

Pharmakologie der Schilddrüse

- **Iod und Iodstoffwechsel**
- **Schilddrüsenhormone und ihre Funktionen**
- **Überfunktion der Schilddrüse**
- **Unterfunktion der Schilddrüse**

Iod

Halogen, VII. Hauptgruppe im Periodensystem

Alimentäres Spurenelement

Aufnahme mit Nahrung und Trinkwasser
in Form anorganischer Iodsalze

Bedarf: mindestens 150 µg/d

Deutschland ist ein Iodmangelgebiet

mittlere Iodaufnahme: **60 µg/d**

9 F

17 Cl

35 Br

53 I

Ausgleich eines Iodmangels

Iodiertes Speisesalz

aber: zuviel Salz ist gesundheitsschädigend

Seefisch

besonders iodhaltig ist Seefisch (z.B. Schellfisch, Seelachs, Scholle)

Iodtabletten

z.B. Jodetten®depot Henning

***Zuviel aufgenommenes Iod ist unproblematisch
(Ausscheidung mit Urin)***

Struma

Kropf, endemische Struma
häufigste Schilddrüsenerkrankung

Ursache: alimentärer Iodmangel

Klinisches Bild: abnorm vergrößerte
Schilddrüse

Gefahr: Einengung der Luftröhre,
Schädigung des Stimmbandnerves
(heisere Stimme), Entstehung von
Knoten und Zysten

Therapie:

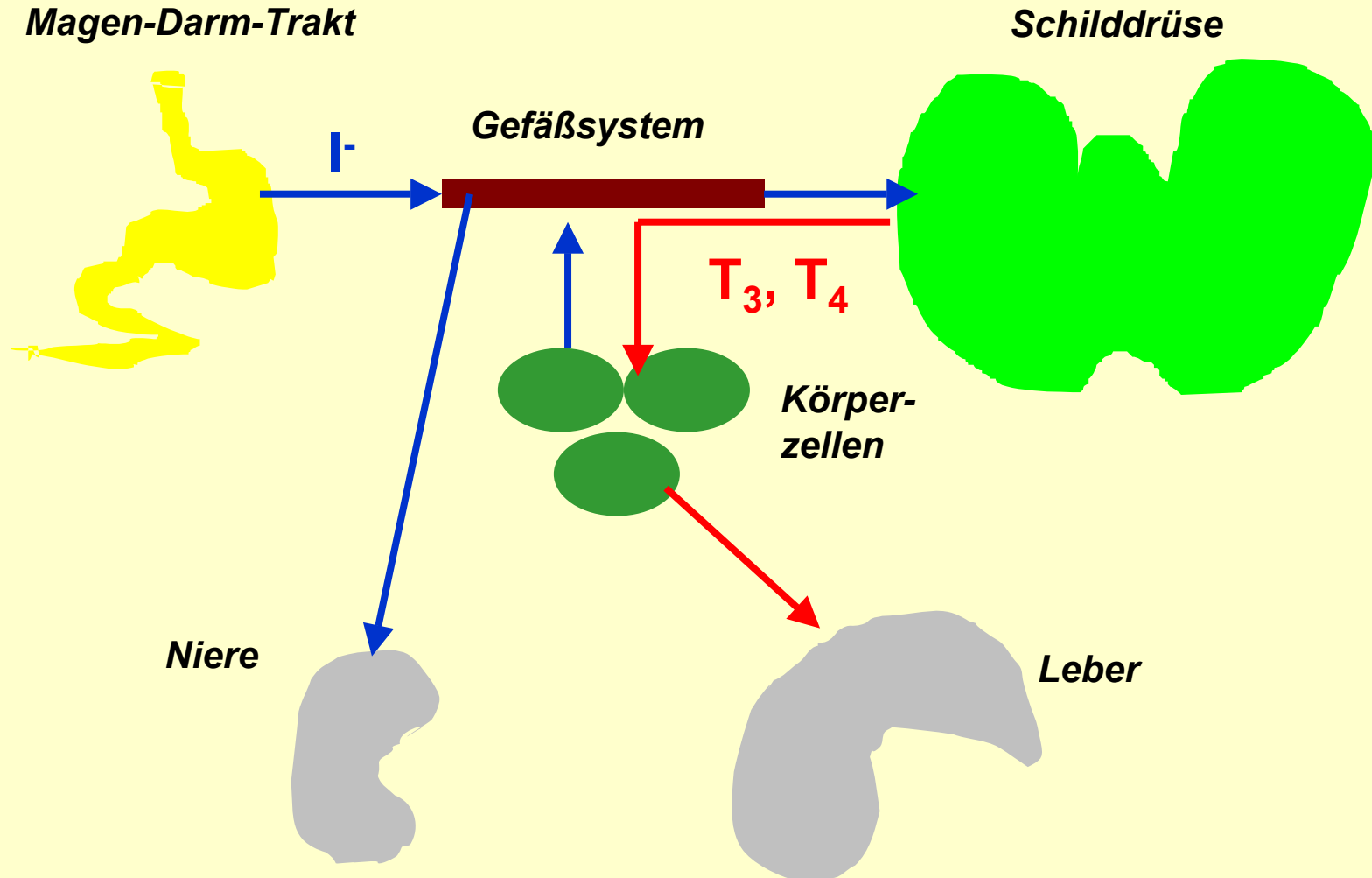
Frühphase: Iodsubstitution (Tabletten)

sonst: Schilddrüsenhormontabletten, Schilddrüse wird entlastet,
Kropf bildet sich allmählich zurück



*Frau, 83 Jahre, großer knotenförmiger
Kropf vorherrschend im linken Lappen*

Iodstoffwechsel

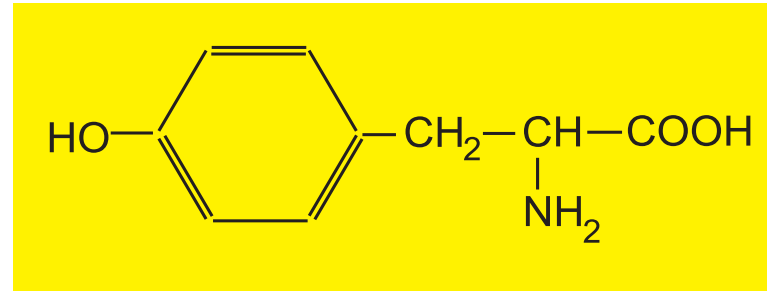
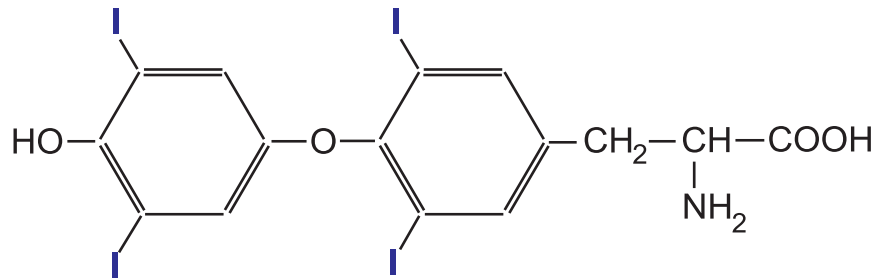


Schilddrüsenhormone

Abkömmlinge der Aminosäure Tyrosin

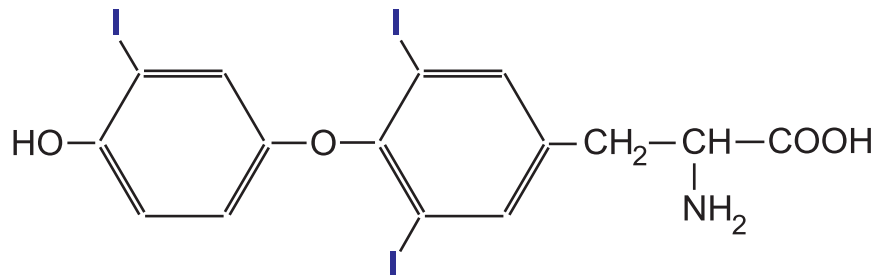
3,5,3',5'-Tetraiodthyronin

T₄, Thyronin, Levothyroxin



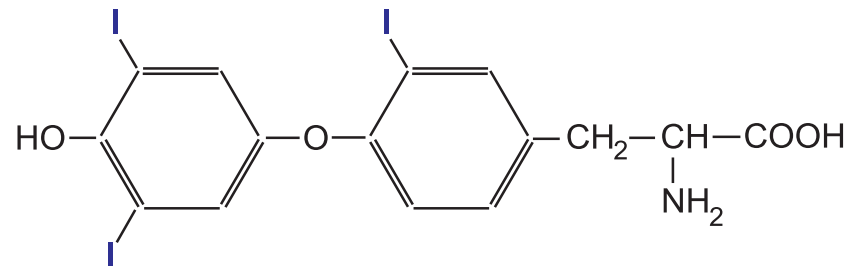
3,5,3'-Triiodthyronin

T₃, Liothyronin



3,3',5'-Triiodthyronin

reverse-T₃



Thyreoglobulin

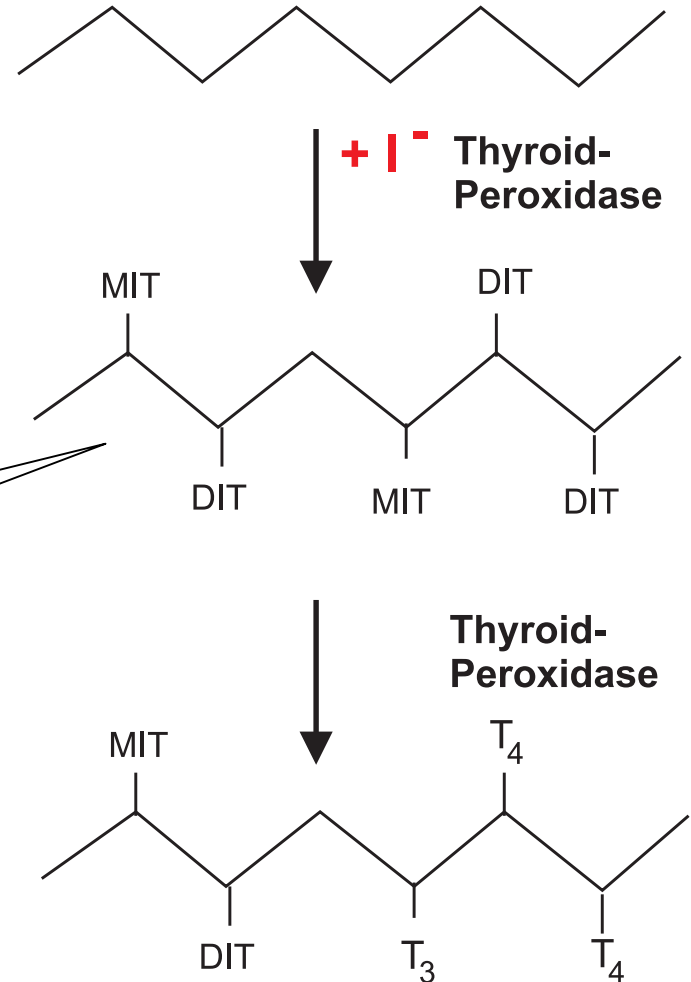
660 kDa, zwei Untereinheiten
zu je 3000 Aminosäureresten

72 Tyrosylreste je Untereinheit

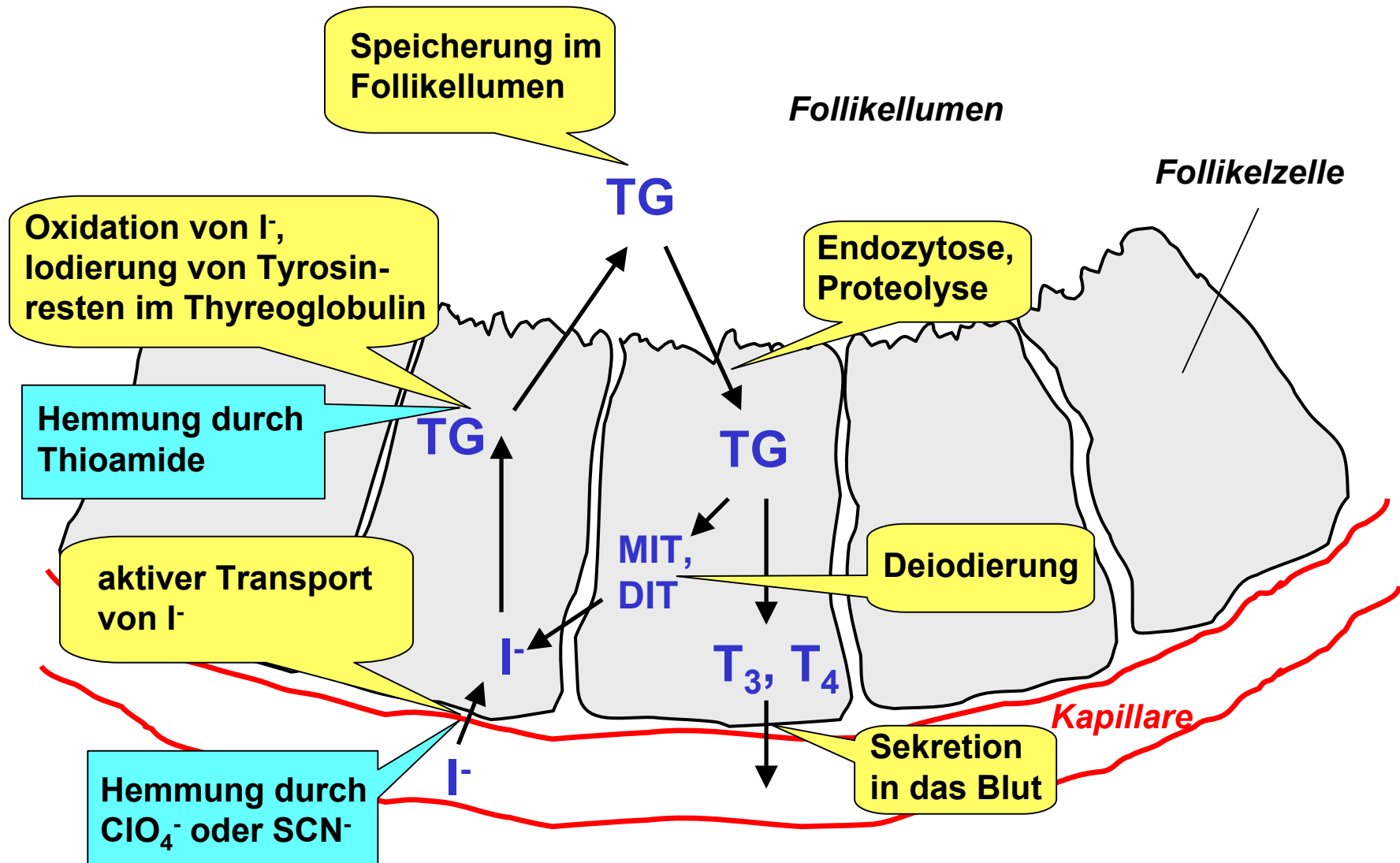
Iodierung und intramolekulare
Kopplung zu T₄ und T₃

MIT - Monoiodthyrosin
DIT - Diiodthyrosin

etwa 20 Iodatome werden maximal
pro Thyreoglobulinmolekül
aufgenommen!



Biosynthese der Schilddrüsenhormone



Plasma-Transport von T_3 und T_4

etwa 0,03 % T_4 und 0,3 % T_3 liegen als **freie Hormone** vor und wirken auf die **Rezeptoren** der peripheren Körperzellen

Bindung von T_4 :

Thyroxin-bindendes Globulin (TBG): 70 %
Thyroxin-bindendes Präalbumin (TBPA)
Albumin (TBA)

Bindung von T_3 :

TBG

bestimmte Pharmaka konkurrieren mit T_3 und T_4 um Bindungsstellen an den Transportproteinen

TBG: Salicylate, Heparin, Diazepam, Sulfonylharnstoffe, Phenylbutazon, Diphenylhydantoin

TBPA: Salicylate, Penicillin

→ erhöhte Werte für freies T_3 , T_4

Hemmung der Sekretion von TSH und Schilddrüsenhormonen

bestimmte Pharmaka beeinflussen den Spiegel an TBG

erhöhtes TBG: Estrogene, Methadon, Clofibrat, 5-Fluoruracil, Heroin

vermindertes TBG: Androgene, Anabolika, Glucocortikoide

Rezeptoren der Schilddrüsenhormone

Nukleäre Rezeptoren

T_3 und T_4 wirken als **Transkriptionsfaktoren**

die Bindungsaffinität von T_3 ist etwa zehnmal höher als für T_4

→ vor allem T_3 ist biologisch wirksam

→ Umwandlung von T_4 in T_3 im peripheren Gewebe

biologische Halbwertszeit:	T_3	19 h
	T_4	190 h

Wirkungen von T_3 (und auch von T_4)

bei völligem Fehlen Stillstand der körperlichen und geistigen Entwicklung

beeinflussen den **Metabolismus von Kohlenhydraten, Proteinen, Lipiden, Vitaminen, Nukleinsäuren und Ionen**

modulieren Effekte einiger Hormone

bei Eu-, Hyper- und Hypothyreose verschiedenartige, teilweise entgegengesetzte Wirkungen

erhöhen **O_2 -Verbrauch**, steigern Wärmeproduktion, stimulieren die Synthese der Na^+ , K^+ -ATPase, Erhöhung des Grundumsatzes

beeinflussen **Glykogensynthese** und Glykogengehalt in Muskel und Leber

Wirkungen von T_3 und T_4 sind dosisabhängig

Regulation der Schilddrüsenfunktion

Hypothalamus – Hypophyse – Schilddrüse

TRH

thyreotropin releasing hormone, Protirelin, Thyreoliberin

Tripeptid (Pyroglu-His-Pro-NH₂)

T_{1/2} = 5 min

Ausscheidung über die Niere

TSH

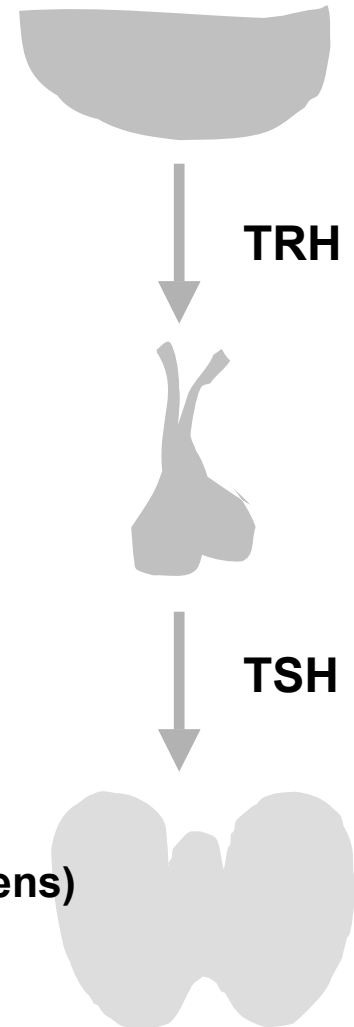
thyreotropes Hormon, Thyrotropin

Glykoprotein, 28 kDa, α - und β -Untereinheit

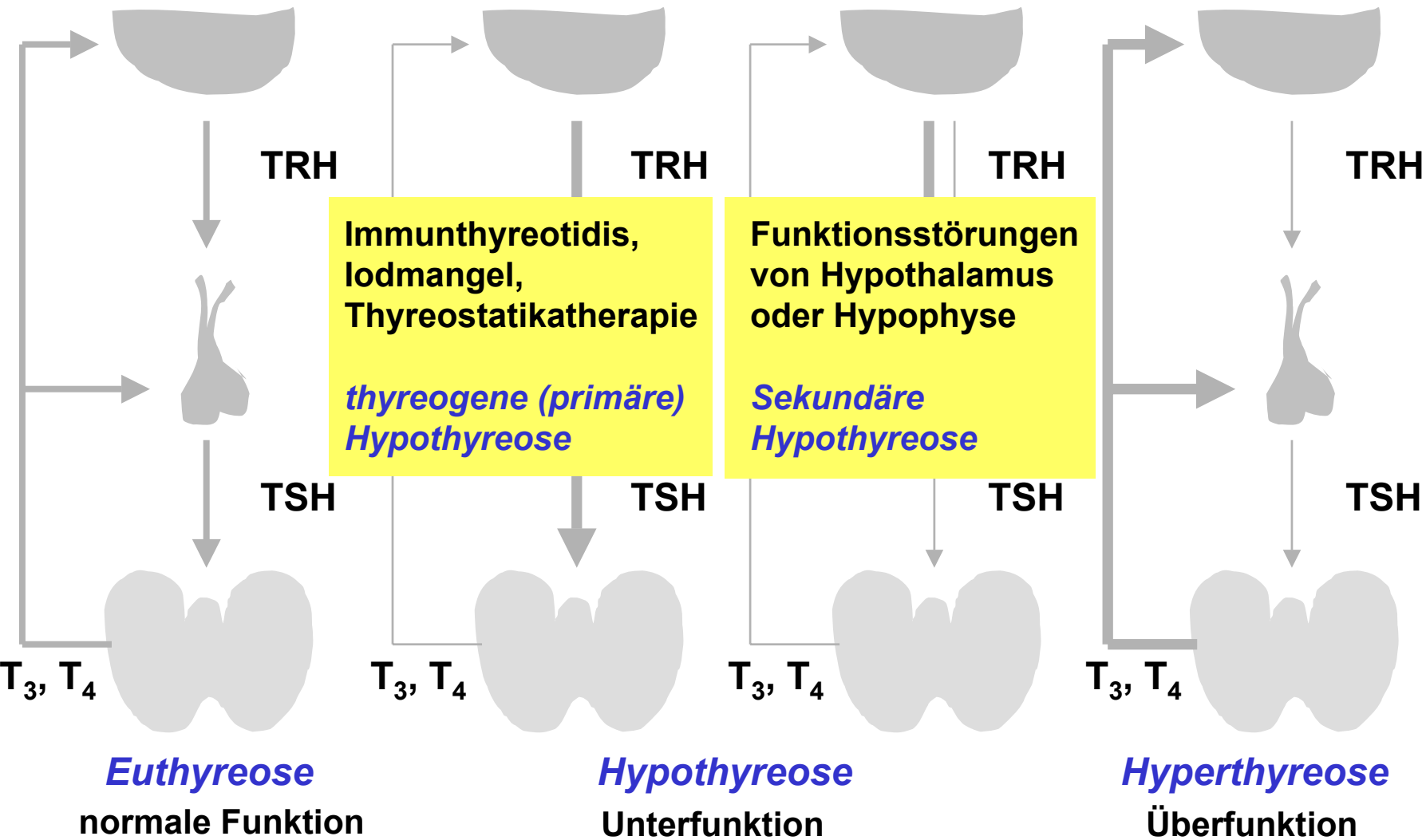
T_{1/2} = 50-60 min

Sekretion unterliegt zirkadianer Rhythmik (Maximum: morgens)

regt Iodaufnahme in Schilddrüse sowie Synthese und Sekretion von T₃ und T₄ an



Regulation der Schilddrüsenfunktion



negative Rückkopplung von T_3 und T_4 auf Hypophyse und Hypothalamus

Klinische Funktionsprüfungen

Anamnese

Symptome und klinische Zeichen für Funktionsstörungen

Palpation der Schilddrüse

Laboruntersuchungen

T₃, T₄, TSH, TBG und andere

TRH-Stimulationstest

**Nachweise von Antikörpern gegen Thyreoglobulin,
gegen thyreoidale Peroxidase,
gegen TSH-Rezeptor**

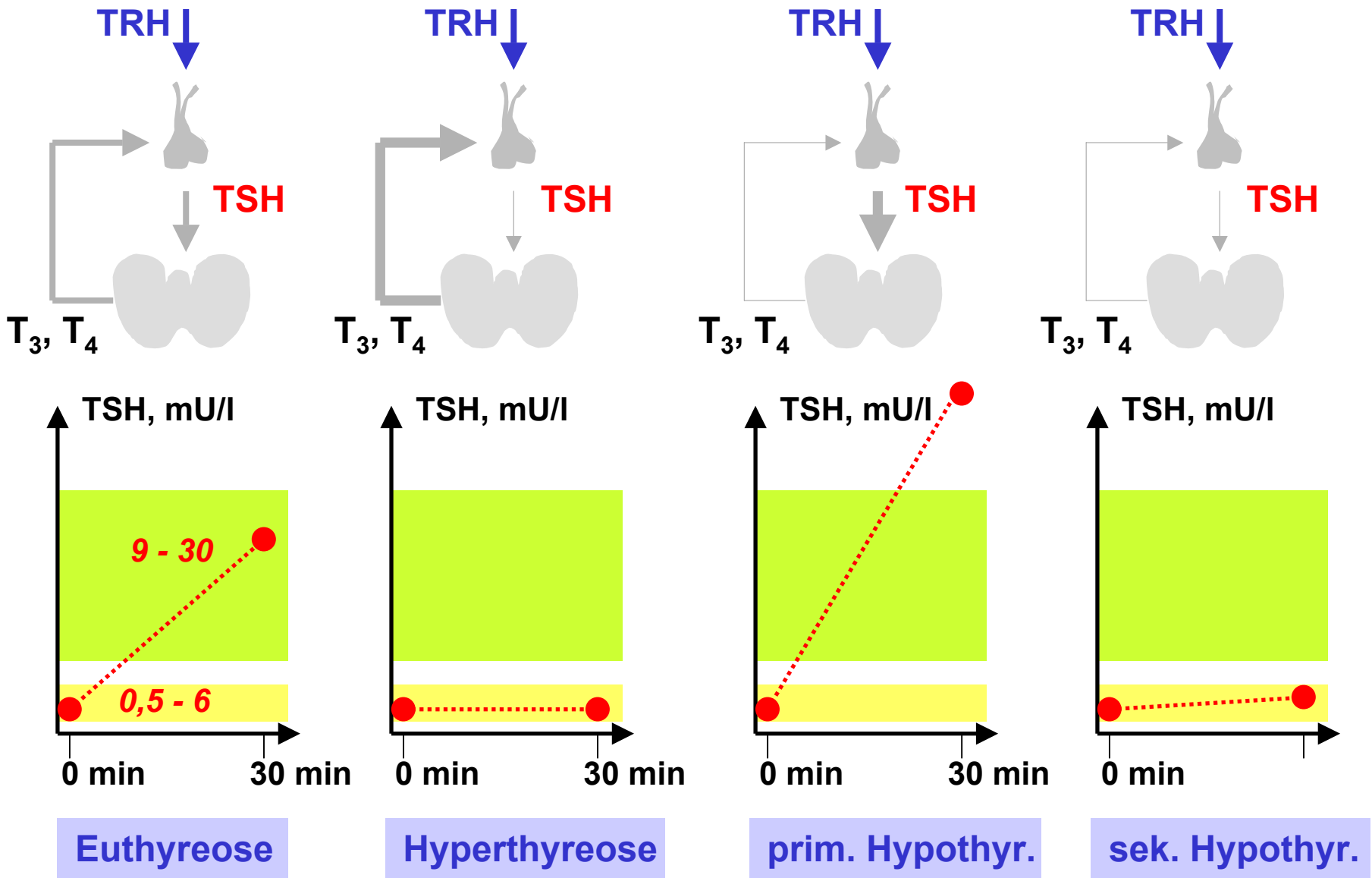
Sonographie der Schilddrüse

Szintigraphie

Feinnadelpunktionen

TRH - Test

Änderung des TSH-Spiegels nach einmaliger Applikation von TRH



Szintigraphie

liefert Informationen über den globalen und regionalen Funktionszustand des Schilddrüsenparenchyms

Applikation radioaktiver Indikatorsubstanzen: ^{99m}Tc -Pertechnetat ($^{99m}\text{TcO}_4$)

→ **γ - Strahlung** wird emittiert

alternativ: ^{131}I , ^{123}I

Pertechnat wird von Schilddrüse aufgenommen, jedoch nicht in die Hormone eingebaut

Indikationen

morphologische Veränderungen der Schilddrüse

Hinweise auf Funktionsstörungen

Kalte Knoten

minder- oder nichtspeichernde, d. h. funktionell inaktive Areale

Darstellung durch „kalte“ Farben (blau, blaugrün)

etwa 5 % der kalten Knoten sind bösartig!

Heiße Knoten

erhöhte Aufnahme von Radionukliden, autonomes Gewebe

Darstellung durch heiße Farben (gelb, rot)

heiße Knoten sind fast nie bösartig!

Hyperthyreose

zu hohe Produktion an Schilddrüsenhormonen
Körperzellen werden überansprucht

Symptomatik

Herz: schlägt bereits in Ruhe zu schnell

ZNS: reizbar, nervös, schlechte Beherrschung

Augen: empfindlicher, Augen tränen und treten eventuell stärker hervor
(Exophthalmus), Sehen von Doppelbildern

Ursachen einer Hyperthyreose

Immunogen-bedingte Hyperthyreose (Typ Basedow)

TSH-Rezeptor-Antikörper stimulieren die Schilddrüse

Autonome Struma (einschließlich autonomes Schilddrüsenadenom)

autonome Zellklone können sich vermehren

Ungesteuerte TSH-Sekretion

Hypophysenadenome, T₃-Resistenz

Schilddrüsenkarzinome mit hormonell aktiven Metastasen

äußerst selten

Therapie der Hyperthyreose

Thyreostatika

Operation

Radioiod-Therapie

Schilddrüsengewebe
wird durch die β -Strahlung
von ^{131}I zerstört

Iodisationshemmstoffe

Iodinationshemmstoffe

Iodid

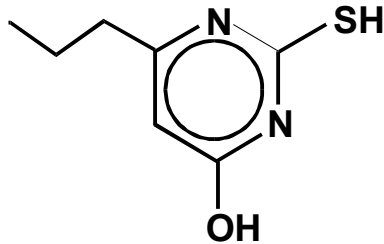
Hemmstoffe der
Thyroid-Peroxidase
Thioamid-Thyreostatika

Hemmstoffe der **Iodid-**
Aufnahme in die
Schilddrüse
Ionen

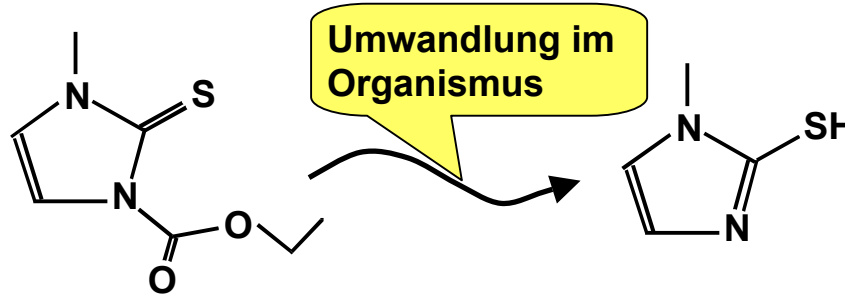
hemmt in hohen
Dosen die **Freisetzung**
von **Schilddrüsen-**
hormonen

Hemmstoffe der Thyroid - Peroxidase

Wirkstoffe (Thioamide, Thioharnstoff-Derivate)



*Propylthiouracil,
2-Mercapto-4-hydroxy-
6-propyl-pyrimidin*



*Carbamazol,
1-Methyl-2-mercapto-
3-carbethoxy-imidazol*

*Thiamazol (Methimazid),
1-Methyl-2-mercapto-
imidazol*

Pharmakokinetik

Carbimazol und Thiamazol sind etwa 10 mal wirksamer als Propylthiouracil

Halbwertszeit: 6 – 13 h

Inaktivierung durch Oxidation (am Schwefel) und Glucuronidierung

Wirkungsmechanismen

hemmen die Thyroid-Peroxidase

klinische Wirkung setzt erst ein, wenn Hormondepots der Schilddrüse geleert sind

Hemmstoffe der Thyroid - Peroxidase

Unerwünschte Wirkungen

Agranulozytose, beginnt oft mit eitriger Angina tonsillaris

→ **Therapieabbruch**

Leukopenien, geringgradig

allergische Reaktionen

Hypothyreose

Schwangerschaft und Laktation

keine Kontraindikation

kleinstmögliche Dosis

Hyperthyreosen in der Schwangerschaft führen zu erhöhter Missbildungs- und Abortrate

Radioiod - Therapie

¹³¹I

β^- - Strahlung

$T_{1/2} = 8,3 \text{ d}$

Reichweite ca. 1 cm

Applikation

früher bei Patienten älter als 40 Jahre, heute auch ab 25 Jahren

Rezidiv-Hyperthyreose

Organdosis von etwa 200 Gray

Kontraindikation

bei Schwangeren und Stillenden

bei Kindern

bei unzureichender Radionuklidspeicherung in der Schilddrüse

Posttherapeutische Hypothyreose

wird bewusst in Kauf genommen, da mit Thyroxin leicht therapierbar

kann sich erst viele Jahre nach Radioiodtherapie manifestieren

→ langjährige Nachkontrolle

Kriterien für Therapie (Basedow-Hyperthyreose)

Thyreostatika

generell initial,
jüngeres und mittleres
Lebensalter

kleine diffuse Strumen

zur Vorbereitung auf
Operation

Intervalltherapie nach
Radioiod-Applikation

Schwangerschaft

Operation

mittleres Lebensalter,
stärkere Beschwerden
und Symptome

mangelhafte Befolgung
ärztlicher Anordnungen

große (Knoten-) Strumen

Persistieren oder Rezidive
nach Thyreostatika

Unverträglichkeit von
Thyreostatika
(Schwangerschaft)

Radioiod-Therapie

höheres Lebensalter (> 40 a)

mangelhafte Befolgung
ärztlicher Anordnungen

mittelgroße diffuse Strumen,
Rezidivstruma nach Operation

erhöhtes Operationsrisiko,
Operationsablehnung

Persistieren oder Rezidive
nach Thyreostatika oder
Operation

Unverträglichkeit von
Thyreostatika

Hypothyreose

Subjektive Beschwerden

Leistungsminderung, Schwäche, Lethargie, Antriebsmangel, Müdigkeit, Kältegefühl und Frieren, Gedächtnisminderung, Verstopfung, verminderte Schweißneigung

***seltener:* depressive Stimmungen, Gewichtszunahme, Herzbeschwerden, Haarausfall, Appetitlosigkeit, Gliederschmerzen**

Objektive Befunde

trockene und raue Haut, tiefe Stimme, langsame Sprache, Schwellung der Lider und des Gesichts, rauhes Haar, Verlangsamung des Pulsschlags, verlangsamte Sehnenreflexe

***seltener:* große Zunge, heisere und belegte Stimme, Herzvergrößerung, hoher Blutdruck**

Hormonpräparate

Thyroxin, T₄

Euthyrox[®], Thevier[®], L-Thyroxin Henning[®]

Mittel der Wahl

einmalige Einnahme als Tagesdosis ca. 30 – 60 Minuten vor dem Frühstück

Absorption von T₄ ist bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme vermindert

Triiodthyronin, T₃

Thybon[®]

für einen ausgeglichenen Hormonspiegel wären 5 – 6 Dosen täglich erforderlich

Kombinationspräparate

Thyroxin-T₃ Henning[®], Prothyroid[®]

Therapieschemata

einschleichende Substitutionstherapie

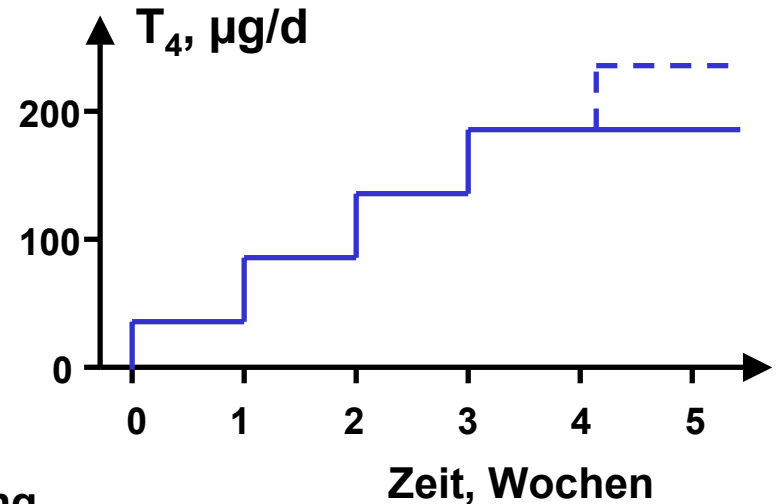
Abnahme der endogenen Hormonproduktion

Zielgröße: $\sim 120 \mu\text{g T}_4 / \text{l}$

Initialdosis: $12,5 - 50 \mu\text{g T}_4 / \text{d}$

nach 1 – 4 Wochen jeweils Erhöhung
um Initialdosis

Erhaltungsdosis: $100 - 200 \mu\text{g T}_4 / \text{d}$



Indikationen zur Hormonsubstitution

alle Formen der **Hypothyreose**

einschleichende Substitutionstherapie

Myxödem-Koma

500 µg T₄ i.v.; 100 – 200 µg T₄ i.v. (ab zweiten Tag); später orale Substitution

Rezidivprophylaxe nach **Strumektomie**

Suppressionsbehandlung der endemischen und sporadischen **Struma**

Hypertrophe Form der **Immunothyreoiditis**

Suppressionbehandlung nach Thyreoidektomie und Radioiodbehandlung von **Schilddrüsenkarzinomen**

Begleittherapie bei **thyreostatischer Therapie** der Hyperthyreose

Kontraindikation: frischer Myokardinfarkt