

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Hashimoto-Thyreoiditis: Mehr als nur Schilddrüsenhormonmangel?

Führer D

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (4), 28-30*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Hashimoto-Thyreoiditis: Mehr als nur Schilddrüsenhormonmangel?

D. Führer

Kurzfassung: Eine Autoimmunthyreoiditis wird häufig mit einer Vielzahl von Beschwerden in Verbindung gebracht. Die Gründe hierfür sind vielgestaltig. Neue Erkenntnisse zum Wirkmechanismus von Schilddrüsenhormonen im zentralen Nervensystem stellen erstmals eine mögliche molekulare Erklärung für individuell unterschiedliche neurokognitive Manifestationen von Schilddrüsenfunktionsstörungen dar und könnten deshalb auch ein unterschiedliches Ansprechen auf eine Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie „trotz Euthyreose“ bei Patienten mit Hashimoto-

Thyreoiditis und anderen Ursachen einer Hypothyreose erklären.

Schlüsselwörter: Hashimoto-Thyreoiditis, Hypothyreose, Schilddrüsenhormonmetabolismus, Schilddrüsenhormontransporter, OATP1C1, MCT8

Abstract: Hashimoto's Thyroiditis: More Than a Mere Lack of Thyroid Hormone? Patients with Hashimoto's thyroiditis may present with a wide spectrum of complaints. The reasons are manifold. However, new insights into the action

of thyroid hormones in the brain may provide a first molecular explanation for the lack of well-being and neurocognitive impairment in patients with thyroid dysfunction. Moreover, they could also explain the variable success of thyroid hormone replacement therapy in Hashimoto's thyroiditis and other causes of hypothyroidism.

J Klin Endokrinol Stoffw 2010; 3 (4): 28–30.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, thyroid hormone metabolism, thyroid hormone transporters, OATP1C1, MCT8

■ Hintergrund

Aus Patientensicht wird eine Autoimmunthyreoiditis häufig mit einer Vielzahl von Beschwerden in Verbindung gebracht. Dementsprechend besteht eine gewisse Erwartungshaltung des Patienten an den behandelnden Arzt, der dieser in manchen Fällen trotz einer aus seiner Sicht adäquaten Schilddrüsen- (SD-) Hormonsubstitutionstherapie nicht gerecht wird. Dies kann in der Sprechstunde u. a. zu nicht unerheblichen Diskussionen über die anzustrebenden TSH- und/oder fT4-Zielwerte und zur Forderung nach Rezeptierung von in Deutschland nicht zugelassenen Medikamenten führen. Die Autoimmunthyreoiditis ist zudem Gegenstand einer regen Patientenkommunikation in Internetportalen sowie der Selbstmedikation mit Substanzen unklaren Wirkungsspektrums.

■ Welche Ursachen lassen sich für die teils gravierenden Schwierigkeiten im Management der „Hashimoto-Thyreoiditis“ benennen?

Die Erkrankung wird als Projektionsfläche für andere Probleme gesehen

Es handelt sich um eine Somatisierungsstörung, die fachspezifisch diagnostiziert und behandelt werden muss. Unterstützt wird dies zum einen durch eine sehr heterogene Definition der „Autoimmunthyreoiditis“ auch in der Literatur (Hashimoto-Thyreoiditis = Nachweis von TPO- und/oder TG-Antikörpern und/oder Vorliegen einer echoarmen Schild-

drüse und/oder Vorliegen einer latenten/manifesten Hypothyreose), die einen breiten Diagnosespielraum bietet. Zum anderen geht die Hashimoto-Thyreoiditis nur sehr selten mit ernstesten Komplikationen einher – im Gegensatz zu anderen Autoimmunerkrankungen wie z. B. dem Lupus erythematodes.

Neben der Hashimoto-Thyreoiditis liegen weitere, bislang noch nicht diagnostizierte Komorbiditäten vor

Hierbei ist vorrangig an das autoimmune polyglanduläre Syndrom (APS) zu denken. Nach Betterle et al. [1] werden 4 APS-Typen unterschieden (Tab. 1): Das APS Typ 1 ist eine monogenetische Erkrankung, verursacht durch Mutationen im AIRE-Gen mit den Hauptmanifestationen Candidiasis, primärer Hypoparathyreoidismus und Mb. Addison. Bei APS Typ 1 ist eine Autoimmunthyreoiditis eher selten.

Leiterkrankung des APS Typ 2 ist der Mb. Addison in Kombination mit einer Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis oder Mb. Basedow; 69–82 %) und/oder einem Diabetes mellitus Typ 1 (30–52 %). Weitere klinische Manifestationen des APS Typ 2 sind u. a. Vitiligo (5–11 %), perniziöse Anämie (5–11 %), hypergonadotroper Hypogonadismus (4–9 %), Autoimmunhepatitis (bis 4 %), Alopezie (1–4 %), Autoimmunhypophysitis, Myasthenia gravis und Zöliakie.

Das APS Typ 3 ist gekennzeichnet durch die Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis oder Mb. Basedow), die in Kombination mit mindestens einer weiteren Autoimmunerkrankung vorliegt (Ausschlusskriterien: Mb. Addison und primärer Hypoparathyreoidismus). Zu diesen zählen: (a) Endokrinopathien: Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmunhypophysitis, hypergonadotroper Hypogonadismus; (b) gastrointestinale Erkrankungen: perniziöse Anämie, Autoimmunhepatitis, Zöliakie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen; (c) Haut- und neurologische Erkrankungen: Alopezie, Vitiligo, Myasthenia gravis, Multiple Sklerose sowie (d) rheumatologische Erkrankungen: Kollagenosen, rheuma-

Eingelangt am 1. Juni 2010; angenommen am 13. September 2010

Aus dem Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dr. med. Dagmar Führer, Department Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig, D-04103 Leipzig, Liebigstraße 18; E-Mail: dagmar.fuehrer@medizin.uni-leipzig.de

toide Arthritis, Vaskulitiden, und hämostaseologische Erkrankungen, z. B. der Mb. Werlhof.

Die APS-Typen 2 und 3 stellen polygenetisch bedingte Autoimmunerkrankungen mit enger HLA-Assoziation dar [1, 2]. Die möglichen, in Kombination auftretenden Autoimmunerkrankungen sind insgesamt sehr variabel, wobei bei Vorliegen seltener Autoimmunerkrankungen, z. B. eines Mb. Addison und eines Diabetes mellitus Typ 1 und/oder einer Zöliakie das Auftreten weiterer Autoimmunopathien häufig ist (bei Mb. Addison 50 % für TPO-Antikörper-Positivität). In diesen Fällen wird ein Screening (Autoantikörper und bei Positivität bzw. klinischem Verdacht funktionelle Untersuchung) der betroffenen Patienten und von Verwandten ersten Grades empfohlen. Bei oft erheblichen Latenzzeiten in der Krankheitsmanifestation ist allerdings unklar, in welchen Abständen Verlaufskontrollen, sinnvoll sind (Kinder jährlich, Erwachsene alle 3–5 Jahre).

Hingegen ist bei einer sehr häufigen Autoimmunerkrankung, wie der Hashimoto-Thyreoiditis, ein Auftreten weiterer Autoimmunopathien sehr selten (z. B. < 1 % für Mb. Addison). Deshalb sind weitere Untersuchungen bei Vorliegen einer Hashimoto-Thyreoiditis nur bei klinischem Verdacht sinnvoll.

■ Die Schilddrüsenhormonsubstitution ist trotz normwertiger TSH-Werte nicht adäquat

Verlaufsuntersuchungen zeigen, dass der TSH-Wert als individueller „set point“ determiniert ist und damit deutlich weniger variiert als TSH-Werte innerhalb der Normalpopulation [3]. Bei Beginn einer SD-Hormonsubstitutionstherapie aufgrund einer nachgewiesenen Hypothyreose ist der vorherige, „gesunde“ intra-individuelle TSH-Wert in der Regel unbekannt.

Patienten, die wegen einer Hypothyreose mit Levothyroxin substituiert werden, haben im Vergleich zu geschlechts- und altersvergleichbaren gesunden Probanden eine schlechtere Lebensqualität [4, 5]. In einer niederländischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass bei Patienten unter Levothyroxin-Substitution im Vergleich zur Normalbevölkerung eine neurokognitive Beeinträchtigung trotz normwertiger TSH-Werte vorliegen kann [6].

In einer Metaanalyse von Studien, die eine Hormonsubstitution mittels Levothyroxin im Vergleich zur Kombination von Levothyroxin und Trijodthyronin untersucht haben, ließen sich keine signifikanten Unterschiede in Lebensqualität, Kognition, Gewichtsveränderung und Normalisierung von Hypothyreosesymptomen zwischen beiden Therapiemodalitäten feststellen [7]. In einer doppelblinden, randomisierten, niederländischen Studie zeigte sich aber eine eindeutige Präferenz der Patienten zugunsten des T4/T3-Kombinationspräparats [8]. Dabei hatten 44 % der Patienten unter Kombinationstherapie einen TSH-Wert < 0,11 mU/l. Die Zufriedenheit mit der Substitutionstherapie korrelierte mit der Gewichtsabnahme unter Substitution. Diese Ergebnisse spiegeln die Beobachtung aus der Praxis wider, dass sich manche Patienten unter einer Kombinationstherapie „wohler fühlen“.

Tabelle 1: Autoimmunes polyglanduläres Syndrom (APS) Typ 1–4. Nach [1].

Typ	Leiterkrankung	Gesamtprävalenz	Prävalenz der Hashimoto-Thyreoiditis
1	Mb. Addison Hypoparathyreoidismus Candidiasis	~ 1:80.000	2–36 %
2	Mb. Addison Autoimmunthyreoiditis Diabetes mellitus Typ 1	1,4–2:100.000	69–82 %
3	Autoimmunthyreoiditis + Vitiligo oder Diabetes mellitus Typ 1 od. systemischer Lupus erythematodes oder Perniziösa (kein Mb. Addison, kein Hypo- parathyreoidismus)	?	100 %
4	Mb. Addison + Immunopathien weder Typ 1 noch Typ 3	?	

■ Neue Erkenntnisse zum molekularen Wirkmechanismus von Schilddrüsenhormonen im ZNS

Funktionelle Korrelate für neuropsychologische Befunde bei Patienten mit Hypothyreose lassen sich mittels funktioneller ZNS-Imagingtechniken (Positionenemissionstomographie [PET] oder funktionelle Magnetresonanztomographie [fMRI]) nachweisen. In einer aktuellen PET-Studie konnten Bauer et al. [9] spezifische Unterschiede in der regionalen ZNS-Aktivität bei Patienten mit manifester und latenter Hypothyreose im Vergleich zu gesunden Probanden identifizieren, die nach Levothyroxin-Substitution regredient waren. Diese Unterschiede zeigten sich in ZNS-Regionen, welche Integration und Bewertung sensorischer Impulse steuern und für Kognition, Affekt und Gedächtnisleistung verantwortlich sind, u. a. Amygdala, Hippokampus und Gyrus cingulatus anterior. Dabei fand sich interessanterweise auch eine Korrelation zwischen der spezifischen, regionalen ZNS-Aktivität und der Ausprägung von Depression und somatischen Beschwerden in der Beurteilung durch den Arzt und den Patienten.

Entgegen früheren Annahmen, dass die SD-Hormone T4 und T3 durch passive Diffusion in die Zellen gelangen, wissen wir heute, dass spezifische Plasmamembrantransporter, z. B. OATP1C1 und der Monocarboxylasetransporter MCT8, für den Transport von T4 bzw. T3 aus dem Endothel durch die Blut-Hirn-Schranke in Astrozyten und Neurone verantwortlich sind [10].

Des Weiteren wird über die Verteilung und Aktivität der intrazellulären Deiodinasen D2 und D3 der für die biologischen Wirkungen auf das ZNS relevante intrazelluläre T3-Pool reguliert. Die Deiodinase D2 katalysiert die Konversion von T4 zu T3, dem aktiven SD-Hormon. Unter dem Einfluss der Deiodinase D3 wird hingegen T3 in T2 bzw. T3 in inaktives rT3 überführt.

Daraus ergibt sich die Frage, ob genetische Veränderungen in Schilddrüsenhormontransportern und Deiodinasen zu Unterschieden im (intrazellulären) SD-Hormonmetabolismus führen können. Aktuelle Untersuchungen der Rotterdamer Ar-

beitsgruppe von Visser zeigen beispielsweise, dass Polymorphismen im OATP1C1-Transportprotein mit der Höhe der Serum-T3-Spiegel korrelieren [11]. Zudem konnte die Arbeitsgruppe nachweisen, dass in Abhängigkeit vom OATP1C1-Genotyp signifikante Unterschiede in den Depressions- und Lebensqualitätsscores bei Levothyroxin-substituierten Patienten bestehen. Eine aktuelle britische Untersuchung zeigt, dass Polymorphismen im Deiodinase-D2-Gen bei SD-hormonsubstituierten Patienten ebenfalls mit Unterschieden in der Lebensqualität korrelieren und dass genotypabhängig eine unterschiedliche Verbesserung der Lebensqualität unter T4/T3-Kombinationstherapie versus Monotherapie resultiert [12].

Diese Beobachtungen stellen erstmals eine mögliche molekulare Erklärung für individuell unterschiedliche neurokognitive Manifestationen von SD-Funktionsstörungen dar und könnten deshalb auch ein unterschiedliches Ansprechen auf eine SD-Hormonsubstitutionstherapie „trotz Euthyreose“ bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis und anderen Ursachen einer Hypothyreose erklären.

■ **Interessenkonflikt**

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

■ **Relevanz für die Praxis**

Bei Patienten mit Symptomen, die nicht durch eine Hashimoto-Thyreoiditis erklärt werden können, ist insbesondere an das Vorliegen anderer Autoimmunopathien zu denken, selbst wenn eine solche Kombination eher selten ist.

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass die (zentralnervöse) Wirkung von Schilddrüsenhormonen in ihrer individuellen Variation genetisch determiniert ist. Dies stellt möglicherweise ein molekulares Korrelat für die unterschiedlichen Bedürfnisse der Hormonsubstitution bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis dar und kann neue Konzepte einer individuellen SD-Hormonsubstitution erfordern [13].

Literatur:

1. Bletterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23: 327–64.
2. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 13: 350: 2068–79.
3. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1068–72.
4. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 577–85.
5. Dayan CM, Saravanan P, Bayly G. Whose normal thyroid function is better – yours or mine? *Lancet* 2002; 360: 353.
6. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Wiersinga WM. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 747–53.
7. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine/levothyroxine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2592–9.
8. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Ender E, van Weert HC, Wiersinga WM. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2666–74.
9. Bauer M, Silverman DH, Schlagenhaut F, London ED, Geist CL, van Herle K, Rasgon N, Martinez D, Miller K, van Herle A, Berman SM, Phelps ME, Whybrow PC. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2922–9.
10. Heuer H, Visser TJ. Minireview: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinology* 2009; 150: 1078–83.
11. van der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Wekking EM, Huyser J, Schene AH, Tijssen JG, Hoogendijk WJ, Visser TJ, Fliers E. Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 804–11.
12. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, Dayan CM. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1623–9.
13. Wiersinga WM. Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 955–9.

Prof. Dr. Dr. med. Dagmar Führer

1988–1995 Studium der Humanmedizin in Gießen, Dublin und London, 1996 Promotion. 1995–1998 und 2001–2003 Facharztausbildung in Innerer Medizin in Leipzig. 2003 Fachärztin für Innere Medizin, 2004 Subspezialisierung Endokrinologie, 2006 Subspezialisierung Diabetologie DDG, 2009 Subspezialisierung Andrologie. 2004 Habilitation und Privatdozentur, 2006 außerplanmäßige Professur. Seit 2008 Vizepräsidentin der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und Mitglied im Beirat der Sektion Schilddrüse der DGE.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)