen. *v-erb-A* (*v* = viral, *erb* = erythroblastosis) ist ein sogenanntes *Proto-Onkogen* bei Vögeln und ist Bestandteil eines inkompletten Leukämie-Retrovirus, welches Sarkome und Erythroblastose *in vivo* bzw. neoplastische Transformation *in vitro* auslöst. Proto-Onkogene sind selbst nicht tumorigen sondern fördern die maligne Transformation zusammen mit anderen Onkogenen. Überraschenderweise ist das *v-erb-A* Genprodukt ein Schilddrüsenhormonrezeptor, der die Fähigkeit verloren hat T₃ zu binden. Nicht verlorengegangen ist hingegen die Fähigkeit an *TRE* zu binden und mit dem normalen Rezeptorprotein auf DNA Ebene zu konkurrieren. Beim *v-erb-A* Genprodukt handelt es sich daher um einen der ersten nachgewiesenen *funktionellen Antagonisten* der Hormonwirkung auf *DNA-Ebene*. Da mindestens zwei *c-erb-A* Gene auf verschiedenen Chromosomen des Menschen lokalisiert wurden, sind Subtypen (α und β Rezeptoren) der Schilddrüsenhormonrezeptoren und zukünftige Subtyp selektive Agonisten sehr wahrscheinlich. Auf eine andere Möglichkeit, Wirkungen der Schilddrüsenhormone selektiv zu gestalten (unter Ausnutzung der Spezifität und Organspezifität von Hormon-Transport-mechanismen) wurde bereits hingewiesen.

T₃-Rezeptoren (*c-erb-A* Proteine) (MW ~53.000) sind mit bestimmten Abschnitten der DNA (*TRE* = thyroxin responsive elements) eng assoziiert. Die Konformation der Rezeptoren in der (hier mit **2** bezeichneten) Domäne wird über Zink stabilisiert; wird das Metall aus dem Rezeptorprotein entfernt, erkennt der Rezeptor die *TRE* nicht mehr. Die DNA-erkennenden Strukturen haben die Bezeichnung "Zinkfinger" erhalten. Die COOH-terminale Domäne (hier mit **3** bezeichnet) bindet T₃.

Wirkungen der Schilddrüsenhormone

Praktisch alle Gewebe (Leber, Gehirn, Adenohypophyse, Herz, Skelettmuskulatur, Darm, Lunge, Niere), einschließlich der Schilddrüse selbst und das Immunsystem, stehen unter Kontrolle der Schilddrüsenhormonrezeptoren. Die Stoffwechselwege für Proteine, Lipide und Kohlenhydrate werden über An- und Abschalten von Enzymen reguliert. Außerdem wird die Kontrolle des Stoffwechsels und anderer zellulärer Aktivitäten durch Hormone und Neurotransmitter verändert; Rezeptordichte und Signaltransferwege werden moduliert. Die enge Vermaschung mit nahezu allen Steuerungsmechanismen (permissive Wirkung der Schilddrüsenhormone) läßt daher kein Organ bzw. Organsystem unbeteiligt. In der **Hypophyse** bewirkt T₃ eine erhöhte Transkription von Wachstumshormon, schaltet aber die TSH-Synthese auf der Ebene der β -Kette ab. In der **Leber** wird die Fettsäuresynthese aktiviert, die Cholesterinclearance hingegen durch Beschleunigung des Abbaus via Induktion katabolischer Enzyme (Gallensäurebildung) und durch Vermehrung der LDL-Rezeptoren gefördert. Hieraus resultierte die Anwendung von D-Thyroxin bei Hypercholesterinämie. Der Fettstoffwechsel in der **Leber** und im **Fettgewebe** unterliegt der Kontrolle eines Proteins (S14-Protein) dessen Expression in gewebsspezifischer Weise von T₃ gesteuert wird. Das S14 Protein soll maßgeblich an der Kontrolle der **Thermogenese** (Wärmebildung durch Verbrauch von ATP in sog. futile cycles) beteiligt sein. Im **Herzmuskel** bewirken die Schilddrüsenhormone das Umschalten der schweren Myosinkettensynthese vom Beta-Typ auf den Alpha-Typ. Dieser Austausch führt zu einer vermehrten Ca²⁺-ATPase Aktivität, vermehrtem O₂ Verbrauch und zu **positiver Inotropie**. Es wird geschätzt, daß etwa ein Drittel der Sauerstoffverbrauchs Zunahme bei Hyperthyreose von der geänderten Kontraktionsmaschinerie des Herzmuskels herrührt; ein weiteres Drittel soll von der geänderten Lipogenese/Lipolyse (via S 14 Protein) herrühren, während über die zellulären Grundlagen des Anteils, der nicht über die o.g. Mechanismen erklärbar ist, immer noch gerätselt wird. Bedingt durch diese vielfältigen Stoffwechsellumstellungen erhöhen die Schilddrüsenhormone den **Grundumsatz** und die **Wärmeproduktion**, führen zu einer Zunahme des **Herzminutenvolumens** (vermehrte Inotropie und Tachykardie), zu einer Beschleunigung der **Darmpassage** (verbunden mit beschleunigter Resorption von Kohlenhydraten und Arz-

neimitteln), zu **Muskelstörungen** (Myopathien) und im **Zentralnervensystem** zu Übererregbarkeit bis hin zum Koma. Die Verstellung des Sollwertes ("set-point") nach oben beinhaltet auch eine erhöhte Sensitivität von z.B. Katecholamin- und Insulinrezeptoren, die sich in Herzrhythmusstörungen und einer Tendenz zur Hypoglykämie manifestiert. Das Vollbild erhöhter Zufuhr oder Sekretion von Schilddrüsenhormon wird als **Hyperthyreose** bezeichnet. Beim Mangel der Schilddrüsenhormone wird der Sollwert aller Stoffwechsel-

vorgänge nach unten verstellt. Beim Embryo kommt es u.a. zur irreversiblen Gehirnentwicklungsstörung (inklusive Taubstummheit), beim Heranwachsenden zu Wachstumsverzögerung und verzögertem Epiphysenschluß. Beim Erwachsenen kommt es zur **Hypothyreose**, die durch Umkehrung der oben skizzierten Veränderungen bei Hyperthyreose charakterisiert ist. Hyperthyreose und Hypothyreose verändern die Pharmakokinetik der Schilddrüsenhormone und vieler Pharmaka.

Tab. 9.3 Schilddrüsenhormone und Protireline

Substanz	Handelsname	Darreichungsform
□ Levothyroxin-Na (T ₄)	<i>Euthyrox</i> <i>Thyrex</i> <i>L-Thyroxin (Henning)</i>	Tabletten zu 0.075 mg Tabletten 0.1 mg 0.16 mg Tabletten zu 0.05; 0.1 mg und 0.15 mg
Liothyronin-Na (T ₃)	<i>Trijodthyronin</i>	Tabletten zu 0.025 mg
Levothyroxin-Na (T ₄ und	<i>Combithyrex forte</i>	Tabletten zu 0.1 mg T ₄ + 0.025 mg T ₃
Liothyronin-Na (T ₃)	<i>Combithyrex mite</i> <i>Novothyral</i>	Tabletten zu 0.05 mg T ₄ + 0.0125 mg T ₃ Tabletten zu 0.1 mg T ₄ + 0.02 mg T ₃
Protirelin (TRH)	<i>Antepan</i> <i>Relifact</i> <i>Thyroliberin</i>	Ampullen zu 0.2 und 0.4 mg Nasenspray zu 1 mg/Hub Ampullen zu 0.2 und 0.4 mg Nasenspray zu 1 mg/Hub Tabletten zu 40 mg Ampulle zu 0.2 mg

Indikationen für Schilddrüsenhormone

T₄ (Tab. 9.3) wird zur **Substitution** bei Hypothyreose, zur Behandlung der **euthyreoten** Struma und als **Beigleittherapie** bei Thyreostatika in einer Dosis von $\approx 1.8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$ und Tag verwendet. Bei einer von der Nahrungszufuhr abhängigen Bioverfügbarkeit (ca 70 % nüchtern, 50 % nach Mahlzeit) entspricht dies ungefähr der normalen Tagessekretion von T₄ + T₃. Die klinischen Wirkungen bei Hypothyreose sind bei täglicher Gabe dieser Dosis erst nach Wochen voll ausgeprägt. Wirkungen von T₃, welches peroral > 80 % verfügbar ist, sind hingegen bereits nach wenigen Stunden zu beobachten und häufig schon nach 2-3 Tagen maximal. Dieser rasche Wirkungseintritt kann bei einem lebensbedrohlichen Myxödem (hypothyreote Krise) von Vorteil sein. Für T₃ ist von Nachteil, daß bei schlechter Compliance kaum ein Reservoir (Puffer- bzw. Reservefunktion des T₄) existiert. Das rasche Anfluten von T₃ kann auch bei gleichzeitig vorliegenden anderen Erkrankungen (z.B. koronare Herzerkrankung) zu unerwünschten Wirkungen führen.

Kontraindikationen

Angina pectoris, tachykarde Herzrhythmusstörungen und akuter Myokardinfarkt gelten als relative Kontraindikationen.

Kontrolle der Schilddrüsenhormonsekretion und -konversion

Bei der physiologischen Kontrolle der Sekretion von T₄ und T₃ werden verschiedene Ebenen (Abb. 9.6) unterschieden: **1.** eine corticale Ebene (aufgrund von Tierversuchen postuliert), **2.** die hypothalamische Ebene, **3.** die hypophysäre Ebene, wobei TRH die Sollwerteneinstellung der TSH Sekretion bestimmt aber T₄ durch negativen Feedback (ausschließlich auf die TSH - nicht auf die TRH Sekretion) **immer** den dominierenden Einfluß hat und als **4.** Ebene die Schilddrüse (auch mit autoregulatorischen Mechanismen, z.B. bei Jodmangel). Neben diesen, auch bei anderen Hormonen existierenden Regulationsebenen, gibt es eine weitere, **5.** Kontrollebene (periphere Konversion). Deren Kontrollfaktoren (Glucocorticoide?) sind nicht näher bekannt: Bei schweren Allgemeinerkrankungen oder Unterernährung kommt es rasch zur Inhibition der 5'-Deiodinase vom peripheren Typ: Die rT₃ Spiegel steigen an, die des T₃ fallen ab. Bei hyperkalorischer Er-

nahrung hingegen wird die periphere 5'-Deiodinase stimuliert und das Verhältnis von rT_3 zu T_3 verschiebt sich zugunsten des T_3 (Abb. 9.4). Inwieweit einzelne Organsysteme ihre T_3 Synthese unterschiedlich steuern (die Messung der Plasmaspiegel erfasst nur die Summe des im EZR zirkulierenden rT_3 und T_3) ist unbekannt.

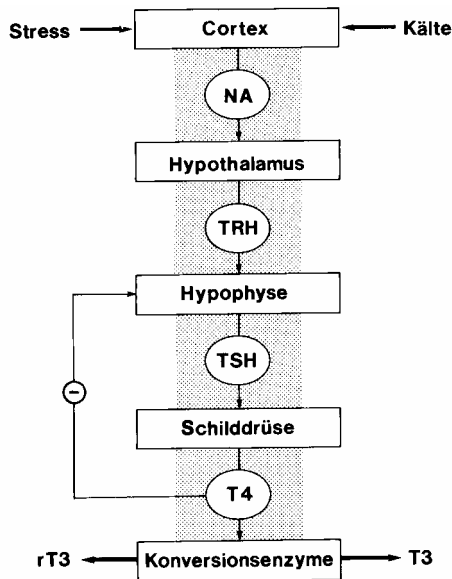


Abb. 9.6 Kontrolle der Schilddrüsenhormonsekretion bzw. Konversion. Neben einer (postulierten) corticalen Ebene (noradrenerge Bahnen, NA = Noradrenalin) existieren noch 4 weitere Ebenen. Die negative Feedbackschleife via T_4 führt nur zur Hypophysenebene.

Thyrotropin-Releasing-Hormon (Protirelin, TRH)

TRH wird (aus einem Preprohormon, welches pro Mol 5 Mole TRH enthält) im Hypothalamus gebildet und gelangt über das hypothalamisch-hypophysäre Pfortadersystem zu den TSH produzierenden Zellen. TRH ist das kleinste Peptidhormon (Pyro-Glu-His-Pro-NH₂). Es entsteht aus einem Tetrapeptid (Prohormon) nach Zyklisierung der NH₂-terminalen Glutaminsäure und der Amidierung der COOH Gruppe von Prolin unter Verlust der 4. Aminosäure (Gly). Der Pyroglutamyl-NH₂-Terminus und Prolinamid verleihen TRH - im Vergleich zu anderen Peptidhormonen - relative Stabilität gegenüber Säure und den Proteasen des Gastrointestinaltraktes. Es könnte deswegen auch oral gegeben werden. Die hierzu notwendigen Dosen sind (wegen schlechter Resorption) > 10-mal höher als für die i.v. Applikation (z.B. 5 mg versus 0.5 mg). Üblich ist die endonasale Applikation (1 mg pro Sprühstoß). Zirkulierendes TRH ($t_{1/2} = 5$ min) im Plasma entstammt nicht dem ZNS sondern peripheren Quellen (Gastrointestinaltrakt, Pankreas), in denen eine mögliche Funktion als Neurotransmitter diskutiert wird. Besser aufgeklärt sind Wirkungen von TRH im ZNS außerhalb der Hypophyse (Thermoregulation, Kontrolle von Blutdruck und Herzleistung, Verhalten). Thyrotrope Zellen der Hypophyse besitzen TRH-Rezeptoren, die nach Bindung vom TRH die Bildung von IP-3 einleiten und (über Erhöhung des intrazellulären Calciums) die Glykosilierung der TSH Ketten und die Sekretion von TSH stimulieren. Die Sekretion von TRH wird **nicht** von den Schilddrüsenhormonen T_4 und T_3 beeinflusst. TRH stimuliert die TSH Sekretion (i.v. Gabe von 0.5 mg) nach 15-30 min maximal, die

TSH Spiegel bleiben für ca. 2 Stunden erhöht. TRH kann die Sekretion nicht stimulieren, wenn die Synthese der β -Ketten des TSH durch erhöhte Schilddrüsenhormonspiegel (s.u.) unterdrückt ist. Dies ist Grundlage des TRH Testes bei Verdacht auf Hyperthyreose (kein Anstieg von TSH) bzw. bei subklinischer Hypothyreose (exzessiver Anstieg von TSH).

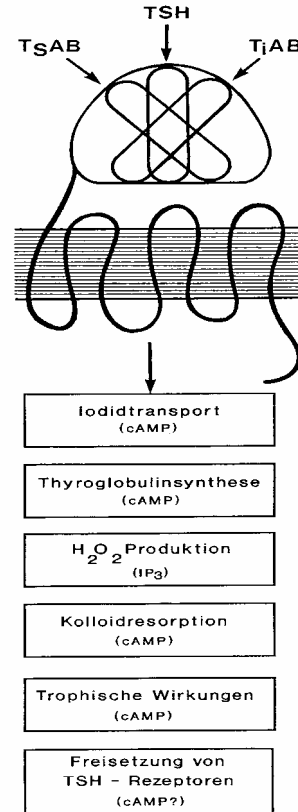


Abb. 9.7 TSH-Rezeptor

Der TSH Rezeptor gehört zur Familie der 7-Helix Rezeptoren, unterscheidet sich aber z.B. von den β -Adrenozeptoren durch eine sehr große extrazelluläre Domäne. Mit Hilfe molekularbiologischer Methoden (Chimäre Rezeptoren (TSH/LH) aus *wild*-Typ TSH- und LH-Rezeptoren, die stabil in der Zellkultur exprimiert werden) gelingt eine Zuordnung der Regionen die TSH, TsAb bzw. TiAb (TSH-Rezeptor inhibierende Autoimmunantikörper) binden. Die wichtigsten zellulären Wirkungen nach TSH Rezeptoraktivierung (und der beteiligte intrazelluläre Botenstoff) sind aufgeführt. Die Freisetzung von TSH Rezeptoren ist bislang nur experimentell gesichert, spielt aber für heutige Vorstellungen der immunogenen Hypothyreose eine wichtige Rolle.

Nach einer Vorlage aus: Nagayama et al. (1991) *J.Clin.Invest.* **88**, 336-340.

Thyrotropin (TSH)

TSH (Molekulargewicht des glykosilierten α , β Dimers: 30.000) wird in den basophilen thyrotrophen Zellen der Hypophyse gebildet; dabei existiert ein relativ großer Pool von α -Ketten während der β -Ketten Pool engmaschig von den Schilddrüsenhormonen kontrolliert wird. Die sehr wirksame 5'-Deiodinase der Hypophyse konvertiert T_4 in T_3 , welches über einen Subtyp der T_3 -Rezeptoren die TSH β -Kettensynthese und die TRH-Rezeptordichte negativ kontrolliert. Die Anlieferung von T_3 über diese 5'-Deiodinase ist - vereinfacht ausge-

drückt - wirksamer und bedeutender als Regulator der TSH Sekretion als das zirkulierende T_3 . Kleine Änderungen (15-20 %) der T_4 Sekretion der Schilddrüse äußern sich daher in 50-100 %igen Änderungen der TSH Sekretion. **Thyrotropin** wird zur Differentialdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen im Plasma bestimmt (z.B. beim TRH Test). Die Bestimmung des TSH beim Neugeborenen ist in vielen Ländern gesetzlich vorgeschrieben, um kongenitale Schilddrüsenerkrankungen (meistens Anlageanomalien, Häufigkeit in Österreich ca 1:10000) festzustellen.

TSH-Rezeptoren

TSH-Rezeptoren der Thyrozyten gehören zur Klasse der 7-Helixrezeptoren und zeigen in der Struktur Ähnlichkeiten mit anderen Glykoprotein-Hormonrezeptoren (für LH und FSH) über eine relativ große extrazelluläre Domäne (Abb. 7). Autoantikörper vom IgG Typ, wie sie bei der Hyperthyreose vom Basedow Typ auftreten, binden benachbart zum TSH und können den Rezeptor aktivieren. Seltener sind Antikörper vom blockierenden Typ (TiAb), wie sie bei der *Hashimoto Thyreoiditis* auftreten können. Die Aktivierung des TSH Rezeptors führt zu einer Stimulation aller Prozesse, die zur Synthese von T_4 und T_3 führen (Jodidtransport, Thyroglobulinsynthese, Iodothyroninbildung, H_2O_2 Produktion) und die Endocytose von Kolloid sowie die Proteolyse des jodierten Thyroglobulins einleiten. Endocytose (und damit Freisetzung von T_4 und T_3) werden sehr schnell (innerhalb von Minuten) aktiviert; die maximale Stimulation des Jodidtransportes benötigt bis zu 24 Stunden. Bei **permanenter** Aktivierung des TSH-Rezeptors kommt es zur **Hyperplasie** und **Hypertrophie** der Schilddrüse. Das Wachstumspotential der Schilddrüse wird am Beispiel endemischer Strumen verdeutlicht, die bis zu 5 kg (!) schwer sein können.

Pathophysiologie und Klinik

Schilddrüsenfunktionsänderungen

Euthyreote Struma

Neben dem endemischen (Jodmangel-) Kropf gibt es häufig sporadisch vorkommende Vergrößerungen der Schilddrüse, deren Ätiologie nicht geklärt ist; als Ursachen werden u.a. Wachstumstimulierende Autoantikörper (TGI, thyroid growth stimulating immunoglobulin) oder autonome Areale angenommen. Unter der (nicht belegten) Vorstellung, daß die TSH Suppression über exogene Zufuhr von T_4 zur Verkleinerung der Struma bzw. zur Bremsung des Wachstums führt, wurde seit langem empirisch Schilddrüsenhormon bei der euthyreoten Struma gegeben. Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie sind in Abb. 8 gezeigt. Die Wirkung von T_4 (Verkleinerung des Schilddrüsenvolumens) ist zweifelsfrei belegt, die Hypothese, daß eine TSH Suppression ausschlaggebend ist, konnte aber nicht bestätigt werden. Die Therapie versagt bei ca

40 % der Patienten (Non-responder). Bei den Respondern muß die Therapie überwacht werden.

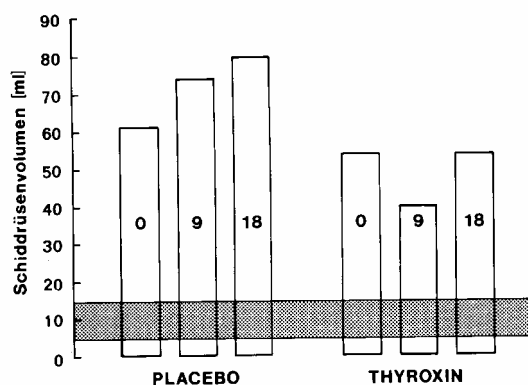


Abb. 9.8 Wirkungen von T_4 bei der sporadischen, euthyreoten Struma. Die Prävalenz der sporadisch auftretenden (nicht-toxischen) Struma ist ca 4 %. Die Ätiologie ist nicht geklärt, die Patienten sind euthyreot. Der Normalbereich der Schilddrüsenvolumina von Erwachsenen ist durch die Schraffur angedeutet. In dieser Placebo-kontrollierten Studie wurde 9 Monate lang entweder T_4 ($2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht/Tag) oder Placebo gegeben und das Schilddrüsenvolumen gemessen. Nach weiteren 9 Monaten ohne Therapie (Auslassversuch für Placebo und Thyroxin Gruppe) wurde die Messung wiederholt (Mittelwerte für die Placebo bzw. T_4 Gruppe). 0 = vor Beginn der Studie, 9 = 9 Monate nach Beginn, 18 = 18 Monate nach Beginn der Studie. Aus: Berghout et al. (1990) *Lancet* 336, 193-197.

Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose)

Hypothyreose kann klinisch und biochemisch als Resultat mangelnder Bildung oder - sehr viel seltener - mangelnder Wirkung der Schilddrüsenhormone angesehen werden. Ist das Volumen funktionstüchtigen Schilddrüsenorgans vermindert (Radiojodtherapie, Strumektomie, kongenitale Anlagefehler der Schilddrüse, Zerstörung von Schilddrüsenorgans durch Autoimmunerkrankungen (*Hashimoto Thyreoiditis*)), steht das verbliebene Gewebe unter **maximaler Stimulation** durch TSH. Bei nicht sehr ausgeprägtem Jodmangel vergrößert sich die Schilddrüse und kann eine gerade noch ausreichende Versorgung mit T_4 und T_3 aufrechterhalten. Neben TSH spielen dabei autoregulatorische Vorgänge in der Schilddrüse eine kompensatorische Rolle (Iodidtransportaktivierung, Verschiebung des Verhältnisses von T_4 zugunsten von T_3 im jodierten Thyroglobulin). Erst bei ausgeprägtem schweren Jodmangel kommt es zur klinisch manifesten Hypothyreose. Neben Hypophysentumoren (TSH Sekretion fällt aus) und sehr seltenen TSH-Rezeptoranomalien gibt es noch kongenitale Defekte im Jodidtransportsystem und im Synthesemechanismus. Diese werden, ebenso wie die Schilddrüsenaplasie, durch die Bestimmung des TSH Spiegels beim Neugeborenen erfaßt. Außer den Thyreostatika gibt es noch andere Medikamente, die eine (reversible) Blockade der Schilddrüsenhormonbildung bzw. Sekretion als **unerwünschte Wirkung** auslösen können. Zu den wichtigsten zählen **Natriumnitroprussid**, **Lithium** und **Amiodarone**.

Die klinische Symptomatik der ausgeprägten Hypothyreose läßt sich mit dem Schlagwort: "Verlangsamung aller Lebensvorgänge" (auf den Ebenen: gastrointestinal, kardiovaskulär, neuromuskulär) gut umschreiben. Weniger ausgeprägte Hypothyreosen (auch als unerwünschte Wirkung von Lithium oder Natriumnitroprusid) werden häufig nicht erkannt. Nicht ganz zu Unrecht wird daher die Hypothyreose als der "große Imitator" bezeichnet; chronische Müdigkeit, ständiges Frieren, Gewichtszunahme, Obstipation sollten (insbesondere bei Frauen) den Verdacht auf eine Hypothyreose lenken. Bei subklinischer Hypothyreose sind die T_4 und T_3 Spiegel noch im Normbereich, lediglich TSH ist erhöht und der TRH Test zeigt einen exzessiven TSH Anstieg ("TRH Test positiv"). Charakteristisch für die ausgeprägte Hypothyreose ist die Vermehrung von Glycosaminoglykanen (vorwiegend Hyaluronsäure) im Interstitium (als Resultat vermehrter Synthese). Diese Veränderungen, die dem Patienten ein teigiges Integument verleihen, führten zur Bezeichnung (generalisiertes) *Myxödem*.

Hashimoto Thyreoiditis (Immunogene Hypothyreose)

Als Hashimoto Thyreoiditis (chronisch lymphozytäre Thyreoiditis) wird eine Hypothyreose bezeichnet, die durch Autoantikörper gegen Schilddrüsenperoxidase und lymphozytäre sowie Plasmazellinfiltration der Schilddrüse charakterisiert ist. Es handelt sich wahrscheinlich um ein komplexes durch zelluläre und humorale Immunität vermitteltes Geschehen. Bei einem Teil der Patienten lassen sich auch TiAb (Antikörper, die die TSH-Aktivierung des Rezeptors verhindern) nachweisen. Betroffen sind vorwiegend Frauen im mittleren Lebensalter. Die Behandlung erfolgt durch Substitution mit T_4 .

Hyperthyreose

Symptome der Hyperthyreose können auftreten bei Überproduktion von T_4 und T_3 (Morbus Basedow, toxisches Adenom, toxischer, multinodulärer Kropf), vermehrter (aber transienter) Freisetzung im Rahmen von Entzündungen bzw. nach Bestrahlung oder vermehrter akzidenteller Zufuhr (z.B. bei der verbotenen Verarbeitung von Schilddrüsenorgane in Lebensmitteln) oder iatrogen (> 0.3 mg T_4 /die bzw. > 0.075 mg T_3 /die). Sehr seltene Ursachen sind z.B. TSH-sezernierende Hypophysentumoren. Mehr ins Gewicht (von der Zahl der Fälle her) fallen hingegen iatrogene, **jodinduzierte Hyperthyreosen**. Diese betreffen meistens ältere Patienten bei denen Häufigkeit und Aktivität autonomer Areale der Schilddrüse vermehrt sind und deren TSH Sekretion unterdrückt ist. Die Spiegel von T_4 und T_3 sind normal oder an der oberen Grenze der Norm. Diese Hyperthyreosen in "Wartstellung" werden als *subklinische Hyperthyreose* bezeichnet. Mit zunehmendem Alter nimmt auch die Wahrscheinlichkeit einer Exposition durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel, Desinfizienzen oder jodhaltige Medikamente zu. Diese iatrogenen Hyperthyreosen können mit lebensbedrohlicher Symptomatik (als thyreotoxische Kri-

se) einhergehen. Neben Röntgenkontrastmitteln (z.B. **Ioxaglinsäure, Iopoclat, Ioglicinsäure**), **Desinfizienzen** (Polyvidon, Jod u.a.), **mukolytischen Expektorantien** (Kalium jodatum) kommt Jod u.a. auch im Antiarrhythmikum Amiodarone vor. Bei vital notwendiger Röntgenkontrastmitteluntersuchung und Verdacht auf autonome Regionen der Schilddrüse kann Perchlorat als Aufnahmeblocker zur Anwendung kommen.

Morbus Basedow (immunogene Hyperthyreose)

Dieses Krankheitsbild zeigt einen Häufigkeitsgipfel in der 3.-4. Lebensdekade (Frauen: Männer \approx 5-8:1) und kann sich multisystemisch manifestieren (Schilddrüse, Auge, Haut). Die Disposition für diese Autoimmunerkrankung ist genetisch determiniert. Charakteristisch sind IgG Antikörper (TsAb = thyroid-stimulating-antibodies), die gegen eine extrazelluläre Domäne des TSH-Rezeptors gerichtet sind und den Rezeptor in eine G-Protein aktivierende Konformation zwingen, die der nach TSH Bindung gleichkommt (Abb.7). Eine Begründung für die regional sehr unterschiedlichen spontanen Remissionsraten (zwischen 20-80 %) fehlt bis heute. Auslösende Faktoren für die (üblicherweise rasche) Erstmanifestation sind ebenfalls nicht bekannt. Manifestationen am Auge (Antikörper gegen retroorbitales Gewebe?) und als lokales peritibiales Myxödem (Ursache unbekannt) können (aber brauchen nicht) den Morbus Basedow begleiten. Sie sind dann allerdings charakteristisch für die **immunogene** Hyperthyreose. T_4 ist in 90 % aller Fälle, T_3 in allen Fällen erhöht. Die TSH Spiegel liegen unterhalb der Nachweisgrenze und der TRH Test bleibt negativ. Wegen der überragenden Bedeutung hereditärer Faktoren kann keine therapeutische Maßnahme ursächlich diese Autoimmunerkrankung beeinflussen. (Partielle) Entfernung der Schilddrüse oder Zerstörung des Schilddrüsenorgane mit ^{131}I führen zu einer symptomatischen (sehr häufig lebenslangen) Besserung. Das gleiche gilt (mit allerdings sehr viel höheren Rezidivraten) auch für die Pharmakotherapie mit Thyreostatika. Erstaunlicherweise führt die Reduktion oder Ausschaltung der (TsAb-stimulierten) T_4 und T_3 Produktion durch Operation, Radioiodtherapie oder Thyreostatika zur Verminderung der TsAb Titer. Dieser Effekt ist spezifisch und betrifft nur die TsAb - nicht hingegen andere Autoantikörper. Der Verdacht liegt daher nahe, daß die TsAb Produktion im Sinne eines **positiven** Feedbacks unterhalten wird. Dabei kämen prinzipiell T_4 und/oder die TsAb selbst als treibende Faktoren in Frage. TSH kann, da dessen Sekretion unterdrückt ist, während der aktiven Erkrankung keine Rolle spielen - scheint jedoch für das Bestehenbleiben einer Remission bzw. für das Wiederauftreten der Symptomatik von Bedeutung sein. Diese Überlegungen sind in die Abb. 9.13 eingeflossen.

Toxisches Adenom

Dieses Krankheitsbild ist durch Proliferation autonomer Areale (gutartige Tumoren) ausgelöst (erstes Symptom ist häufig ein tachykardes Vorhofflimmern) und damit eine Sonderform der euthyreoten Knotenstruma. Bei dieser sind autonome Areale mit stillgelegten (via TSH-Suppression) Follikeln bunt gemischt; in Summe wird aber für lange Zeit nur soviel T_4 sezerniert, daß eine euthyreote Stoffwechsellaage vorherrscht. Die Knotenstruma zeigt eine langsame (über Jahrzehnte) Proliferationstendenz. Eine Follikelpopulation, die sich besonders wild in eigenständiger Synthese gebildet,

kann in der Knotenstruma z.B. durch Jodexposition aber auch spontan entstehen. Charakteristisch ist im ^{123}I - bzw. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Scintigramm die "kalte" (nicht speichernde) Umgebung und der "heiße" (begierig Jodid aufnehmende) Knoten. Diese selektive Anreicherung von Jodid im heißen Knoten macht man sich bei der Radiojodtherapie zunutze.

Pharmakotherapie bei Schilddrüsenüberfunktion

Thyreostatika

Jodidtransportinhibitoren (Inorganische Transportinhibitoren)

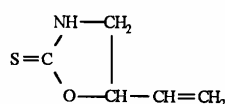
Perchlorat (als Kalium oder Natriumsalz) wirkt als Blocker des Jodidtransportes und wird heute nur noch in Ausnahmefällen (Unverträglichkeit der Thionamide) bei Hyperthyreose, prophylaktisch zur Vermeidung einer Jod-induzierten Hyperthyreose bei autonomen Schilddrüsenarealen und zwingend notwendiger Röntgenkontrastmitteluntersuchung sowie in der Schilddrüsendiagnostik (Perchlorat-Entleerungstest) eingesetzt. Die Tagesdosen betragen 0.8 - bis maximal 1.0 Gramm, verteilt auf 3 Dosen (Plasmahalbwertszeit ca 3-5 Std.). Die Wirkung ist abhängig von der Jodzufuhr (kompetitiver Antagonismus). Perchlorat kann in den o.g. Dosen nephrotoxisch wirken und irreversible Knochenmarkschäden (aplastische Anämien) auslösen. Auf **Thiocyanat** wurde (unter Jodzufuhr und Jodidtransport) hingewiesen. Es findet keine Verwendung als Thyreostatikum.

Thionamide (Organische Thyreostatika)

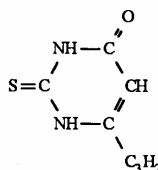
Die Einführung der Thionamide geht auf Zufallsentdeckungen in den 30- und 40er Jahren dieses Jahrhunderts zurück: Bei der Austestung des Sulfonamids Sulfaguanidin und des Bitterstoffes Phenylthioharnstoff an Ratten wurden Veränderungen der Schilddrüsenmorphologie und -größe als Zeichen einer Stimulation durch TSH, kombiniert mit der Symptomatik einer Hypothyreose beobachtet. Analoge Befunde bei Kaninchen nach Verfütterung von Kohl führten zur Isolation des aktiven Prinzips **Goitrin** (engl.: goiter = Struma) und zum Auffinden der Thionamid- Grundstruktur als aktives Wirkprinzip (Abb. 9.9).

Tab. 9.4 Thyreostatika

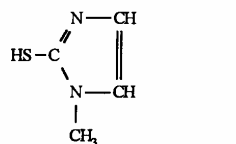
Substanz	Handelsname	Darreichungsform
Thiamazol	<i>Favistan</i>	Tabletten zu 20 mg, Ampullen zu 40 mg
Carbimazol	<i>Neo-Mercazole</i>	Tabletten zu 5 mg
Propylthiouracil	<i>Prothiucil</i>	Tabletten zu 20 mg
Methylthiouracil	in Österreich nicht erhältlich	
Perchlorat	<i>Irenat</i>	Tropfen zu 20 mg/ggt



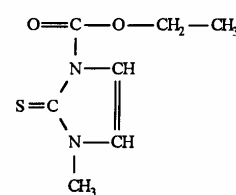
Goitrin



Propylthiouracil



Methimazol



(Esterase)

Carbimazol

Abb. 9.9 Strukturen der Thionamide und eines in bestimmten Pflanzen (Genus: *Brassica*, Kohl, Senf) vorkommendes, Kropferzeugendes Agens (Goitrin; entsteht aus der Vorstufe Progoitrin).

Wirkungsmechanismus

Thionamide besitzen einen dualen Wirkungsmechanismus. Welcher Modus überwiegt, wird entscheidend von der Jodidkonzentration im Thyrozyten bestimmt: In Gegenwart von H_2O_2 und **niedrigen** Jodidkonzentrationen liegt die Peroxidase vorwiegend in der TPO^*ox Form vor. Thionamide werden von TPO^*ox anstelle von I^- oxidiert. Die Oxidationsprodukte inaktivieren das Enzym **irreversibel**. Ist hingegen die **Jodidkonzentration** im Thyrozyten **hoch**, liegt die Peroxidase vorwiegend in der TPO^*Ioxid Form vor. TPO^*Ioxid oxidiert und jodiert die Thionamide, allerdings ist die TPO^*Ioxid Form vor der irreversiblen Inaktivierung geschützt. Iodid wird von den jodierten Thionamiden wieder freigesetzt und kreist nutzlos zwischen dem Zytoplasmapool und den Thionamiden. Der betrogene Partner ist das Thyroglobulin. Die resultierende Verminderung der Bildung von DIT , MIT , T_3 und T_4 entspricht einem **reversiblen** TPO-Hemm-Mechanismus. Bei relativem Jodmangel ist naturgemäß die Hemmwirkung ausgeprägter und länger anhaltend als bei Jodid-überschuß. Neben der Neubildung von MIT und DIT unterbleibt auch die Fertigstellung von T_4 und T_3 auf dem Thyroglobulin (Kopplungsreaktion). Der Abbau von bereits fertiggestellten Thyroglobulin läuft jedoch ungehindert weiter bis das gesamte Speicherkolloid vollständig verbraucht ist. Daher kann eine klinische Wirkung der Thionamide erst dann eintreten, wenn die (freien) Konzentrationen von T_4 und T_3 auf Normalwerte zurückgegangen sind (*Latenz des Wirkungseintrittes*). Die Latenzzeit hängt damit **1.** von der jeweiligen Ausgangslage (Größe des Pools von T_3 und T_4 und somit auch von der Größe der Schilddrüse), **2.** der individuellen Jodzufuhr und **3.** der Dosis des Thionamids ab. Bei **normaler** Jodzufuhr liegt die Tagesdosis von z.B. Methimazol zur kompletten Blockade der Thyroperoxi-

dase bei 25 mg/die. Folge einer kompletten Blockade ist regelmäßig eine TSH-Sekretionsstimulation.

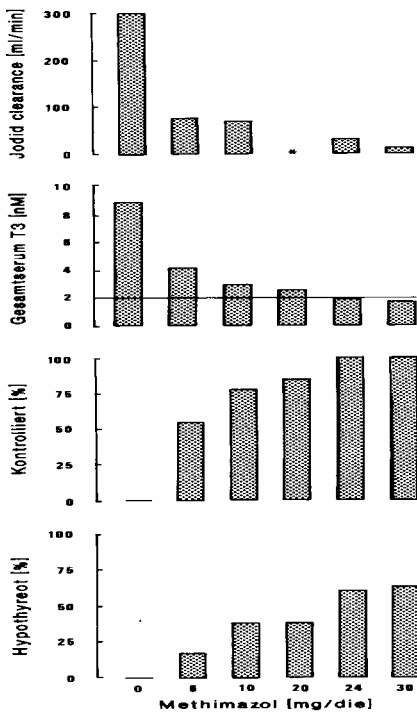


Abb. 9.10 Dosisabhängige Wirkungen des Thionamids Methimazol bei Hyperthyreose. Hyperthyreote Patienten wurden in Gruppen eingeteilt und diese für 12 Wochen mit unterschiedlichen Dosen behandelt. Alle wurden vor Therapie und nach 12 Wochen evaluiert (0 mg Methimazol = Werte aller Patienten vor Beginn der Behandlung). Die Graphik zeigt die Mittelwerte für die Jodidclearance, die T₃ Serum-Spiegel und den Prozentsatz der Patienten, die klinisch frei von Hyperthyreosezeichen waren (% kontrolliert) bzw. schon Hypothyreose Symptome aufwiesen. Beachte, daß für dieses Patientenkollektiv bereits die kleinste Tagesdosis (5 mg) in > 50 % der Patienten zur Symptombefreiung der Hyperthyreose, aber bereits bei 17 % zu klinischen Zeichen der Hypothyreose führt. Der Normalwert von T₃ ist durch die Linie gekennzeichnet; die Obergrenze der normalen Jodidclearance der **Schilddrüse liegt bei 50 ml · min⁻¹** (Vergleiche mit Tab. 9.1). * = die Jodidclearance für die Gruppe mit der Tagesdosis von 20 mg wurde nicht bestimmt. Vereinfacht aus: Cruden et al. *Acta Endocrinologica* 110, 499-504 (1985).

Mercaptoimidazole (Carbimazol, Thiamazol)

Carbimazol ist eine *Pro-Drug* und wird schon während der Resorption vollständig durch Esterasen in Methimazol (Abb. 9.9) umgewandelt. Auf Gewichtsbasis entsprechen daher 10 mg Carbimazol ca 6-7 mg Methimazol.

Methimazol ist - verglichen mit anderen Thionamiden - das am besten untersuchte Thyreostatikum. Seine biologische Halbwertszeit ist wesentlich länger (bis zu 40 Std.) als die Plasmahalbwertszeit (ca 2-6 h). Dieses Phänomen hat zwei Ursachen: Einerseits wird Methimazol (aktiver Transport) beim Menschen in den Thyrozyten angereichert. Andererseits kann (abhängig von der Jodzufuhr) die Wirkung auf einer irreversiblen Blockade der Thyroperoxidase beruhen, die erst durch Neusynthese des Enzyms wettgemacht werden kann. Methimazol wird kaum an Plasmaeweiß gebunden und tritt sowohl in den fetalen Kreislauf als auch in die Muttermilch über. Hoher Plazentatransfer und Muttermilchgängigkeit

verbieten die Anwendung von Methimazol bzw. Carbimazol in der Schwangerschaft und der Stillzeit.

Unerwünschte Wirkungen

Dosisabhängige (erklärbare) unerwünschte Wirkungen bestehen in einer Hypothyreose-entwicklung mit begleitender Vergrößerung der Schilddrüse (Abb. 9.10). Interessanterweise sind Hautallergien (ca 6 % aller behandelten Patienten) ebenso wie Gelenkschmerzen und Leberschäden (jeweils ca 1 % aller behandelten Patienten) ebenfalls dosisabhängig. Diese unerwünschten Wirkungen verschwinden (für etwa die Hälfte aller betroffenen Patienten) nach Dosisreduktion. Ein Wechsel von Carbimazol auf Methimazol (und umgekehrt) erscheint allerdings sinnlos. Die gefährlichste unerwünschte Wirkung ist eine Agranulocytose, die innerhalb der ersten 1-2 Monate der Therapie auftreten kann und deren Häufigkeit ebenfalls mit der Höhe der Tagesdosis korreliert (ca 0.14 % aller Patienten bei Tagesdosen > 25 mg). Leukopenien, die **keine** Vorboten einer Agranulocytose darstellen, werden bei 0.4 % beobachtet. Alle hier genannten Prozentzahlen schließen auch Patienten mit ein, die noch mit den (bis Anfang der 80er Jahre üblichen) viel zu hohen Dosen von Methimazol (bis zu 100 mg/die) bzw. Carbimazol behandelt wurden. Unsinnig erscheinen heute frühere Dosierungsempfehlungen für Methimazol, die **höher** lagen als für Carbimazol: Die verordneten mittleren Dosen für Carbimazol betragen 17 mg/die und für Methimazol 25 mg/die(!). Heute übliche Erhaltungsdosen liegen zwischen 2.5 mg Methimazol/alle zwei Tage bis zu 10 mg/Tag.

Thiouracile (Propylthiouracil, Methylthiouracil)

Auf Gewichtsbasis bezogen sind die Thiouracile 10-100 mal weniger wirksam als die Mercaptoimidazole. **Propylthiouracil** unterscheidet sich in mehreren Aspekten vom Methimazol. Seine Plasmahalbwertszeit (1-1,5 Std.) und seine biologische Halbwertszeit sind kürzer, die Plasmaproteinbindung ist wesentlich höher als die vom Methimazol. Die Transferraten in die fetale Zirkulation und in die Muttermilch sind daher sehr niedrig. In der fetalen Zirkulation erscheinen ca 0.3 % einer applizierten Tagesdosis. Für den Brustmilchgestillten Säugling wurde errechnet, daß er < 1/1000 einer mittleren Tagesdosis (150 µg von 200 mg) erhält. Propylthiouracil wird daher heute als unbedenklich für die Pharmakotherapie einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft angesehen. Eine weitere Besonderheit unterscheidet Propylthiouracil von Methimazol, da es die 5'-Deiodinase hemmt. Damit verschiebt sich das Verhältnis von rT₃ zu T₃ (Abb. 9.11). Ob die 5'-Deiodinase-Hemmung konkrete therapeutische Vorteile (mit der möglichen Ausnahme: thyreotoxische Krise) bringt, ist allerdings zweifelhaft. Die unerwünschten Wirkungen von Propylthiouracil sind gleich denen des Methimazols. Als Nachteil wird die notwendige Mehrfachdosierung (Compliance Probleme) angesehen. Im Gegensatz zu Methimazol gibt es keine Hinweise auf eine Dosisabhängigkeit der Agranulocytosehäufigkeit.

Indikationen

Thionamide werden zur konservativen Therapie des Morbus Basedow (mit dem Ziel die Remission einzuleiten **und** eine euthyreote Stoffwechsellaage zu erzielen) über 1-2-3 Jahre gegeben (Abb. 9.12), auch zur Operationsvorbereitung (3-5 Wochen) z.B. beim toxischen Adenom, sowie zur Vorbereitung des für die Radiojod-

therapie vorgesehenen Patienten und **nach** ^{131}I -Therapie, um eine mögliche posttherapeutische thyreotoxische Krise zu verhindern und um die Zeit bis zum vollen Einsetzen der Radiojodwirkung zu überbrücken.

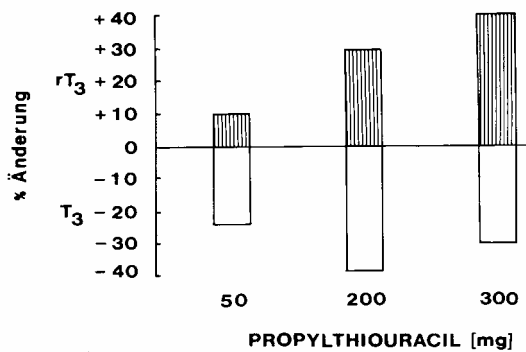


Abb. 9.11 Spiegelbildliches Verhalten von T_3 und rT_3 im Serum nach Gabe von Propylthiouracil. Unterschiedliche (Einmal)dosen von Propylthiouracil wurden hyperthyreoten Patienten verabreicht und 8 Stunden danach die T_3 und rT_3 Spiegel gemessen; diese sind als %-Änderung des jeweiligen Ausgangswertes dargestellt (Mittelwerte). Propylthiouracil senkt die T_3 und erhöht die rT_3 Spiegel, blockiert daher nicht nur die T_4 (und T_3) Synthese sondern vermindert auch die Konversion des Prohormons in die Wirkform durch Blockade der 5'-Deiodinase. Eine klare Dosisabhängigkeit der T_3 Abnahme ist in diesem Beispiel nicht zu erkennen.

Aus: Cooper et al. (1982) *J. Clin. Endocrin. Metab.* 54, 101-107

Jodid

Vor Einführung der organischen Thyreostatika und der Jodidtransport-blockierenden Anionen, war Jodid die einzige verfügbare pharmakotherapeutische Maßnahme, um eine Hyperthyreose zu beherrschen. In Tagesdosen > 5 mg Jodid kommt es: **1.** Zur Blockade des Jodidtransportes. **2.** Zur Blockade der Thyroperoxidase-Reaktion (diese Wirkung wird als *Wolff-Chaikoff* Effekt bezeichnet). **3.** Zur Resorptionshemmung des Kolloids. **4.** Zur Blockade der Proteolyse von Thyroglobulin. Die letztgenannte Wirkung (Hemmung der Freisetzung von T_3 und T_4) tritt sehr rasch (nach Stunden) ein. Neben diesen (nicht vollständig erklärten) günstigen Effekten kommt es nach wenigen Tagen zur Rückbildung von morphologischen Veränderungen, die nach langdauernder Stimulation des cAMP Systems der Schilddrüse auftreten: Die Vaskularisierung nimmt ab; das Schilddrüsengewebe wird härter. Hiermit werden günstige Voraussetzungen für die partielle oder totale Thyreodektomie geschaffen. Die Bremsung der Schilddrüsenfunktion mit Lugolscher Lösung (5 % elementares Jod, 10 % KJ, 100-150 mg/die) über 1-2 Wochen (präoperativ) wird als *Plummern* bezeichnet. Die Wirkung ist allerdings transient; nach ca 14 Tagen Jodidtherapie kann die Hyperthyreose wieder aufflammen.

Unerwünschte Wirkungen des Jodids

Neben einer akut lebensbedrohlichen (nicht streng dosiskorrelierten) unerwünschten Wirkung (Angioödem) die sehr selten ist, kann es zur Symptomatik des *Jodismus* (ähnlich der Symptomatik des *Bromismus*) kommen. Die Manifestationsorgane des Jodismus entsprechen u.a. den zellulären Systemen, die (neben dem Thyrozyten) zum aktiven Transport des Jodids befähigt sind: **1.** Schwellung der Speicheldrüsen, mit vermehrter Salivation, **2.** Sekretionsstimulation der Bron-

chialdrüsen mit Hustenreiz, **3.** Diarrhoe und Schmerzen im Oberbauch, **4.** Kopfschmerzen, **5.** Akne, **6.** Fieber. Ist diese Symptomatik bedrohlich, kann durch forcierte Diurese (Saluretika) und Kombination mit Kochsalz eine rasche Elimination von Jodid über die Niere erreicht werden. Außer zur präoperativen Vorbereitung wird Jodid prophylaktisch bei möglicher Exposition gegenüber ^{131}I und ^{125}I eingesetzt.

Radioaktives Jod

Das natürlich vorkommende Element ist ^{127}I . ^{123}I ist ein reiner Gammastrahler mit einer Zerfallshalbwertszeit von 13 Stunden; ^{131}I ein Beta- und Gammastrahler mit einer Halbwertszeit von 8 Tagen. ^{123}I wird zur Schilddrüsendiagnostik benutzt; wegen der geringen Reichweite der Betastrahlung (≤ 1 mm) bleibt die gewebserstörende Wirkung des ^{131}I auf die Schilddrüse beschränkt. Dabei sind allerdings nicht nur die Thyrozyten betroffen. Neueste Untersuchungen sprechen dafür, daß die Calcitoninsekretion (C-Zellen) ebenfalls mitbeeinträchtigt wird. ^{131}I wird in Mitteleuropa meist stationär, in den USA ambulant oral (als Na^{131}I) verabreicht. Dabei sollen bei der diffusen Hyperthyreose ca 7000 rad und beim toxischen Adenom sowie bei multifokaler Autonomie ca 20000 rad pro Gramm aktiven Schilddrüsengewebe erreicht werden. Die selektive Zerstörung des Gewebes benötigt bis zur vollständigen Ausprägung Monate (bis Jahre). Aus diesem Grund werden Thyreostatika als Zusatzmedikation gegeben. Um den Einbau ("*trapping*") des ^{131}I nicht zu behindern, werden diese allerdings ≥ 8 Tage ($\approx 2-3$ biologische Halbwertszeiten von Methimazol) vor der ^{131}I Therapie abgesetzt und (je nach klinischem Zustand) nach 7-tägiger Pause für ca 2-3 Monate gegeben. Zu diesem Zeitpunkt ist die Masse des aktiven Schilddrüsengewebes soweit reduziert, daß ein euthyreoter Zustand erreicht ist und auf eine begleitende Pharmakotherapie verzichtet werden kann. Die Zerstörung des Schilddrüsengewebes schreitet allerdings kontinuierlich fort: Nach 12 Monaten werden bis 10 % der ^{131}I -behandelten Morbus Basedow Patienten hypothyreot. Der Prozentsatz hypothyreoter Patienten, 20 Jahre nach Bestrahlung, schwankt zwischen nahezu 100 % und 50 %. Regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenfunktion sind daher notwendig um rechtzeitig zu substituieren. Folgen einer reduzierten Calcitoninsekretion der bestrahlten Schilddrüse sind nicht bekannt bzw. möglicherweise klinisch nicht relevant. Die Gefahr genetischer Risiken sowie von Leukämien und Karzinomen wird heute, aufgrund sehr umfangreicher Untersuchungen, als sehr gering eingestuft. Die Altersgrenze (früher: 40 Jahre) wird daher zunehmend nach unten durchlässiger.

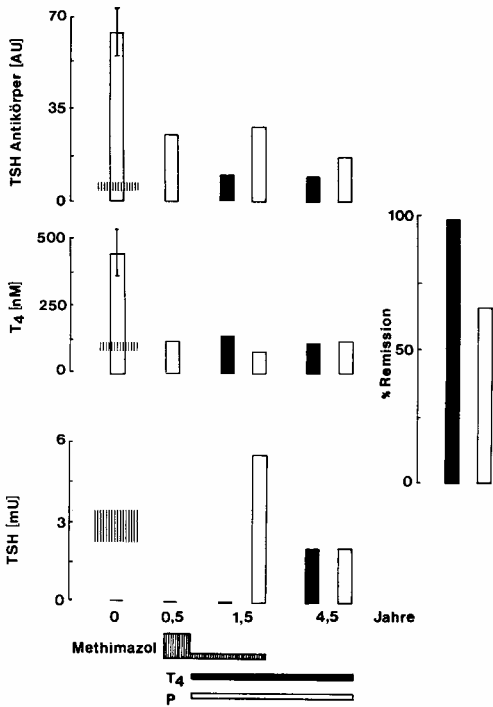


Abb. 9.12 Langzeiterfolge einer thyreostatischen Therapie bei der immunogenen Hyperthyreose

Patienten mit Morbus Basedow wurden zunächst für 0,5 Jahre mit Methimazol (30 mg/die) behandelt. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patienten euthyreot und die TSH-Rezeptor Antikörpertiter abgefallen. Danach folgte eine 12-monatige Therapie mit 10 mg Methimazol/die, die entweder von einer T₄ Gabe (100 µg/die) oder Plazebo (P) begleitet wurde. Plazebo bzw. T₄ wurde nach Absetzen der Methimazoltherapie für weitere 3 Jahre gegeben. Werte für die T₄ Gruppe: schwarze Säulen. Unter T₄ (aber nicht unter Plazebo) kommt es zum weiteren Abfall der TSH-Rezeptor-Antikörpertiter. 35 % der Patienten unter Plazebo, aber nur 2 % der Patienten unter T₄-Therapie hatten ein Rezidiv. Aus Hashizume et al. (1991) *N.Engl.J.Med.* **324**, 947-952 (siehe Abb. 9.13 zur Erklärung).333

Synopsis der Schilddrüsenüberfunktionstherapie

Differentialtherapeutische Überlegungen zur Operation, der Anwendung von ¹³¹I bzw. von organischen Thyreostatika, lassen sich logisch ableiten (z.B. Verbot der Radiojodtherapie bei Schwangeren, Operationsindikation bei mechanisch einengender Struma usw.). In den USA wird häufiger ¹³¹I eingesetzt als in Europa oder Japan; diese Länder bevorzugen Thyreostatika. Dem Thyreostatikum Methimazol wurde ehemals ein zusätzlicher immunosuppressiver Effekt zugesprochen, da unter der Therapie die TsAb - Titer abnehmen. Diese Wirkung läßt sich aber auch für Propylthiouracil und Perchlorat belegen. In Europa und Japan werden häufig T₄ Präparate zusätzlich zu den Thyreostatika gegeben. Die Remissionsraten sind dann höher als ohne T₄ Gabe (Abb. 9.12). In Abb. 9.13 werden gängige Vorstellungen über die Wechselwirkungen zwischen Schilddrüse, Hypophyse und Immunsystem zusammengefaßt, die als Erklärung dieser Wirkungen der Thyreostatika und des T₄ dienen können.

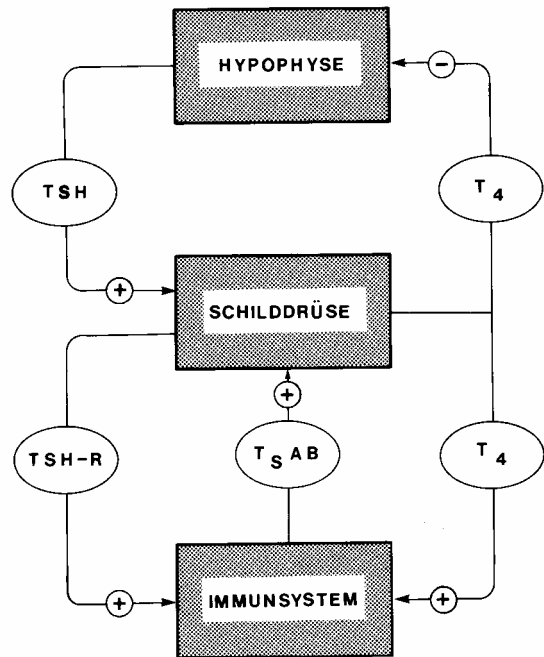


Abb. 9.13 Immunogene Hyperthyreose -Rolle des Immunsystems.

Das Schema faßt heutige Vorstellungen über das Wechselspiel zwischen Schilddrüse, der Hypophyse und dem Immunsystem zusammen und kann als Erklärung für die besseren Langzeiterfolge einer kombinierten Therapie von Thionamiden und T₄ dienen. Ein sich selbst aufschaukelnder Regelkreis, der über TsAb angestoßen wird, zu vermehrter T₄ Sekretion und TSH-Rezeptor (TSH-R) Freisetzung (Immunsystemstimulation) führt, bestimmt das **akute** Krankheitsgeschehen. Werden durch Senkung der T₄ Synthese die Immunsystem-stimulierenden Faktoren (T₄ bzw. Freisetzung von TSH-Rezeptoren) vermindert, kann es zur Remission kommen. Unter der thyreostatischen Therapie kommt es zwangsläufig zum Anstieg des TSH, das (anstelle von bzw. zusammen mit TsAb) wiederum die TsAb Produktion (über Freisetzung von TSH-R) stimulieren kann (Abb. 9.12). Exogen zugeführtes T₄ unterdrückt die TSH Sekretion und erhöht damit die Chance einer längerdauernden Remission. Nach Hashizume et al (1991), *N.Engl.J.Med.* **324**, 947-953 und Wenzel und Leute (1984) *J.Clin.Metabol.* **24**, 62-69.

Adjuvante Therapie bei Schilddrüsenüberfunktion; Thyreotoxikose

Nicht-selektive und Beta₁-selektive Adrenozeptorenblocker kommen mit dem Ziel zum Einsatz, den vermehrten O₂-Verbrauch des Herzens (Inotropie, Tachykardie) zu senken sowie die klinische Symptomatik (Zittern, Unruhe) zu mildern. Das razemische (R,S) Propranolol hemmt die 5'-Deiodinase in hohen Konzentrationen; ein therapeutischer Vorteil ist bei den üblicherweise erreichten Plasmaspiegeln nicht zu erwarten. Die **thyreotoxische** Krise ist ein akut lebensbedrohliches aber sehr seltenes Krankheitsbild (Tachykardie > 150 min⁻¹, Vorhofflimmern, Hyperthermie, extreme Adynamie, Diarrhoe, Bewußtseinsstörungen bis hin zum Koma). Hier kommen hohe Dosen Glucocorticoide (auch zur Hemmung des aktivierenden Stoffwechselweges), intravenöse Gabe von Methimazol, von Lithium (ca 1500 mg/24h), Flüssigkeitsersatz, antiinfektiöse Therapie und Gerinnungshemmung zum Einsatz. Lithium hemmt rasch die Freisetzung der Schilddrüsenhormone durch Hemmung der Proteolyse von Thyroglobulin. Eine Verminderung des zirkulierenden Pools der Schilddrüsenhormone durch Plasmapherese ist ebenfalls versucht worden. Als ultima ratio wird eine subtotale, bilaterale Thyreodektomie durchgeführt.