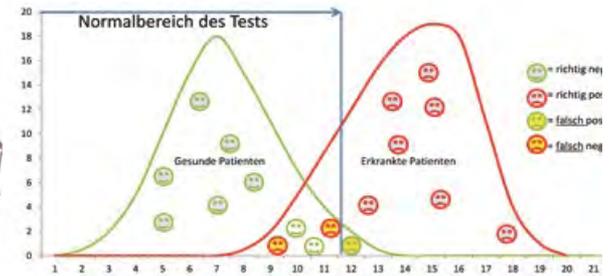
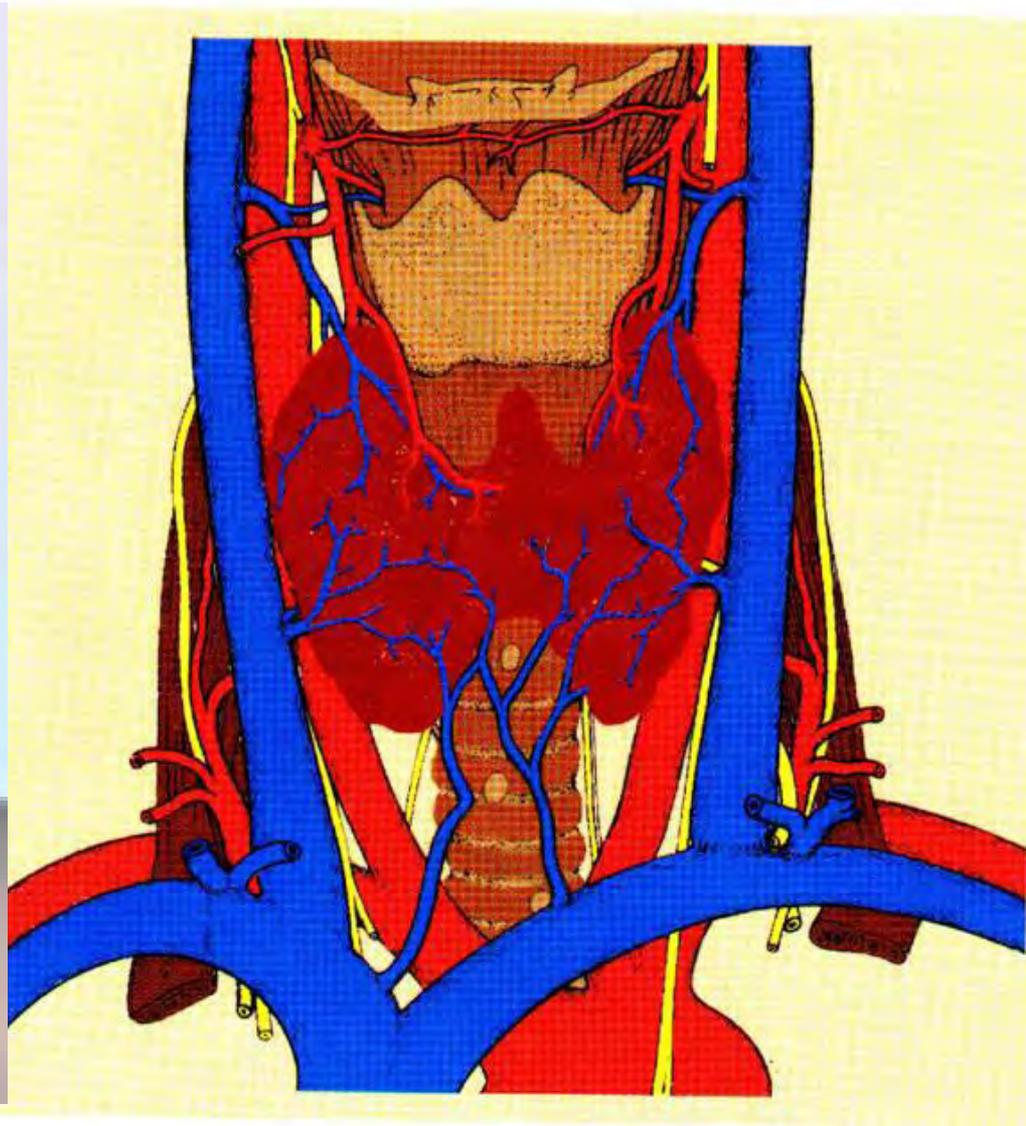


Diagnostik der Schilddrüse

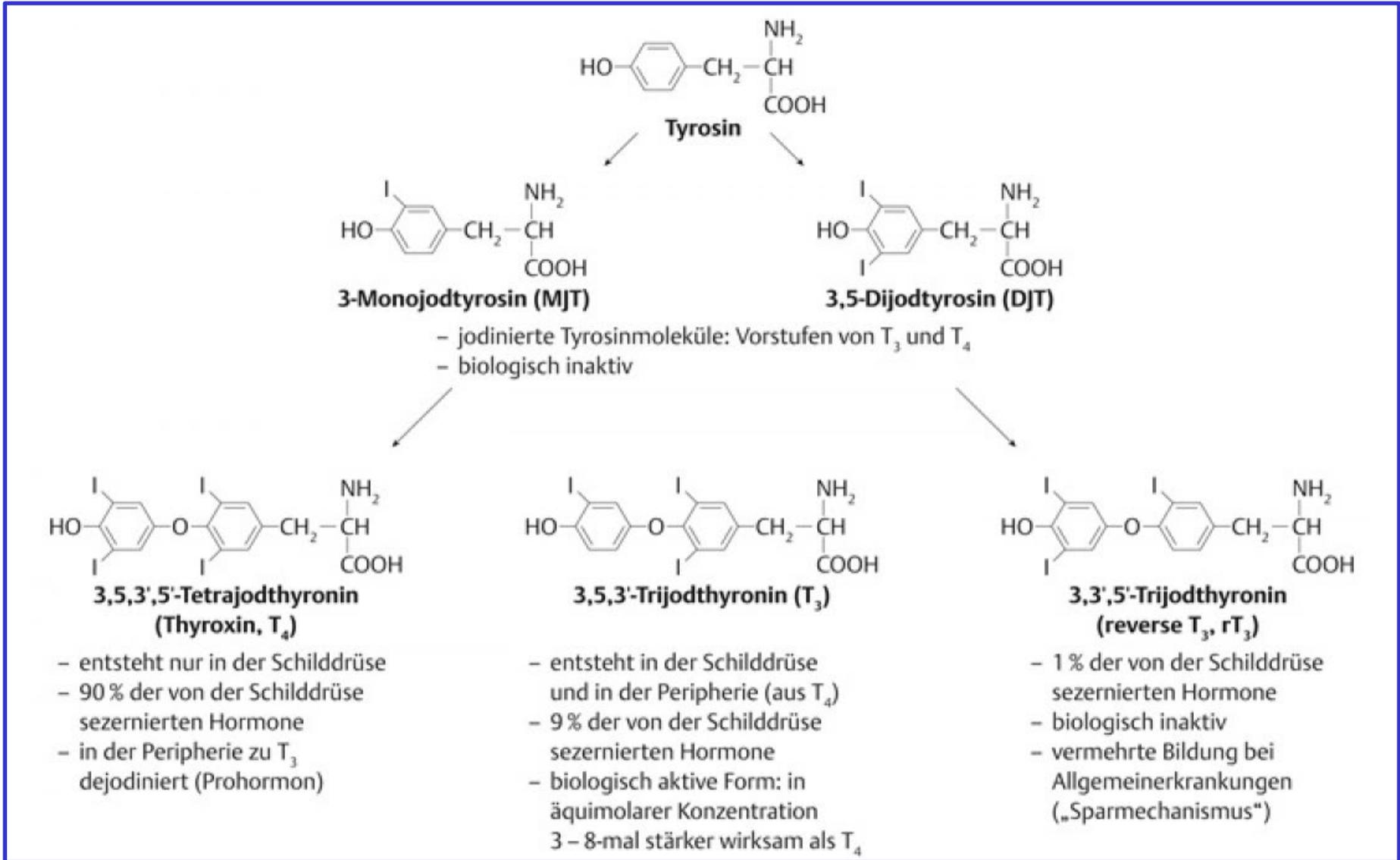


Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer, MBA
Zentrale Einrichtung UKM Labor
Universitätsklinikum Münster

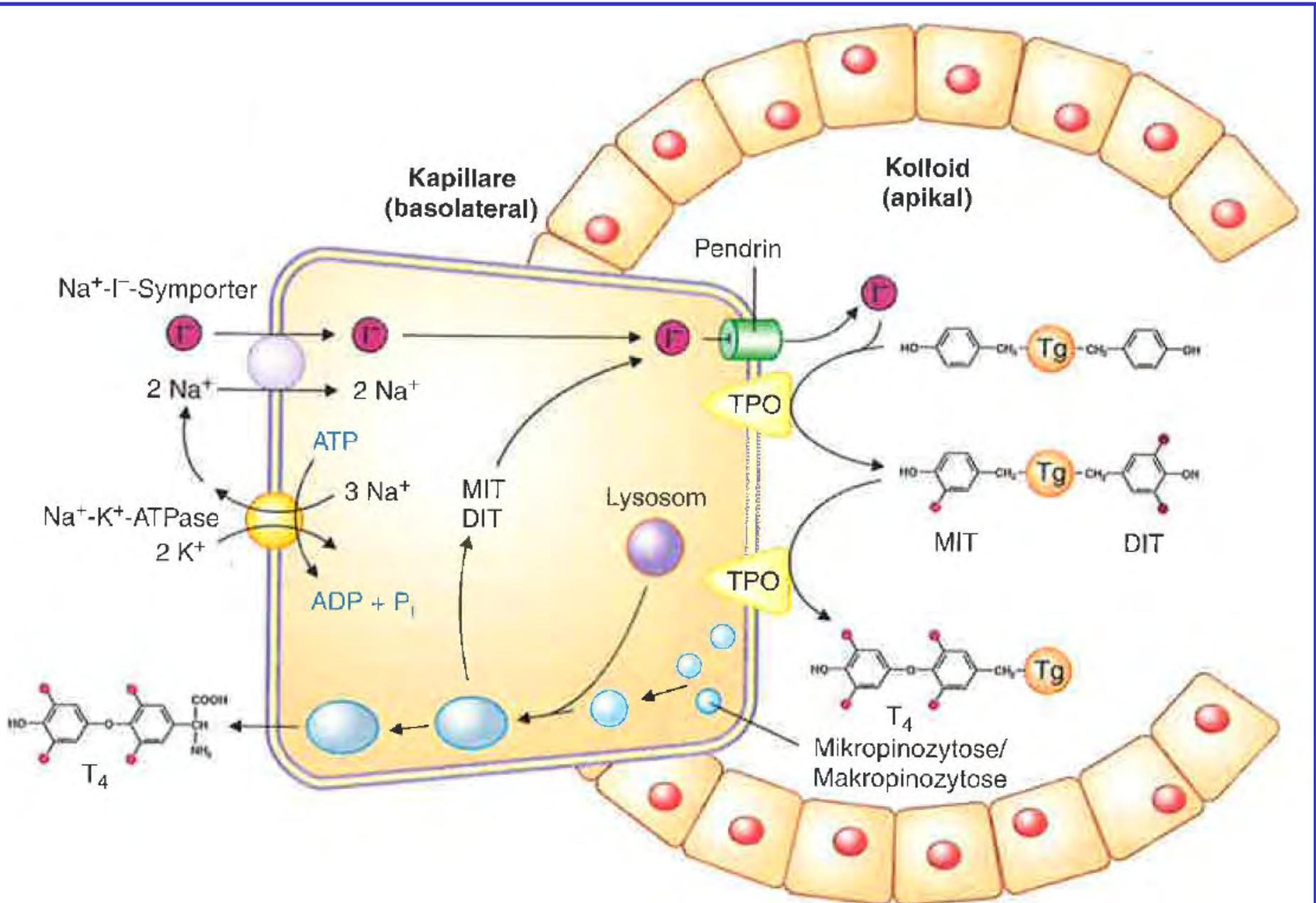


- Größte endokrine Drüse
- Unterhalb des Schildknorpels

Struktur von T4, T3 und rT3 (reversem T3)



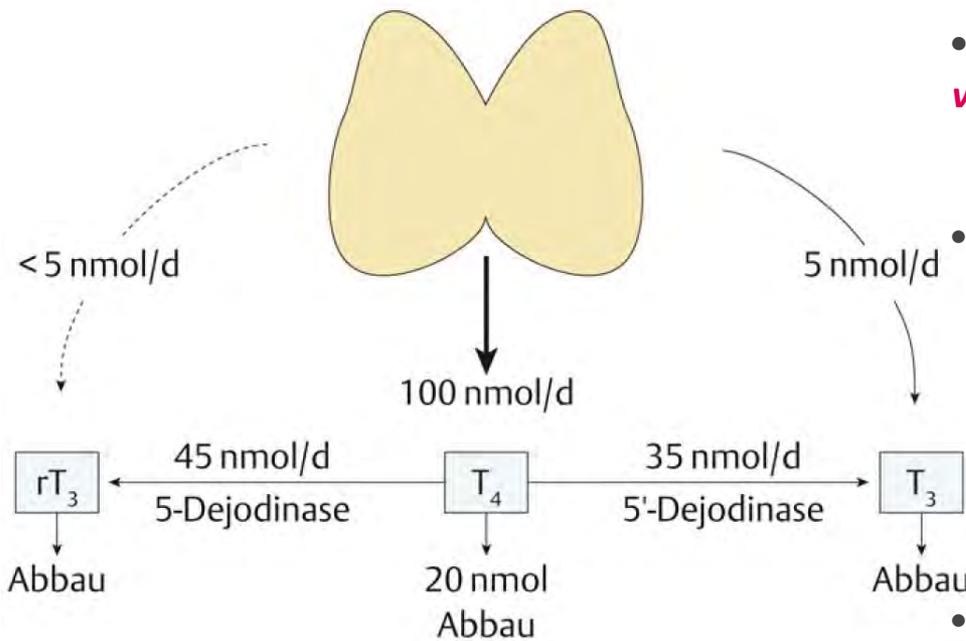
Synthese und Speicherung von Schilddrüsenhormonen



TPO = Thyreoidea-Peroxidase

TG = Thyreoglobulin

Synthese von T4, T3 und rT3 (reverssem T3)



- grösster Anteil von **ft3** entsteht durch **Dejodinierung von T₄** in der Peripherie

- Art der Dejodinierung von T₄ bestimmt biologische Aktivität:

- 5'-Dejodinierung führt zu biologisch aktivem T₃: "step-up"-Prozess
- 5-Dejodinierung führt zu biologisch inaktivem reverse T₃ (rT₃): "step-down"-Prozess

- 80% des T₄ wird durch Dejodinierung metabolisiert: 35% zu T₃ und 45% zu rT₃. 20% des T₄ wird durch Glukuronidierung, Sulfonidierung, Deaminierung und Dejodinierung in Leber und Niere inaktiviert

- Plasma-Halbwertszeiten der verschiedenen Hormone
 - für T₄: 7 Tage
 - für T₃: 1 Tag
 - für rT₃: 4.5 Stunden

Dejodinasen

Typ-I-Dejodinase (5'-Dejodinase)

- häufigste Form in Leber, Niere, Schilddrüse, Skelett- und Herzmuskel
- konvertiert T4 zu T3
- **Aufgabe: T3 für Peripherie bereitstellen**
- erhöhte Aktivität bei Hyperthyreose (hohe T3-Spiegel im Blut)
- gehemmt durch Propylthiouracil (PTU): T3-Konzentrationen sinken

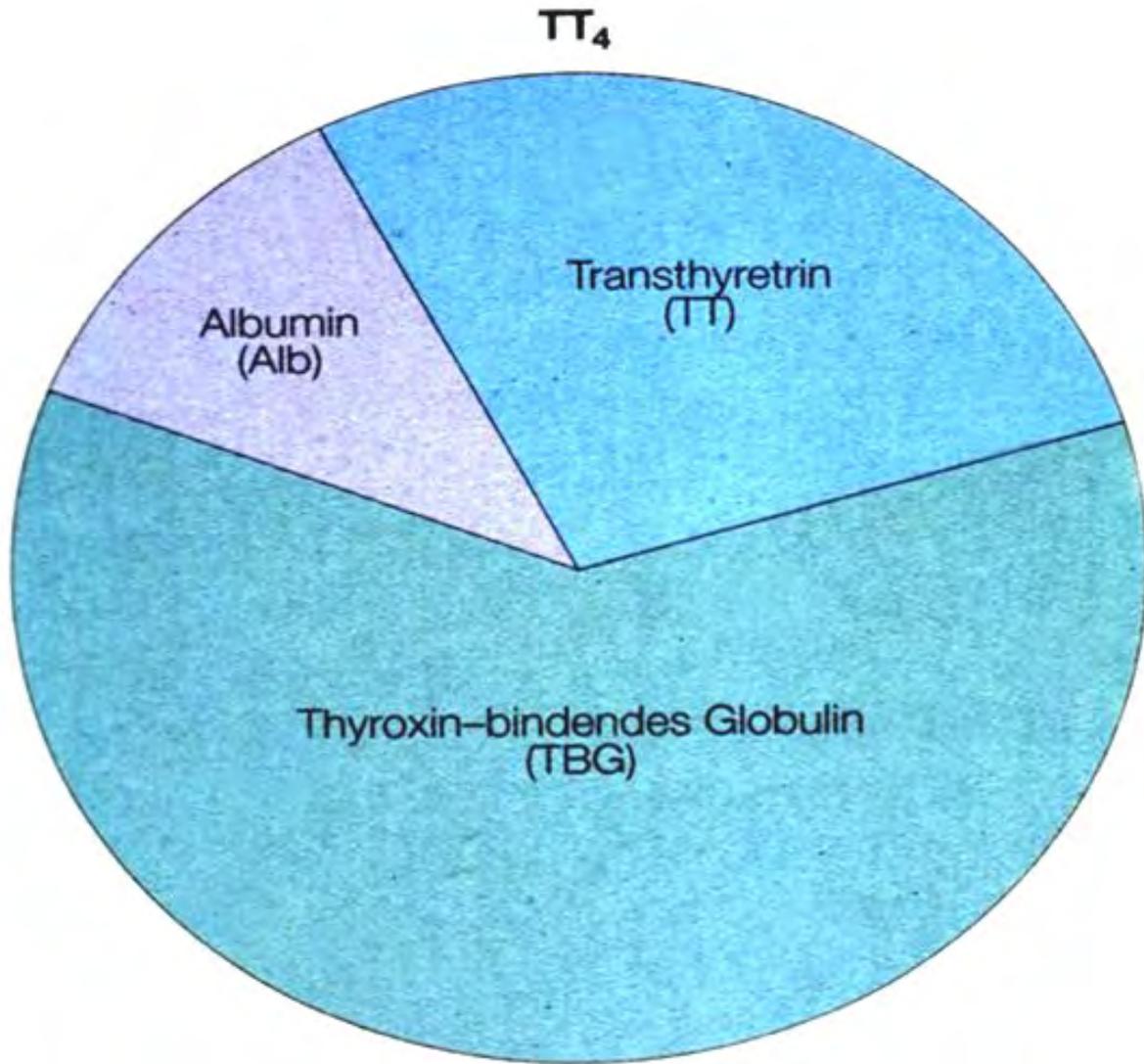
Typ-II-Dejodinase (5'-Dejodinase)

- in Gehirn und Hypophyse
- konvertiert T4 zu T3
- **Aufgabe: intrazelluläres T3 im ZNS konstant halten**
- reagiert sehr sensibel auf zirkulierendes T4
- tiefe T4-Spiegel: Aktivierung des Enzyms
- hohe T4-Spiegel: Hemmung des Enzyms (Schutz des ZNS vor T3-Exzess)

Typ-III-Dejodinase (5-Dejodinase)

- in Plazenta, fetaler Leber und ZNS
- dejodiniert T4 zu rT3 und T3 zu 3-3'-Dijodothyronin (beides biologisch inaktiv)
- **Aufgabe: Inaktivierung von T4 und T3**
- Inaktivierung des mütterlichen T4
- Schutz des Fetus/ZNS vor T4-Exzess

Distribution von T4, T3 und rT3 (reversesem T3)



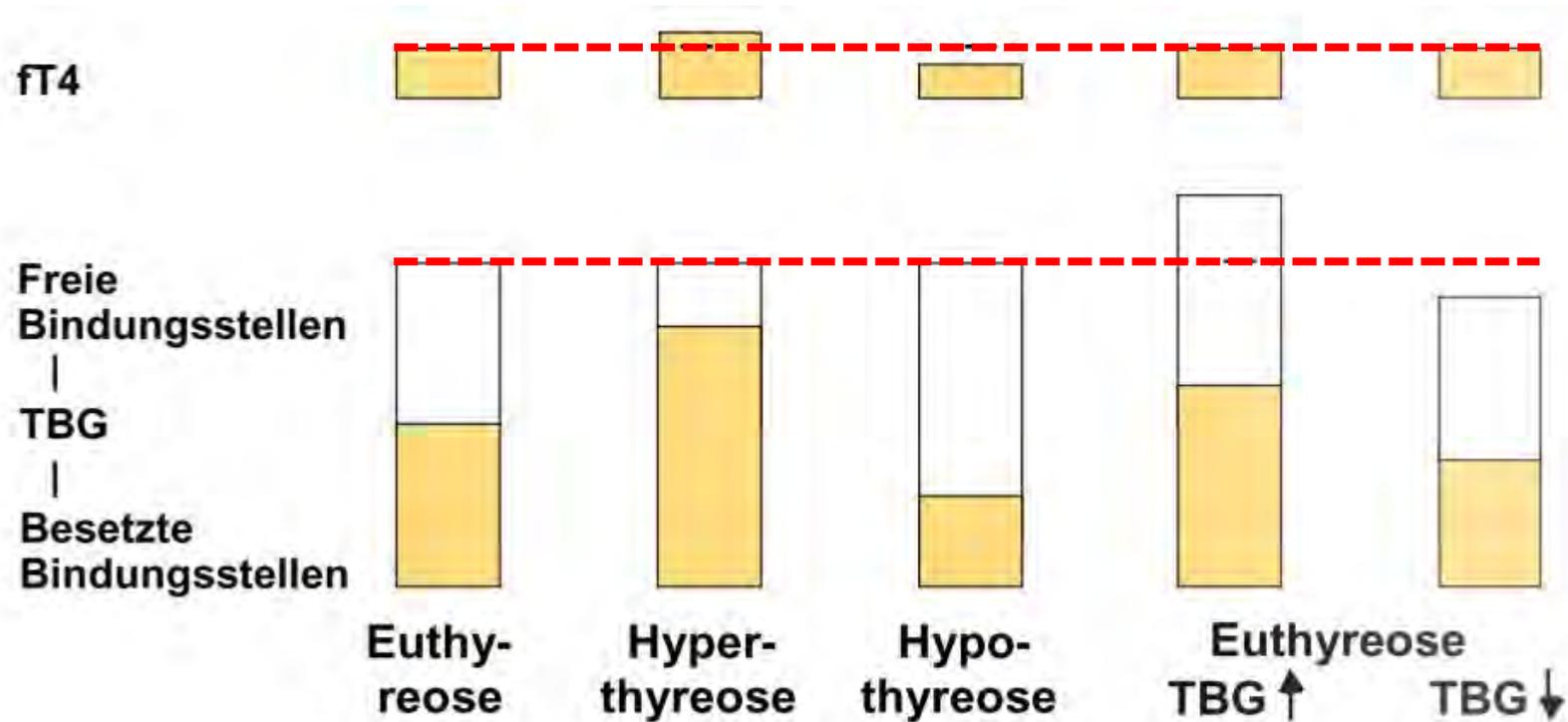
FT₃
ca. 0.25 %



FT₄
ca. 0.02 %

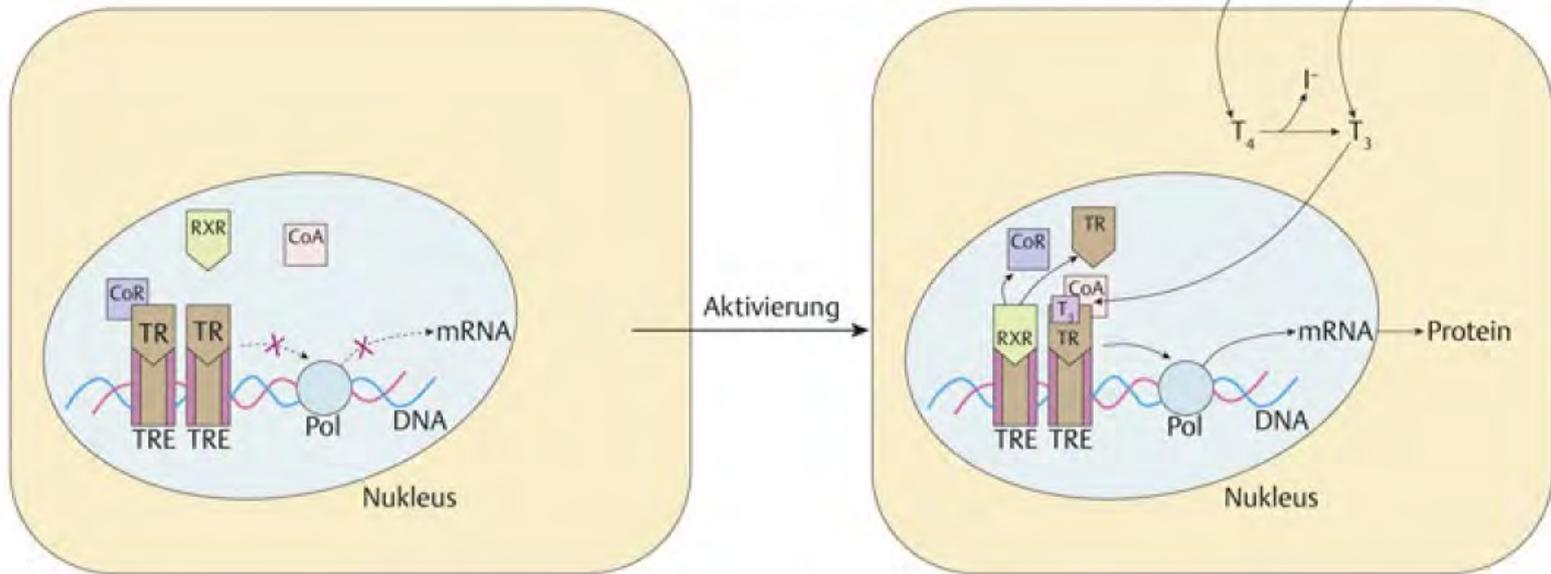


Freie und gebundene SD-Hormone



- Änderungen der Konzentration der Bindungsproteine verändert Gesamtkonzentration der Hormone
 - **Östrogene (orale Antikonzeption, Schwangerschaft) erhöhen** die TBG-Konzentration
 - **schwere Systemerkrankungen (z.B. Leberzirrhose) vermindern** TBG-Konzentrationder freie Hormonanteil bleibt jedoch unverändert
- Bestimmte Medikamente wie z.B. **Salizylate, Diazepam, Phenytoin, Sulfonylharnstoffe und Heparin** können an TBG binden und an TBG gebundene Schilddrüsenhormone verdrängen. Dadurch steigt der "freie,, Hormonanteil im Serum an.

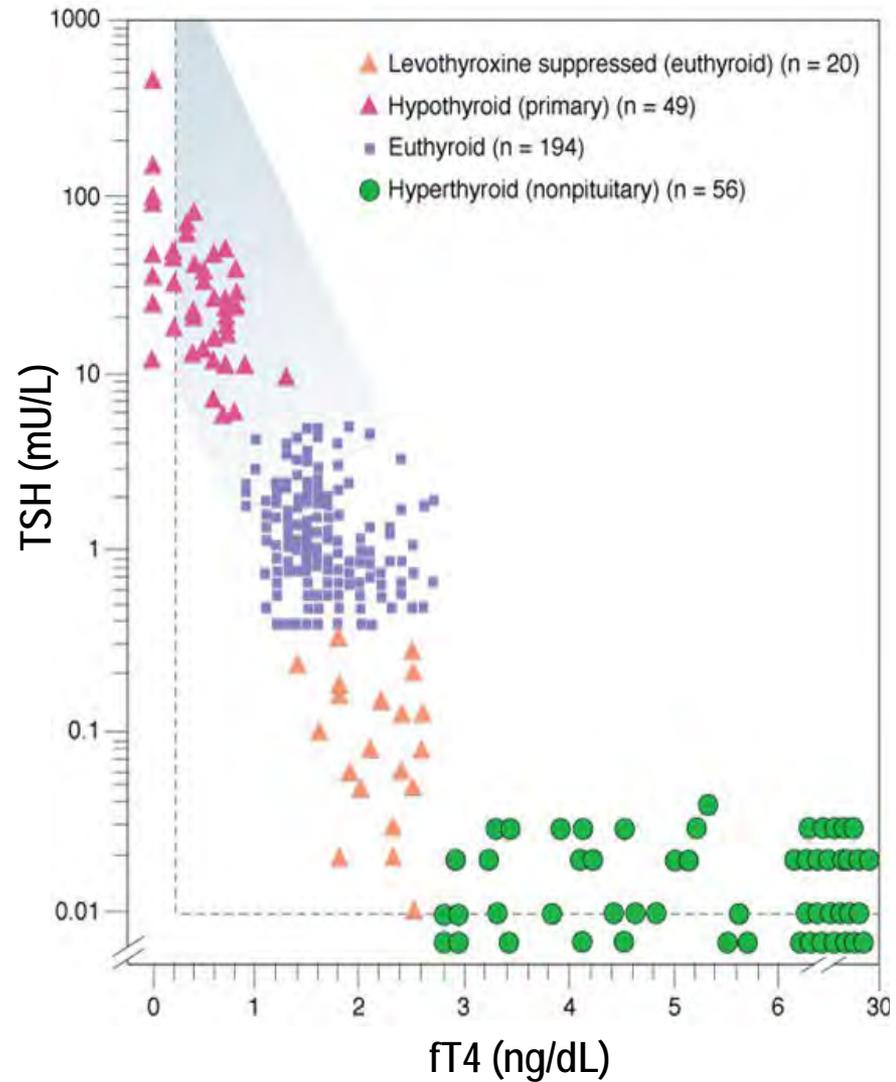
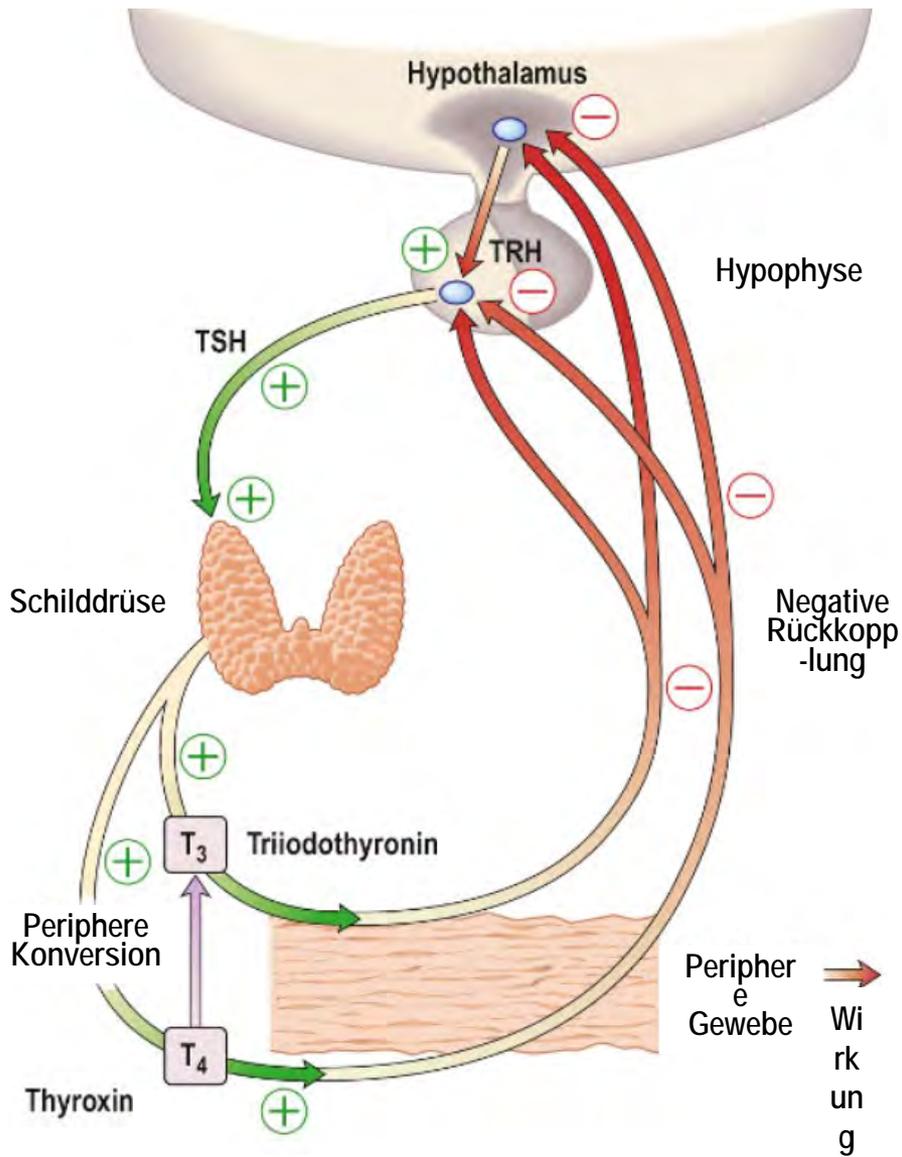
Wirkung von T4 und T3



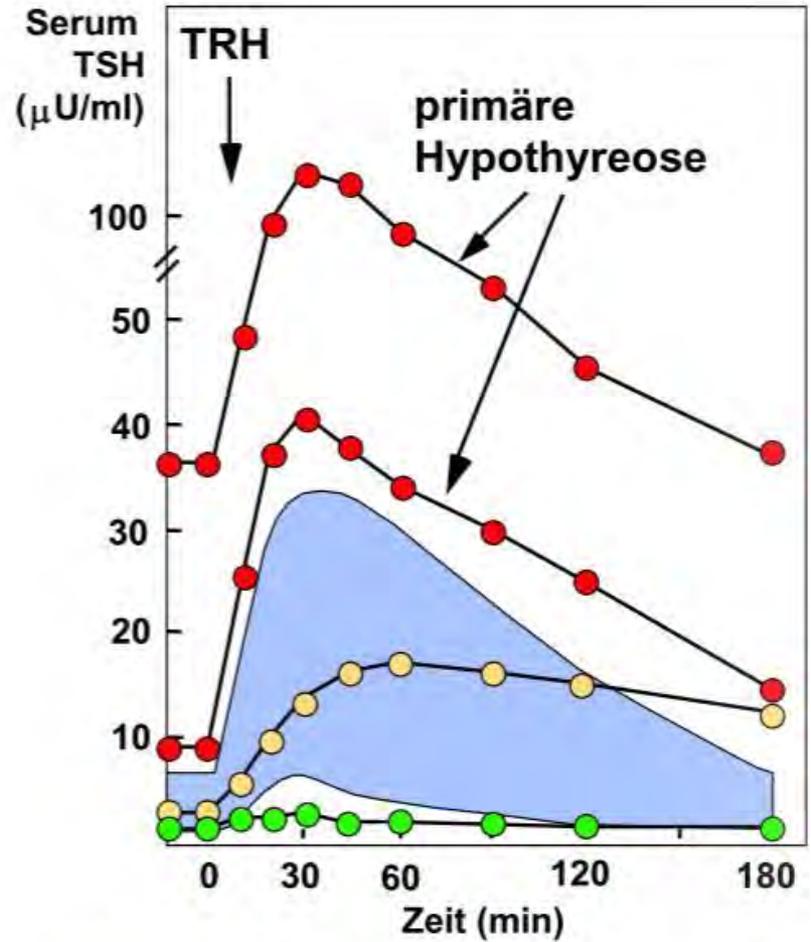
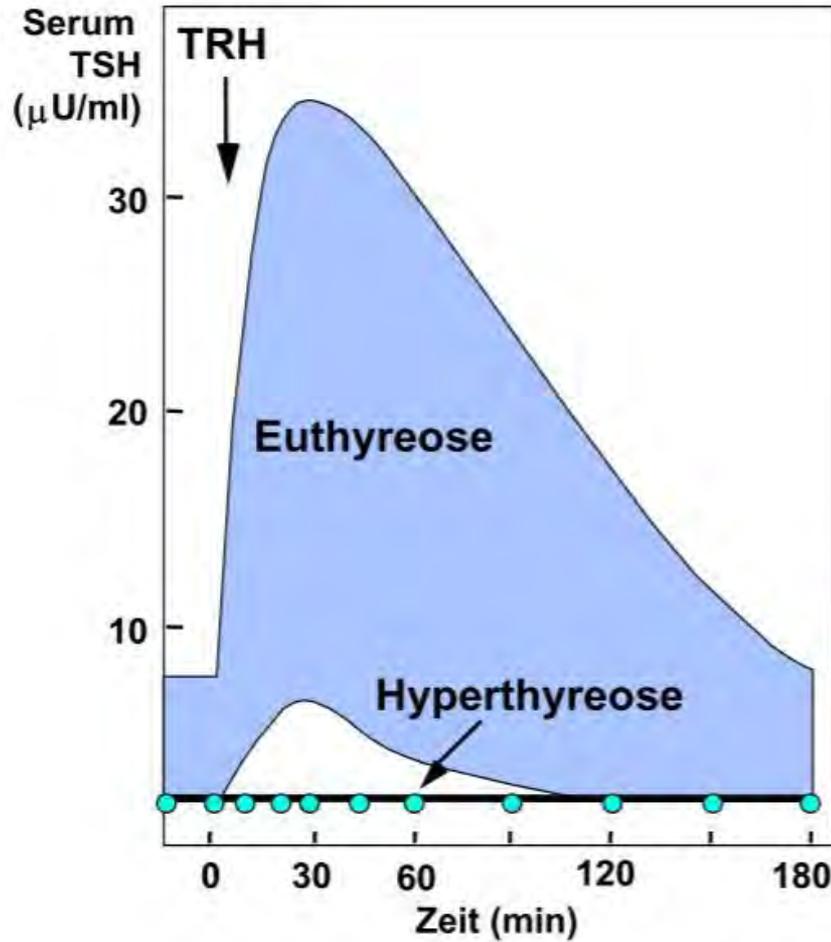
- Fetale Entwicklung (ZNS, Skelett)
- Grundumsatzsteigerung
- Kardiovaskulär

- Gastrointestinal
- Neuromuskulär
- Lipidstoffwechsel

Regelkreis: Schilddrüsenhormone

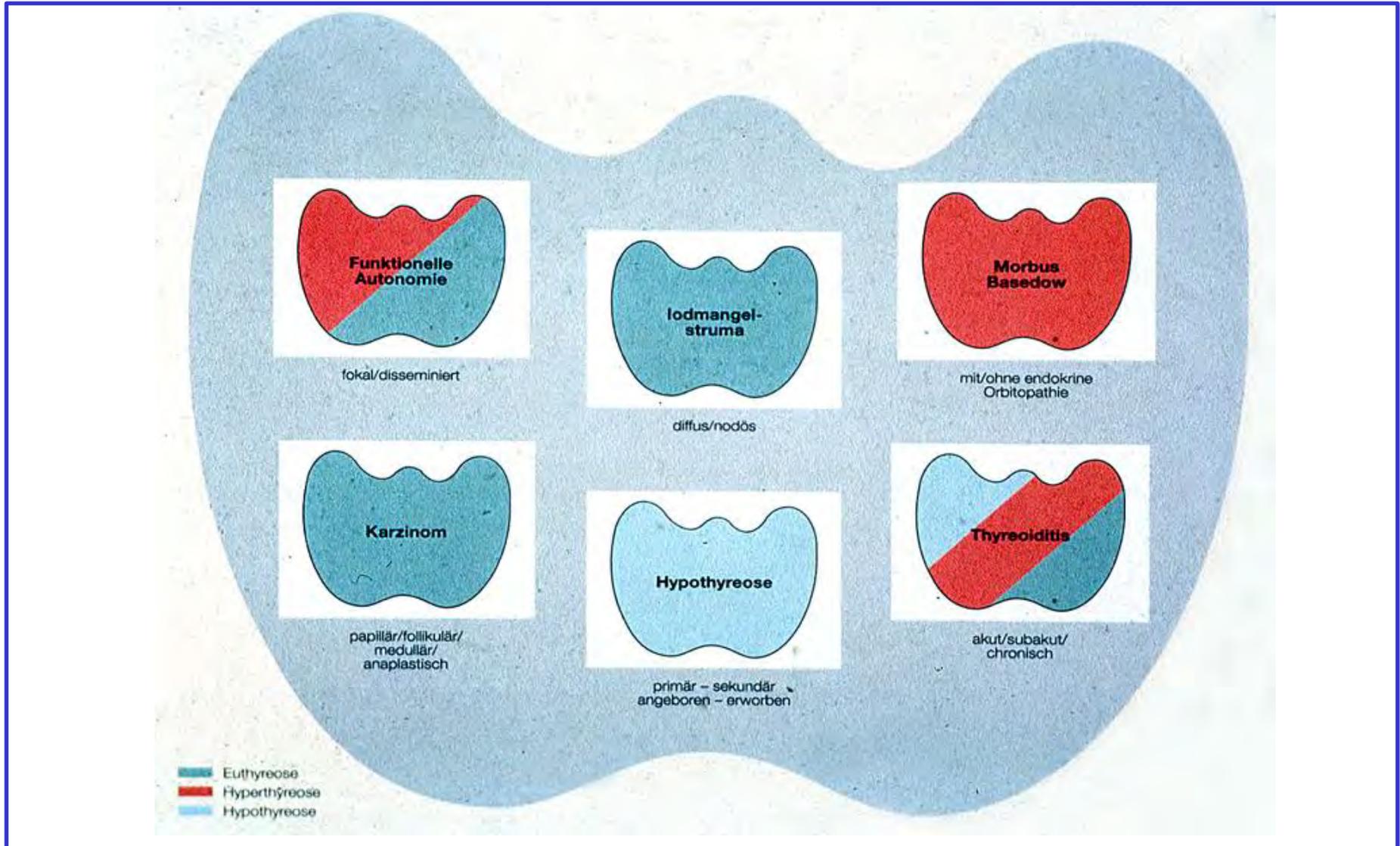


TRH-Test

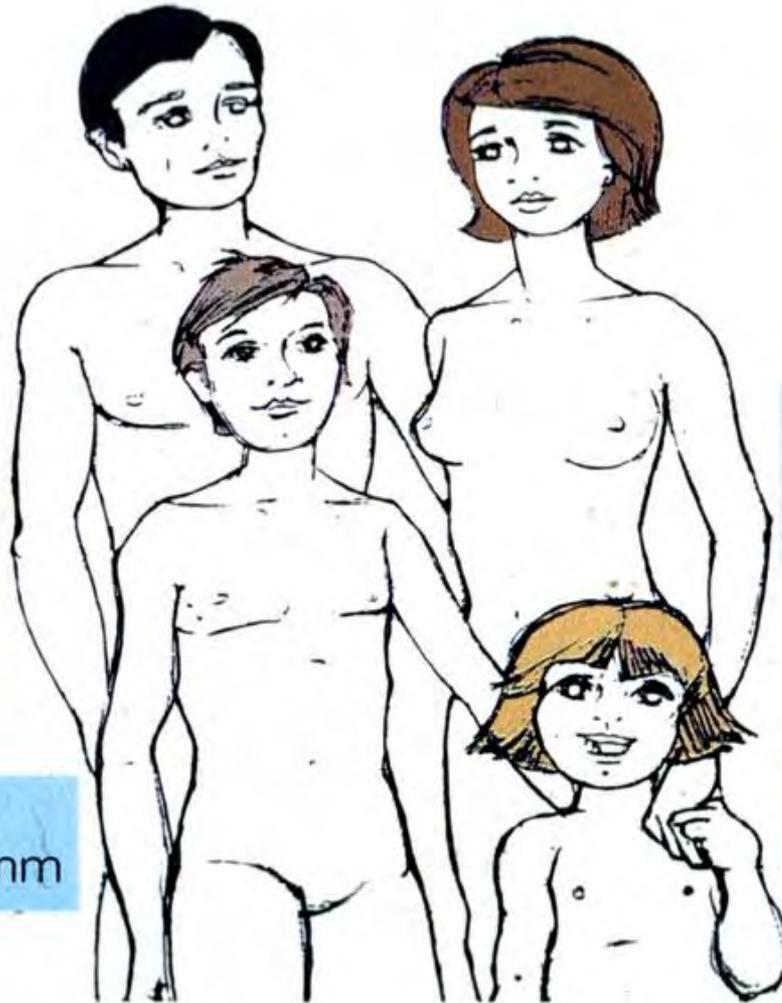


Sekundäre Hypothyreose: ● = hypothalamisch, ● = hypophysär

Hypo-/Hyper- und Euthyreose bei Schilddrüsenerkrankungen



Durchschnittliche Iodtagesaufnahme 120 µg/Tag



Jugendliche und Erwachsene: 200 Mikrogramm

Schwangere und stillende Mütter: 230-260 Mikrogramm

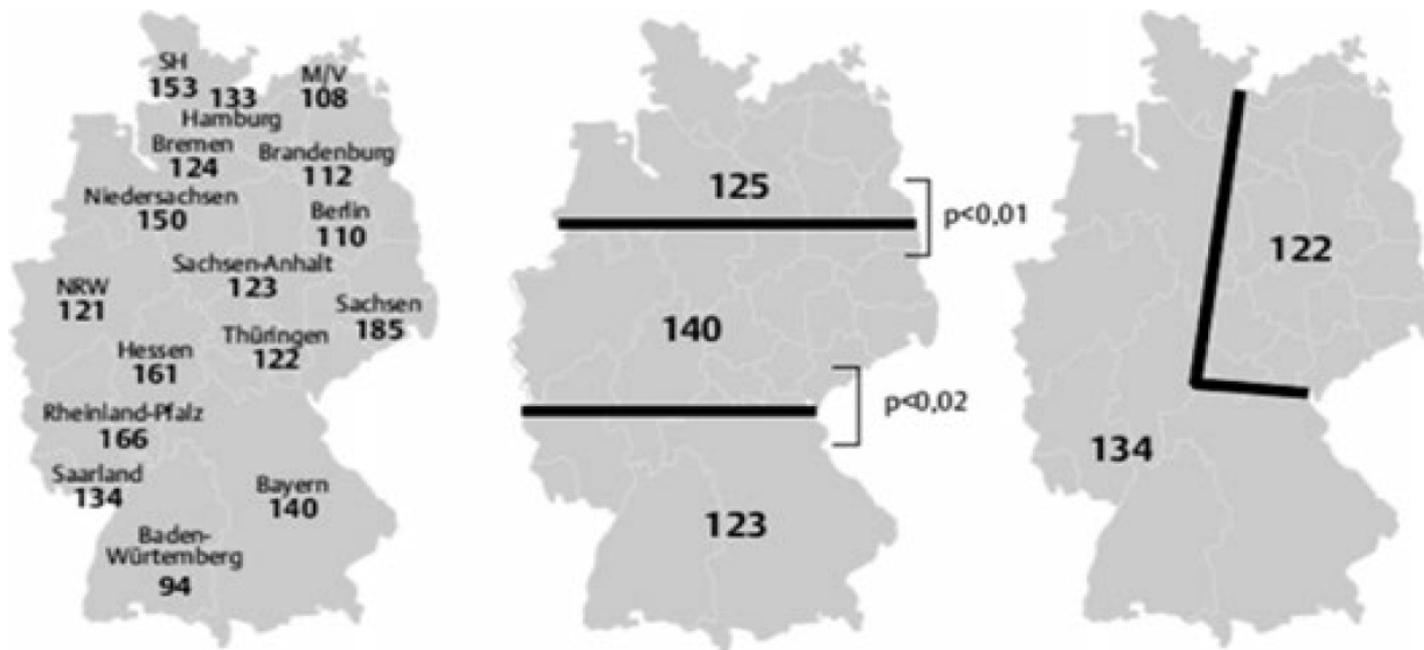
Schulkinder: 140-180 Mikrogramm

Kleinkinder: 100-120 Mikrogramm

90 % aller SD-Erkrankungen sind euthyreote Strumen (häufigste endokrine Erkrankungen)

Versorgung mit Jod in Deutschland

Die von WHO empfohlene Jodid-Ausscheidung beträgt 100 – 200 µg/L



Author	Period of investigation	Age	Sex	n	Median	MV	SD	Median	MV	SD
					[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/g creatinine]	[µg/g creatinine]	[µg/g creatinine]
Meisinger et al. 2012	2002–2006	25–88	m/f	1351/1154	110		IQ 64–169			
	2006–2008	32–81	m/f	1292/1024	151		IQ 97–214			
Völzke et al. 2013	1997–2001	37–65	m	2023	135		IQ 91–187	120		IQ: 92–160
		35–61	f	2033	110		IQ 63–170	155		IQ: 114–208

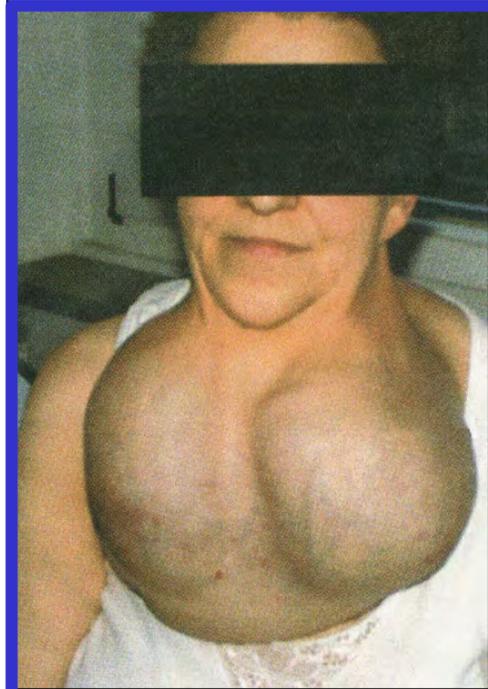
Freitag, 23. April 2010



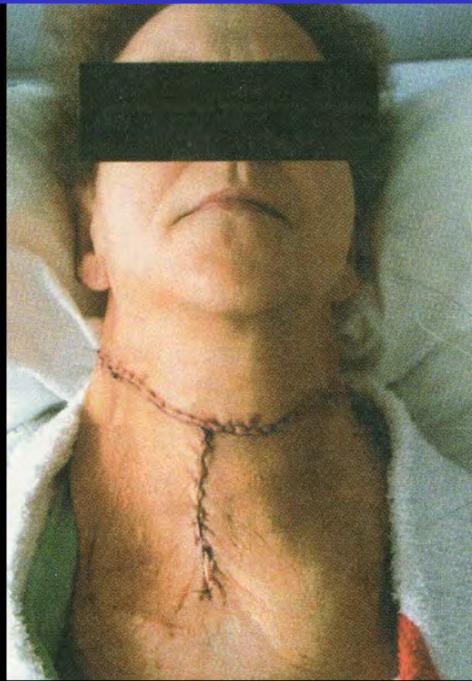
Jeder zweite Niedersachse hat Jodmangel

Hannover – Jeder zweite Niedersachse bekommt zu wenig Jod mit der Nahrung und ist damit gefährdet, an der **Schilddrüse** zu erkranken. Darauf verweist die Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen (KVN) im Vorfeld der Papillon-Schilddrüsen-Gesundheitswoche vom 26. bis 30. April.

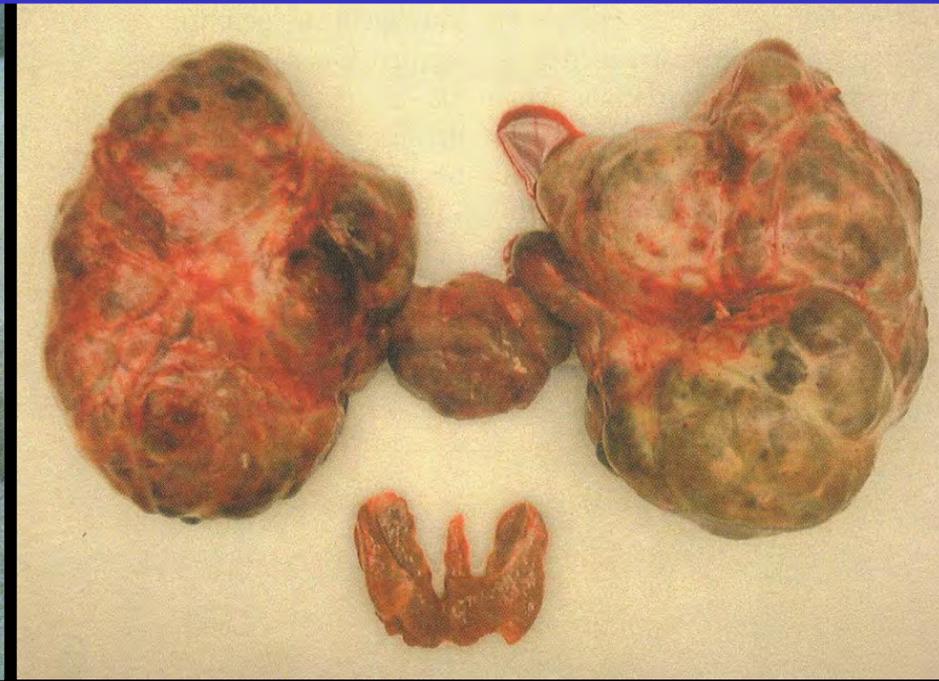
Fünf Kilo Schilddrüse zu viel!



Diese Struma hatte 20 Jahre Zeit, zu wachsen. Mit Rollkragenpullovern versuchte die Frau ihren Kropf zu kaschieren.

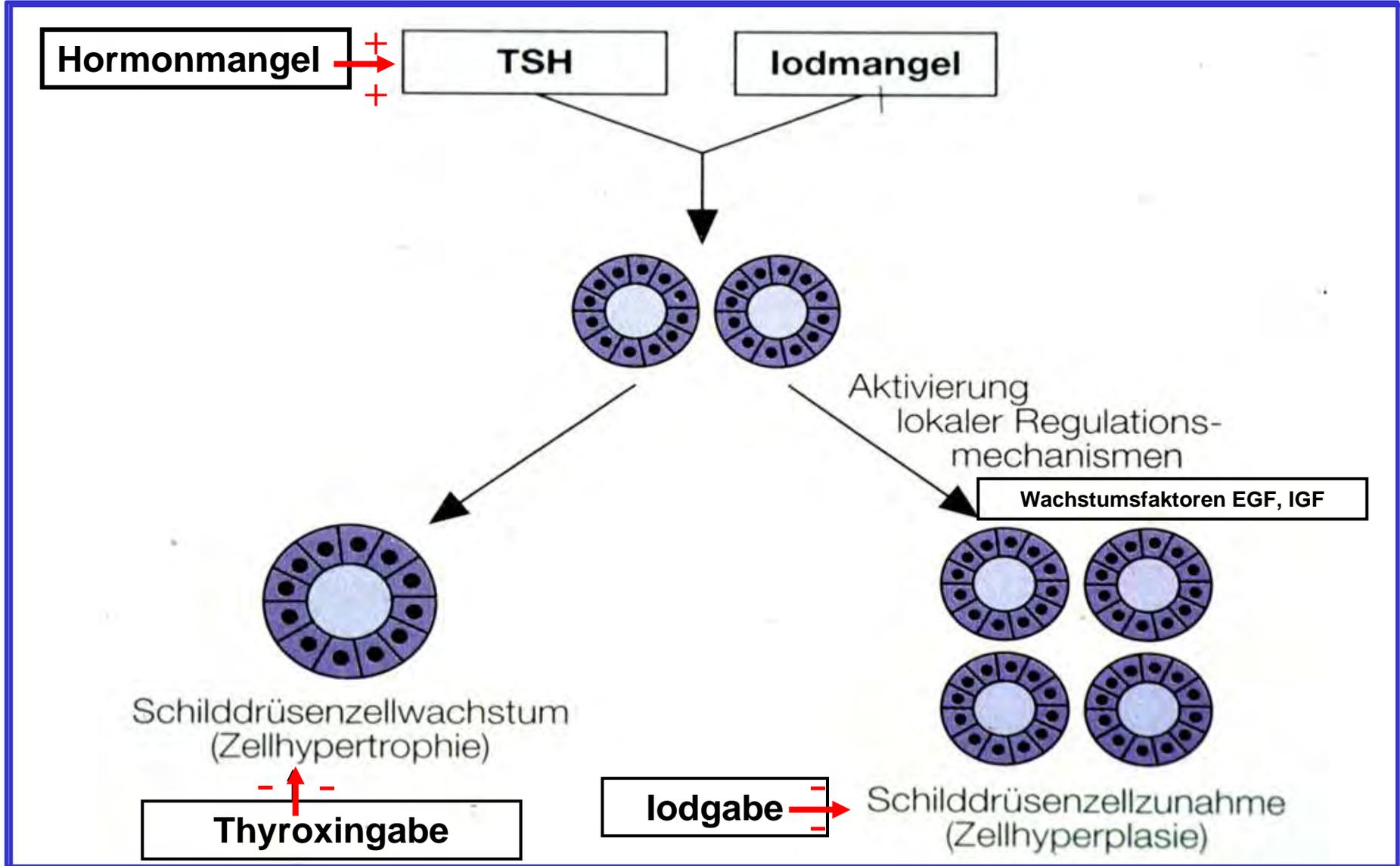


Der postoperative Befund. Frühestens ein halbes Jahr später sollen die überflüssigen Hautlappen noch reseziert werden.

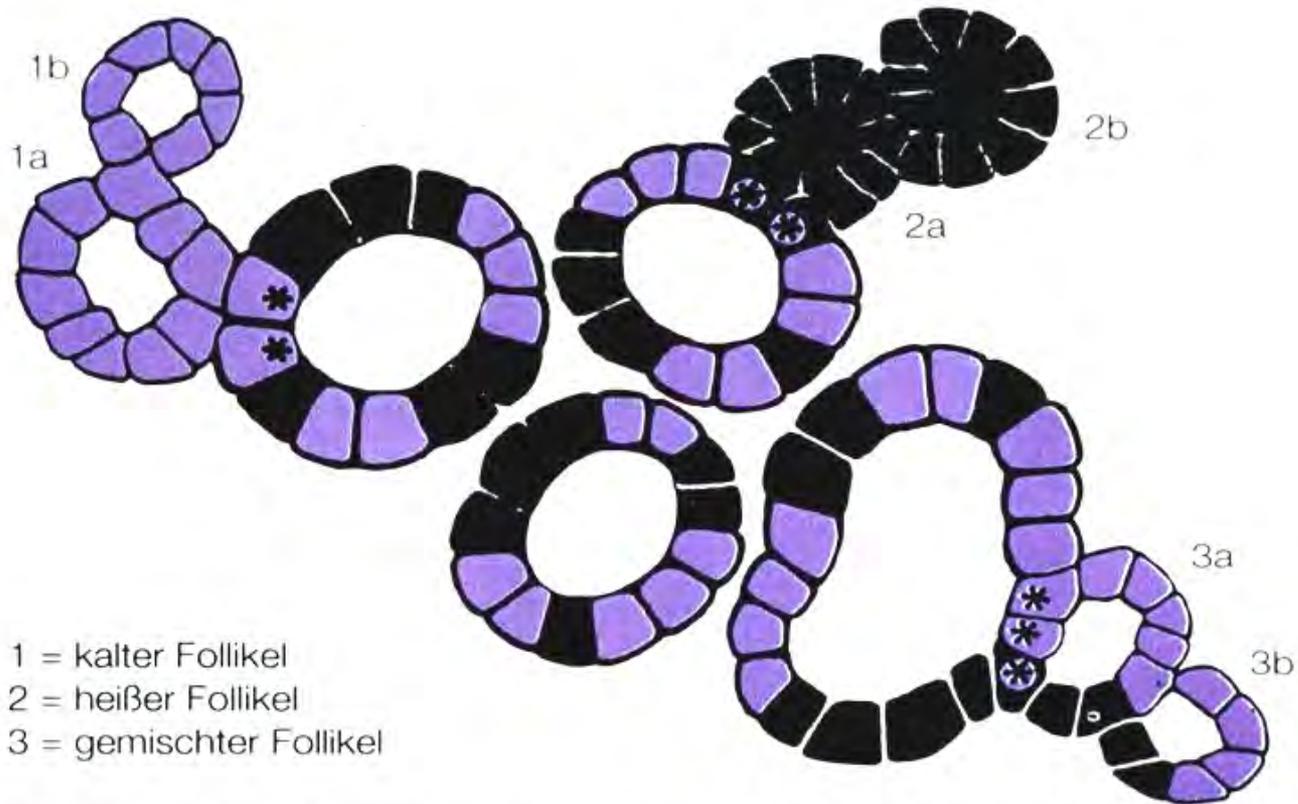


Im Vergleich zu den 100 g einer normalen Struma (unten) brachte die Schilddrüse dieser Patientin 5.1 kg (oben) auf die Waage.

Entstehung von Struma beim Iodmangel



Entwicklung einer funktionellen Autonomie bei lange bestehendem Jodmangel



- 1 = kalter Follikel
- 2 = heißer Follikel
- 3 = gemischter Follikel

Bildung von zwei Generationen heterogener Tochterfollikel aus normalen polyklonalen peroxidasereichen (■) bzw. peroxidasearmen (■) Mutterfollikeln.

* = genetisch prädisponierte Zellen, die zu einer raschen Replikation befähigt sind.

Struma - Diagnostisches Vorgehen

Basisdiagnostik:

- TSH= Screeningtest: normale Werte bei Euthyreose
- Sonografie

Wenn auffällig:

- fT3/fT4;
- Szintigrafie (Feinnadelpunktion bei kalten Knoten)
- Calcitonin (bei echoarmen Knoten)

Therapiekontrolle bei euthyreoter Struma

Therapie	Labor		Sono- graphie	Szinti- graphie
	TSH	FT ₃		
Operation	+	-	+	(+)
Medika- mente	↗	Schilddrüsen- hormone	+	(+)
	↘	Iodid	+	(+)

Niedrig normales TSH (0.5-0.8 mU/L), normales fT3/fT4

Kontrolle von Halsumfang/Palpationsbefund/Sonografie

40% der Patienten haben unter Therapie zu niedrige TSH-Werte!

Hyperthyreose

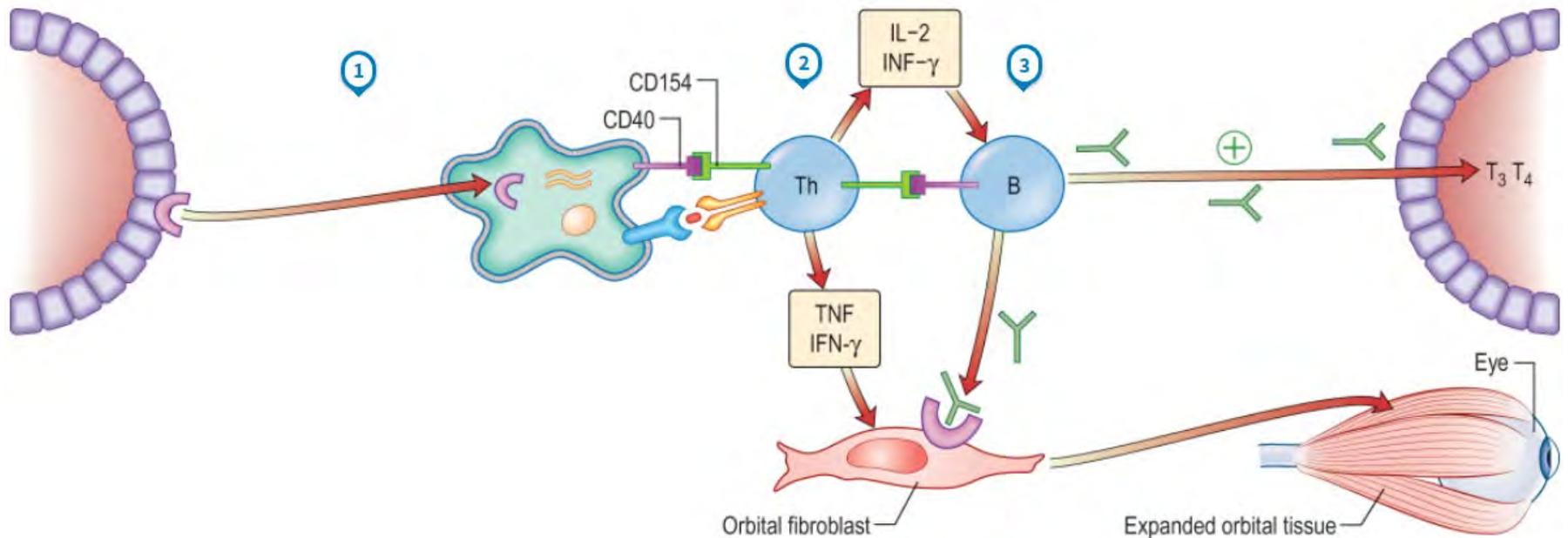
Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)

Suppression von TSH und Anstieg von fT3/fT4

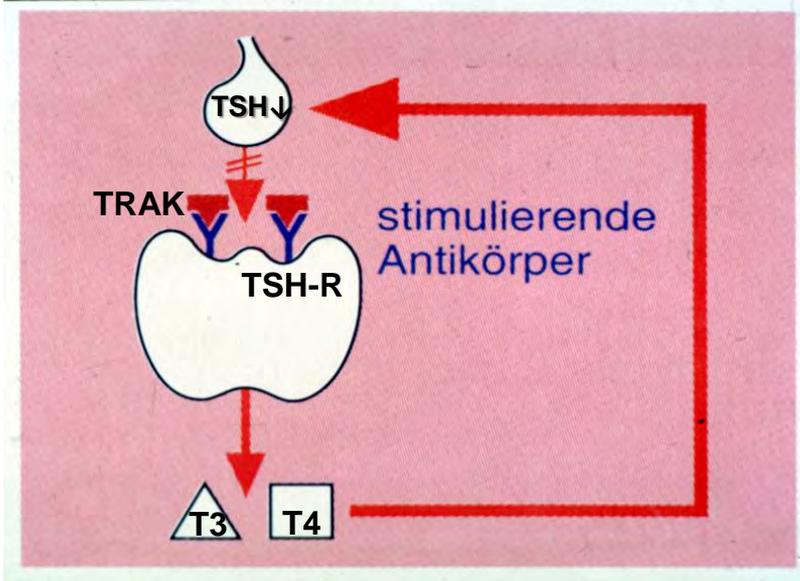
Ursachen:

- Autonomes Adenom
- Morbus Graves-Basedow
- Hyperthyreote Phase einer subakuten Thyreoiditis
- Seltene Formen (Karzinom, HVL-Adenom, exogene Zufuhr v. Thyroxin, paraneoplastisch, Schilddrüsenhormonresistenz, TSH-Rezeptormutationen, Trophoblasterkrankungen (betaHCG))

Pathogenetisches Modell des Morbus Basedow



- 1.) TSH-Rezeptor wird durch die Antigen-präsentierenden Zellen internalisiert und degradiert. Die Degradationsprodukte (Peptide) werden den Th-Zellen im HLA-Kontext präsentiert.
- 2.) Th-Zelle aktiviert direkt und indirekt (über IL-2 und IFN γ) die B-Zelle, die Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor produziert. Über TNF α und IFN γ induziert die Th Zelle die Expression des TSH-Rezeptors in orbitalen Fibroblasten und mesenchymalen Zellen verursacht.
- 3.) Die Antikörper gegen des TSH-Rezeptors (TRAK) induzieren die Produktion von T₃ und T₄ in den Thyreozyten und von Glykosaminoglykanen und Kollagen in orbitalen Fibroblasten. Dies produziert Hyperthyreose und Ophthalmopathie

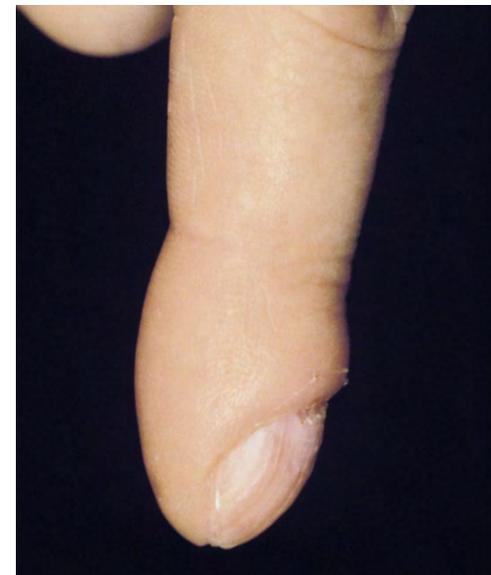


Häufig:

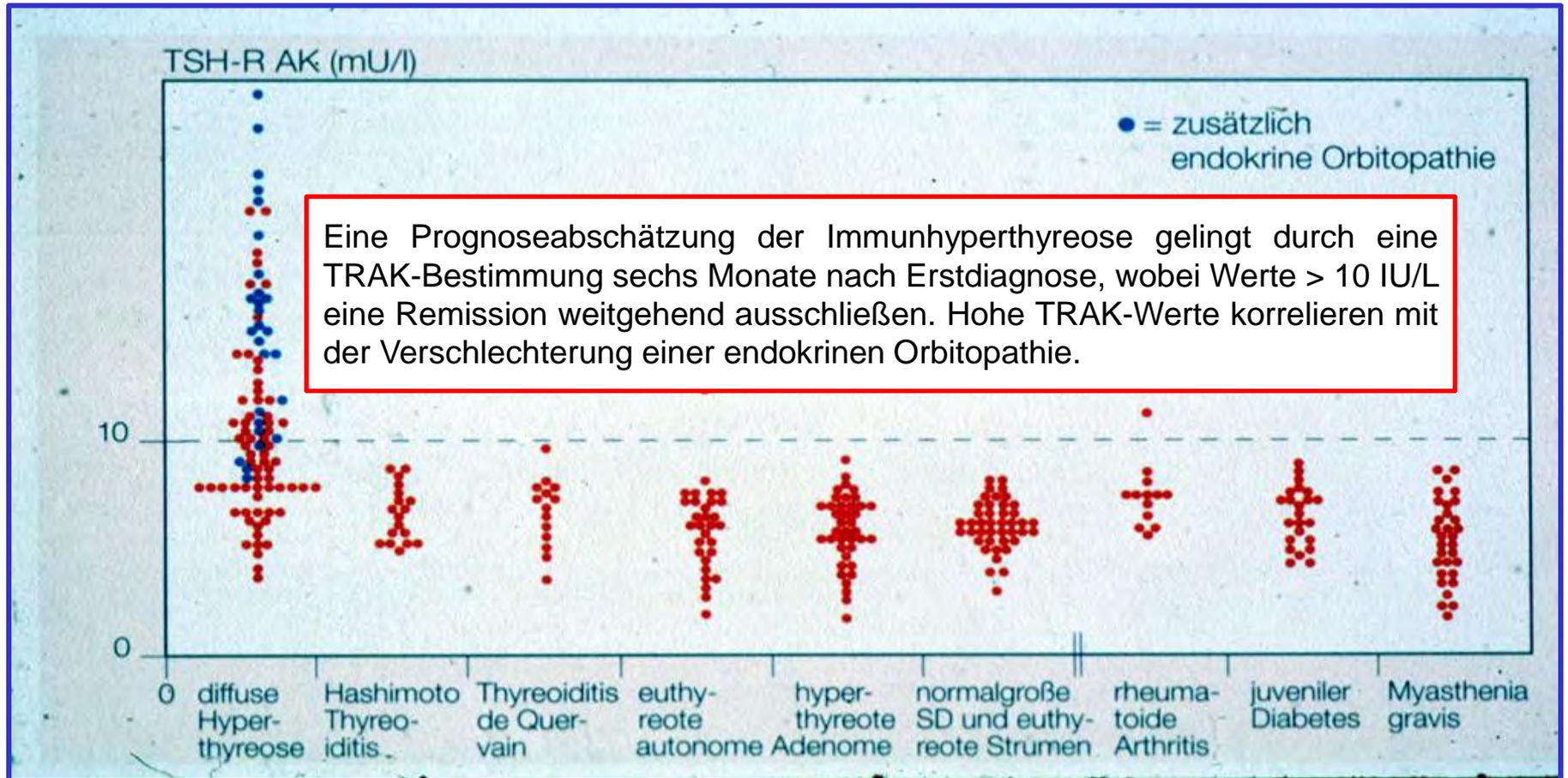
Struma
 Ophthalmopathie
 Tachykardie
 Gewichtsverlust
 Tremor

Selten:

Warme feuchte Haut
 Erhöhte Stuhlfrequenz
 Osteoporose
 Myxödem
 Akropachie



TSH-Rezeptor-Antikörper (größer 95%) bei immunogener Hyperthyreose (M. Basedow)



Differenzialdiagnose von Morbus Basedow und Schilddrüsenautonomie

	Morbus Basedow	Schilddrüsenautonomie
Alter	v.a. 20.-40. Lebensjahr	v.a. > 50. Lebensjahr
anamnestischer Jodmangel	nein	evtl. ja
anamnestische Jodexposition	meist nein	evtl. ja
anderer Autoimmunerkrankungen²	evtl. ja	nein
Klinik	Struma diffusa evtl. endokrine Orbitopathie evtl. Hautzeichen (Myxödem, Onycholyse)	Schilddrüse normal gross oder multinoduläre Struma
TRAK	in 70-80% positiv	negativ
Anti-TPO-Ak	häufig positiv	negativ
Sonografie	Echoarmut, Inhomogenität, gesteigerte Perfusion (Doppler)	ein oder mehrere Knoten, evtl. regressive Veränderungen
Szintigrafie	Diffuse Aktivitätssteigerung über beiden Schilddrüsenlappen	ein oder mehrere "heisse" Bezirke, evtl. Suppression des restlichen Gewebes, evtl. "kalte" Knoten

Subakute Thyreoiditis (Morbus de de Quervain)

Ätiopathogenese

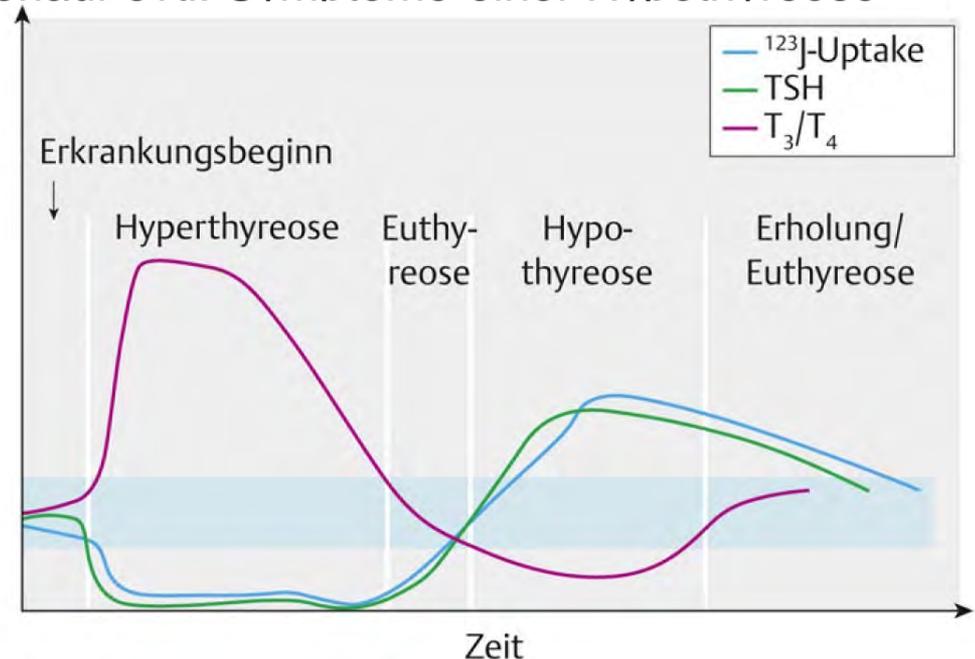
- viraler oder postviraler (parainfektöser) Prozess, häufig nach grippalem Infekt, evtl. Assoziation mit Coxsackie-, Masern-, Mumps- oder Adenoviren
- initial: rasche Zerstörung von Schilddrüsengewebe → Freiwerden von Schilddrüsenhormonen → hyperthyreote Stoffwechsellaage

Klinik

- Abgeschlagenheit, subfebrile bis febrile Temperatur, Halsschmerzen
- Schilddrüse druckdolent und evtl. vergrößert
- Symptome einer Hyperthyreose im Verlauf evtl. Symptome einer Hypothyreose
- Erhöhung von BSG und CRP



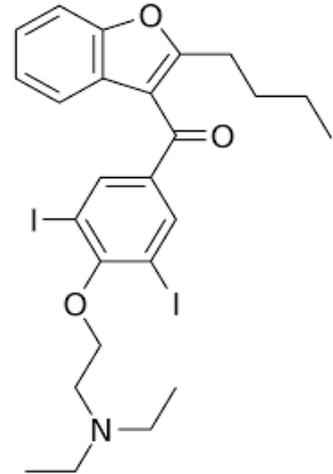
Fritz De Quervain (1865-1940)



Amiodaron-induzierte Hyperthyreose

Pathogenese

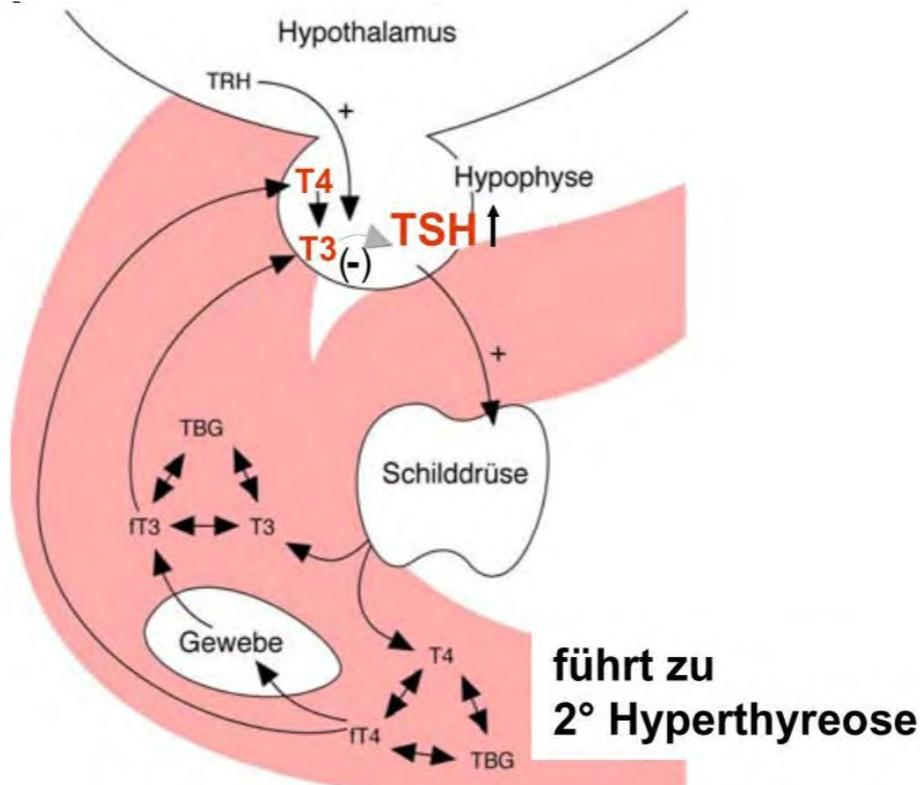
- Amiodaron strukturell mit Thyroxin verwandt, enthält **2 Jodatome**
- **200 mg Amiodaron** (normale Einzeldosis): Aufnahme von **6 mg anorganisches Jod (20-faches der normalen Tagesdosis)**
- Jodbelastung kann sowohl Hyperthyreose auslösen
- Amiodaron **hemmt 5`- Dejodinase** → **hemmt Konversion von T₄ zu T₃**
- Amiodaron kann Follikelzellen direkt schädigen **Thyreoditis**
- Amiodaron ist **lipophil** und verteilt sich im Fettgewebe
→ **lange Eleminationshalbwertszeit von 90 -100 Tagen**



	Typ I	Typ II
Mechanismus	De-novo Synthese von Schilddrüsenhormonen jodinduzierte Hyperthyreose	Thyreoiditis, Freisetzung von Schilddrüsenhormonen durch Gewebezzerstörung
vorbestehende Thyreopathie	ja: Struma, Autonomie, selten latenter Morbus Basedow	meist keine
Jod-Uptake (Szintigraphie)	erhöht	vermindert

Sekundäre Hyperthyreose

oft TSH↑, fT3↑, fT4↑



TSH-sezernierendes HVL-Adenom (TSH-OM)

- unkontrollierte Produktion von TSH T_3 und T_4
- Patient ist klinisch hyperthyreot bei TSH ↑

Schilddrüsenhormon-Resistenz des HVL

- Versagen des negativen Feedbackmechanismus (genetisch bedingt)
- TSH-Spiegel: oft erhöht
- f T_3 -, f T_4 -Konzentrationen erhöht
- Patient ist klinisch euthyreot

Struma ovarii

- Teratom des Ovars mit hormonproduzierendem Schilddrüsengewebe
- Szintigrafie: Radioiodanreicherung im Becken

Trophoblastenerkrankungen/Keimzelltumore

- Frauen: Blasenmole und Chorionkarzinome
- Männer: testikuläre Keimzelltumore
- Hyperthyreose durch β -HCG oder paraneoplastische TSH-Sekretion verursacht

Latente (subklinische) Hyperthyreose

TSH↓, fT3/fT4 normal

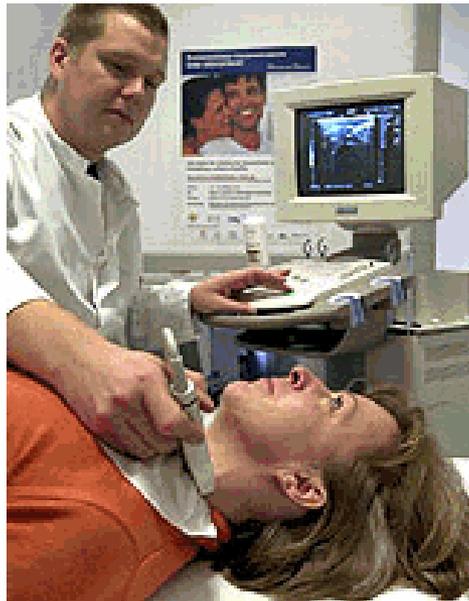
- Angst, Nervosität, Schwitzen, Tremor, Herzklopfen...
- Konzentrationsstörungen (Risikoerhöhung für Demenz o. Alzheimer)
- Kardiovaskuläres Risiko: linksventrikuläre Hypertrophie, eingeschränkte diastolische Funktion, **Häufigkeit an Vorhofflimmern zu erkranken**
- Osteoporose-Risiko **erhöht**, **Erektionsstörungen**

wenn TSH kleiner 0.3 mU/L (nach Kontrolle)  sollte stets behandelt werden (Ziel TSH: 0.5-2 mU/L)

Kontraindikation für iodhaltige Medikamente und Kontrastmittel

Donnerstag, 30. Juli 2009

Überfunktion der Schilddrüse im Alter verkürzt Lebensdauer deutlich



dpa

Baltimore – Eine Hyperthyreose hat offenbar gravierendere Folgen als bisher angenommen: Eine Metaanalyse durch belgische Forscher ergab, dass sich die Sterblichkeit von Menschen, insbesondere von Männern ab dem 60. Lebensjahr, um 41 Prozent erhöht, wenn sie an einer nur leichten Überfunktion der Schilddrüse leiden.

Bisher behandeln Ärzte eine latente Überfunktion häufig nicht, wenn durch einen milden Verlauf keine erkennbaren Beschwerden auftreten. Die Wissenschaftler berichten über ihre Ergebnisse in der Zeitschrift Lancet (2009; 373: 1930-1932).

Hypothyreose

Schilddrüseunterfunktion (Hypothyreose)

Anstieg von TSH und Suppression von fT3/fT4

Primäre Hypothyreose

- Autoimmune Thyreoiditis (häufig!)
- Postpartum Thyreoiditis
- Thyreoiditis de Quervain (spätere Phase)
- Exogen: Radioiodtherapie, Strumäktomie, Bestrahlung, Thyreostatika, Pharmaka (Lithium, Iod)

Sekundäre Hypothyreose

- HVL-Insuffizienz
- HVL-Adenom, das hormonproduzierendes Gewebe verdrängt
- andere intraselläre Tumoren
- St. n. Hypophysenoperation

Tertiäre Hypothyreose

- Hypothalamus-Läsion

Angeborene Neugeborenen-Hypothyreose

Hyperthyreose – Klinischer Fall

Krankenschwester 26 Jahre

Müde (10 Std. Schlaf), adynam, schnelle Erschöpfung, trockene Haut, depressiv, friert, Gewichtszunahme, raue Stimme, Zyklusunregelmäßigkeiten

Bradykardie, Hypotonie, Anämie, Lipide erhöht, TSH erhöht, T3/T4 erniedrigt



Hauptsymptome der Hypothyreose im Alter

Müdigkeit

Kälteempfindlichkeit

Gewichtsanstieg

Verstopfung

Verwirrtheit

Muskelkrämpfe

Heiserkeit

Taubheit

Schwindel

Haarverlust

Trockene Haut

Schwellungen im Gesicht

Altershyperthyreose ist oligosymptomatisch:

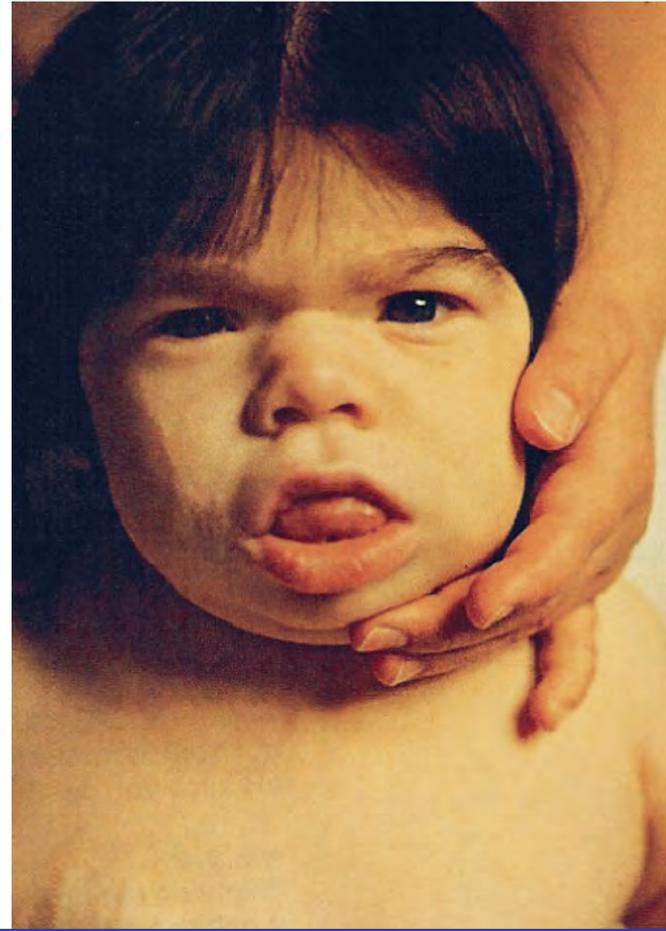
Gewichtsverlust, Schwäche, Depression,
Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen

Hypothyreose

3-Jährige:

gesund (96 cm) krank (74 cm)

10-jähriges unbehandeltes Mädchen



Iodmangel: Weltweit häufigste Ursache für geistige Retardierung !!!

Angeborene Neugeborenen-Hypothyreose



3 Lebenstag
TSH
(Fersenblut)

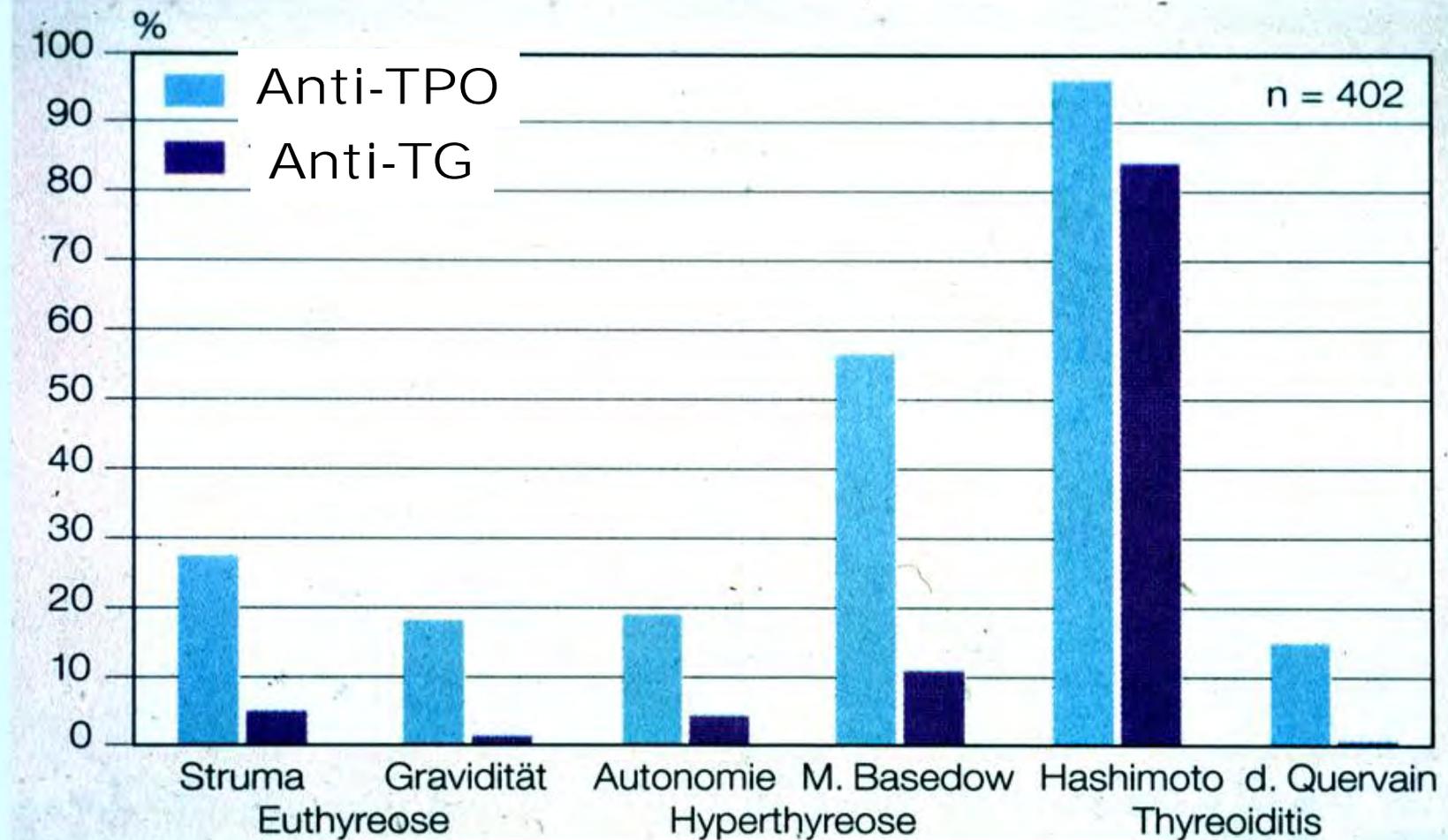
3 Wochen zu spät erkannt

kein Abitur (Hirnschaden irreversibel)

Prävalenz von Schilddrüsen-Autoantikörpern (SD-Ak) und erhöhten TSH-Werten in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht



Autoantikörper bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen



Latente (subklinische) Hypothyreose:

TSH↑, fT3/fT4 norm

6.1% latent oder manifeste H. in NRW

Erhöhtes Arterioskleroserisiko, Gedächtnisstörungen, depressive Störungen, Schwäche und Müdigkeit

Indikationen zur Therapie:

- Serum TSH > 10 mU/L,
- diffuses Struma,
- nach SD-Op, Radioiodtherapie, Bestrahlung d. Halses
- Kinderwunsch
- SD-Volumen (kleiner 5ml) + hochtitrige TPO-Antikörper

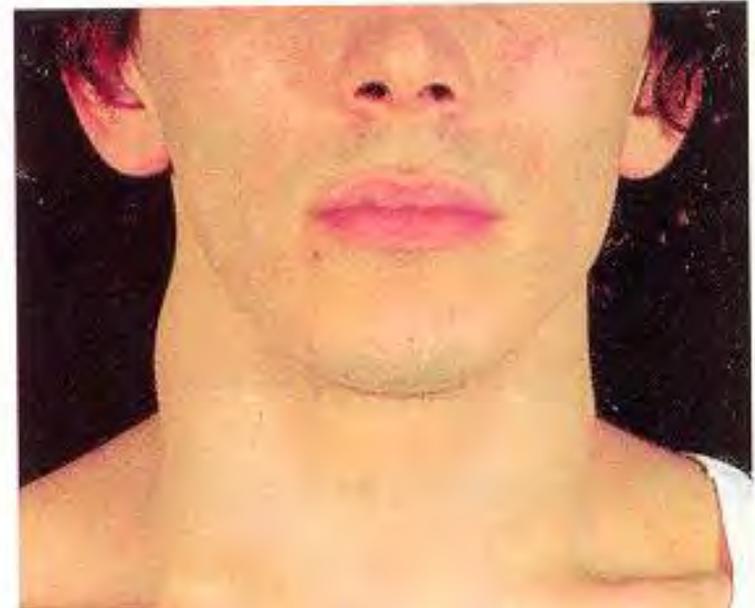
Therapie: L-T4; TSH zwischen 0.5-2 mU/L, Wohlbefinden d. Patienten

Schilddrüsenkarzinome

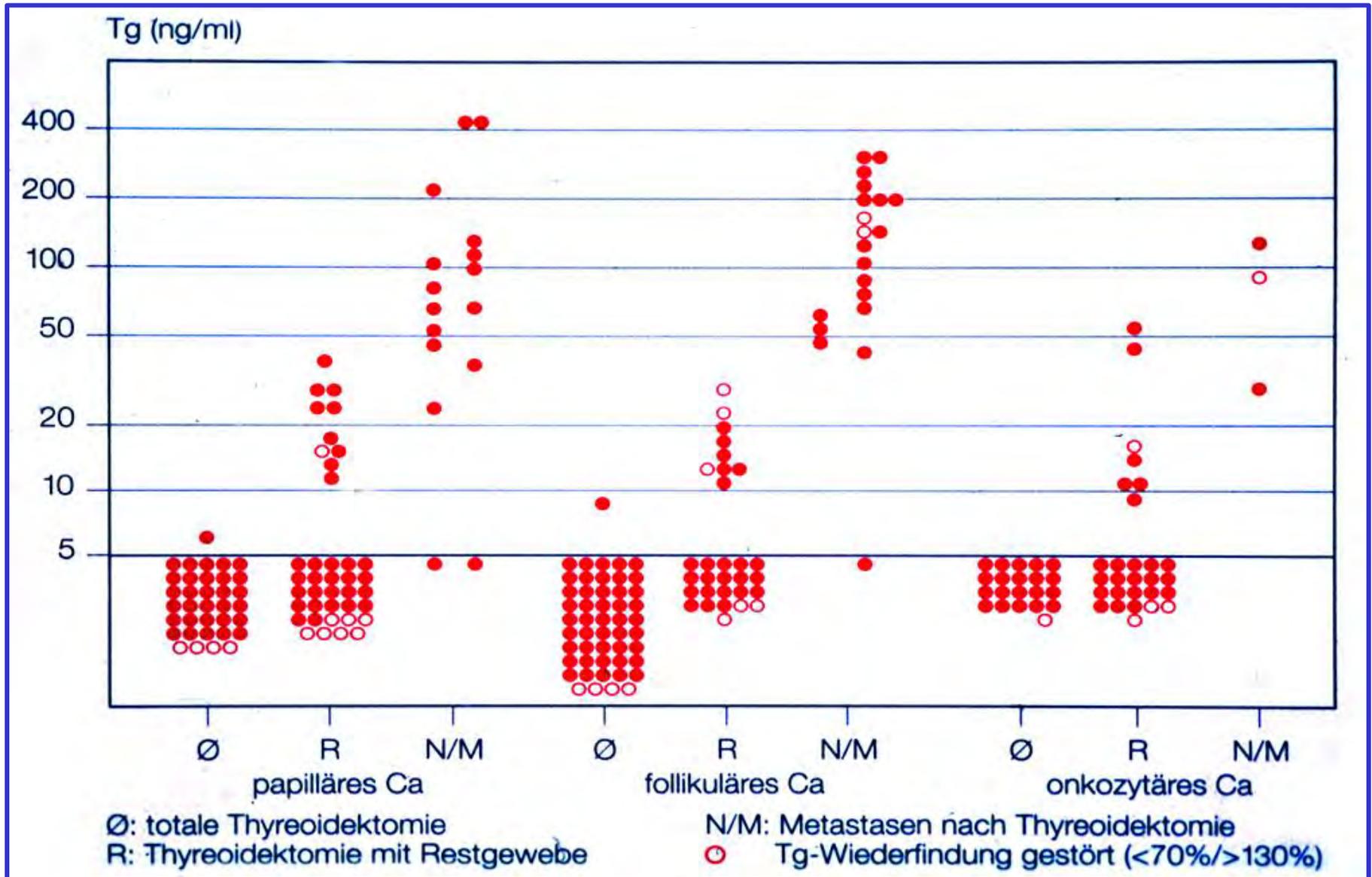
Einteilung:

1. Differenzierte Karzinome:
 - Papilläres Karzinom (50-60 %)
 - Follikuläres Karzinom (20-30%)
2. Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome (5-10%)
3. Medulläres (C-Zellen) Karzinom (5%)
4. Seltene Malignome (malignes Lymphom, Sarkome)
5. Metastasen extrathyreoidaler Tumore

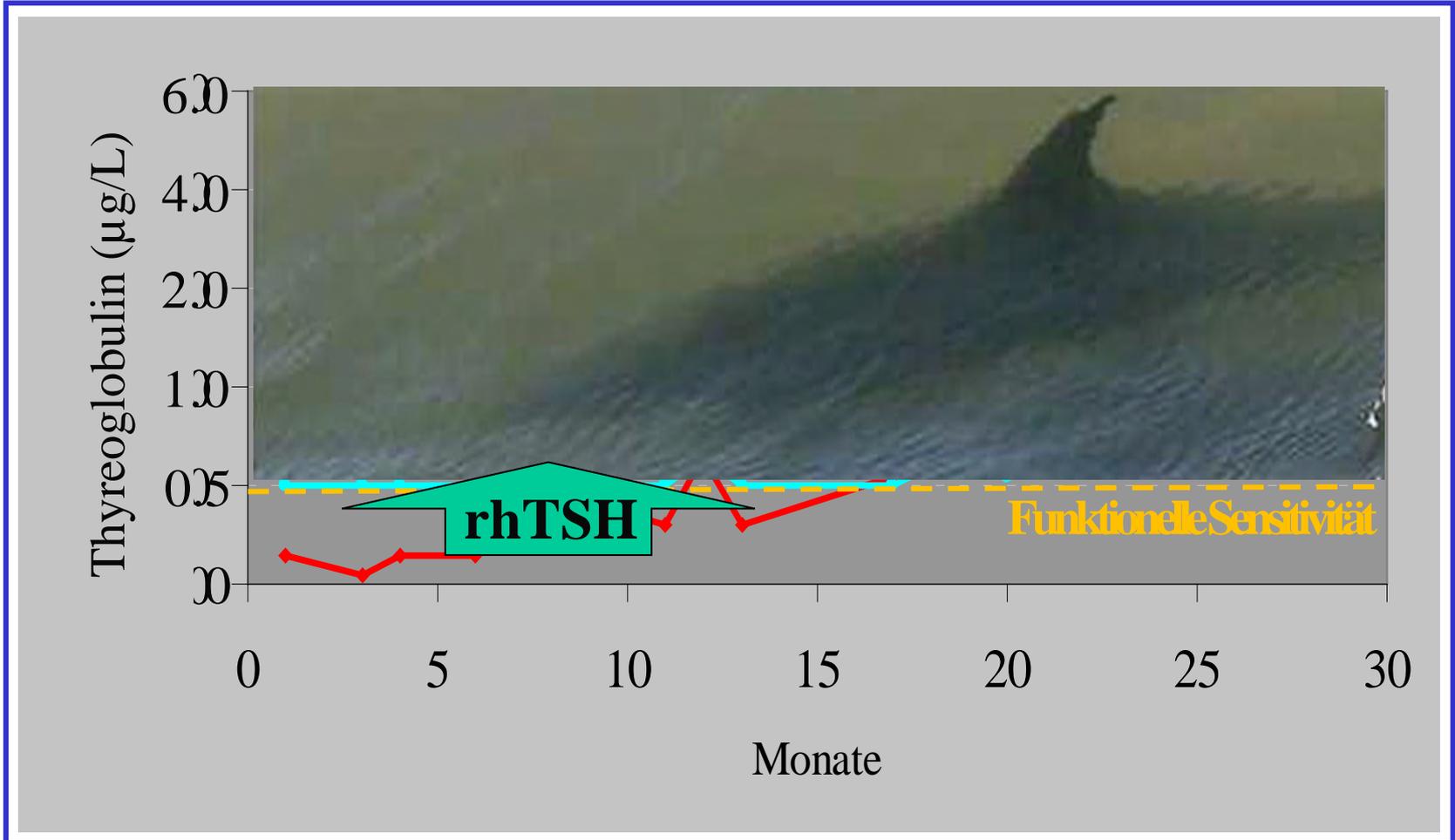
Deutlich vergrößerte Lymphknoten bei einem Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom



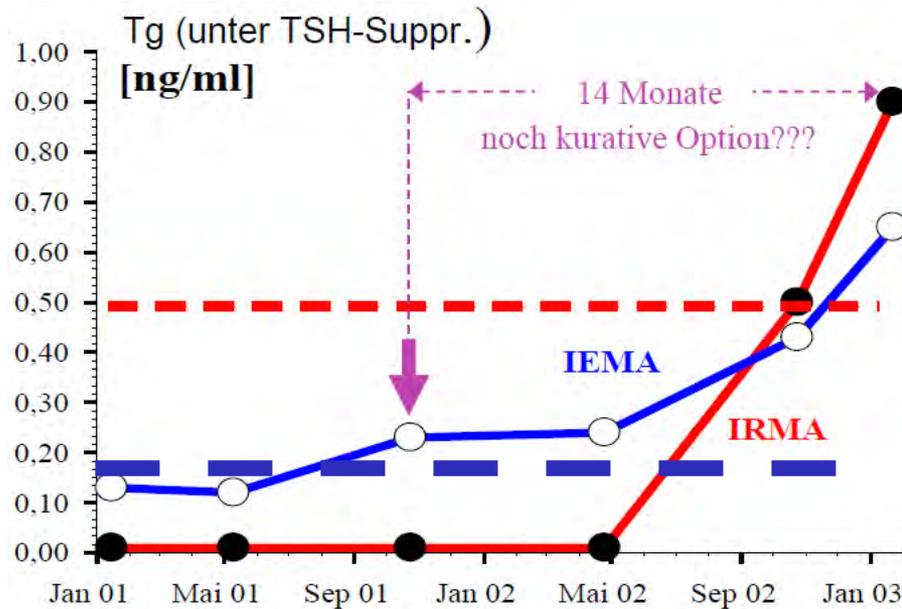
Thyreoglobulin (TG) als Tumormarker



Bestimmung von Thyreoglobulin Präzision im niedrigen Meßbereich



Ultrasensitive Tg-Assays (3. Generation) Fallbeispiel



- Hals-Sonographie: o.p.B.
- Radiojod-GKS: o.p.B.
(Tg_{stim} 4,8 ng/ml)
- Hals-Thorax-CT: o.p.B.
- [^{18}F]FDG-PET/CT:
retrotracheales Rezidiv mit
Infiltration des Ösophagus
Ø kurative OP mehr möglich
=> palliative Radiatio

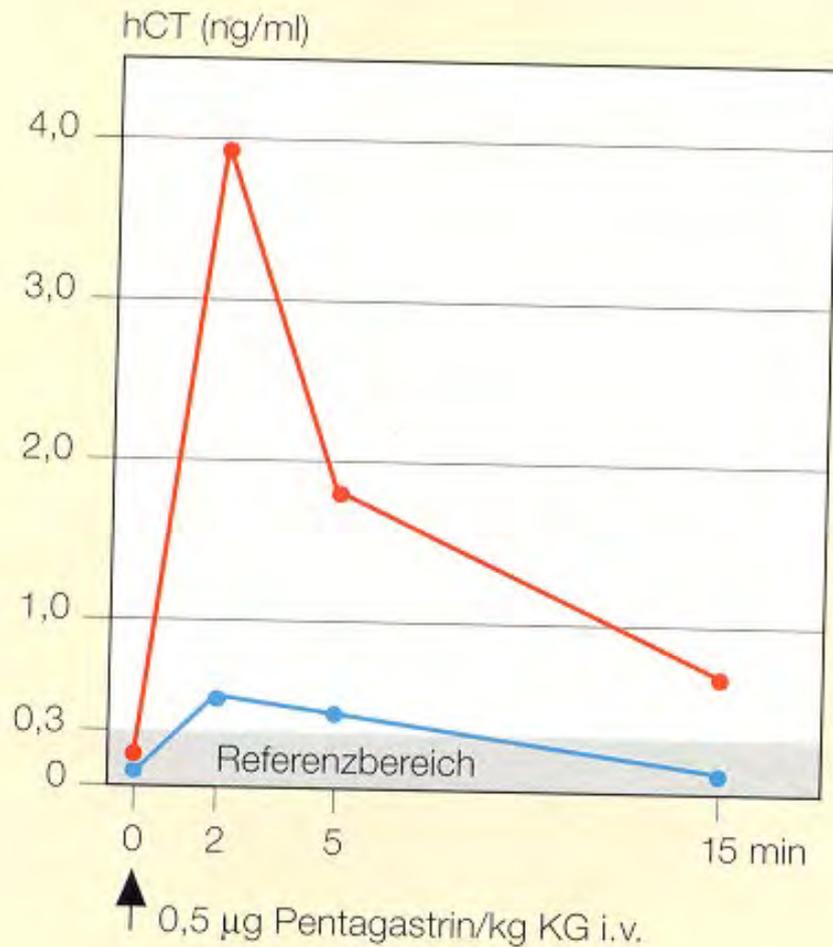
Thyreoglobulin (TG) als Tumormarker

- **Ein Wiederanstieg des TG-Spiegels nach Radikaloperation eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms spricht für Tumorrezidiv bzw. Metastasen.**
- **Die Bestimmung von Thyreoglobulin soll mit einem möglichst sensitiven Assay erfolgen – d.h. mit dem ultrasensitiven Assay der dritten Generation.**

Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit !

Calcitonin-Bestimmung im Serum

zur Tumornachsorge bei medullärem SD-Karzinom

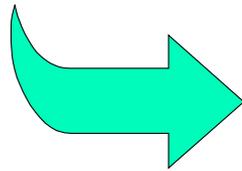
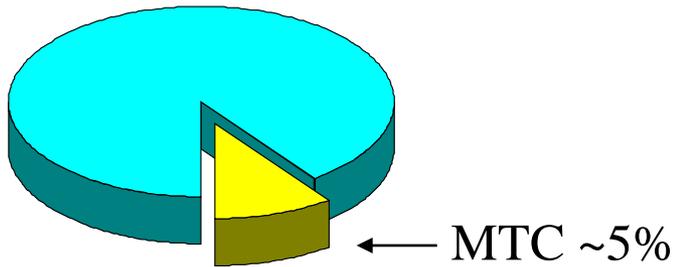


Kalzitonin-Bestimmung nach Pentagastrin-Stimulation bei zwei Brüdern mit medullärem Schilddrüsenkarzinom: stark (●) bzw. mäßig (●) pathologisches Testergebnis.

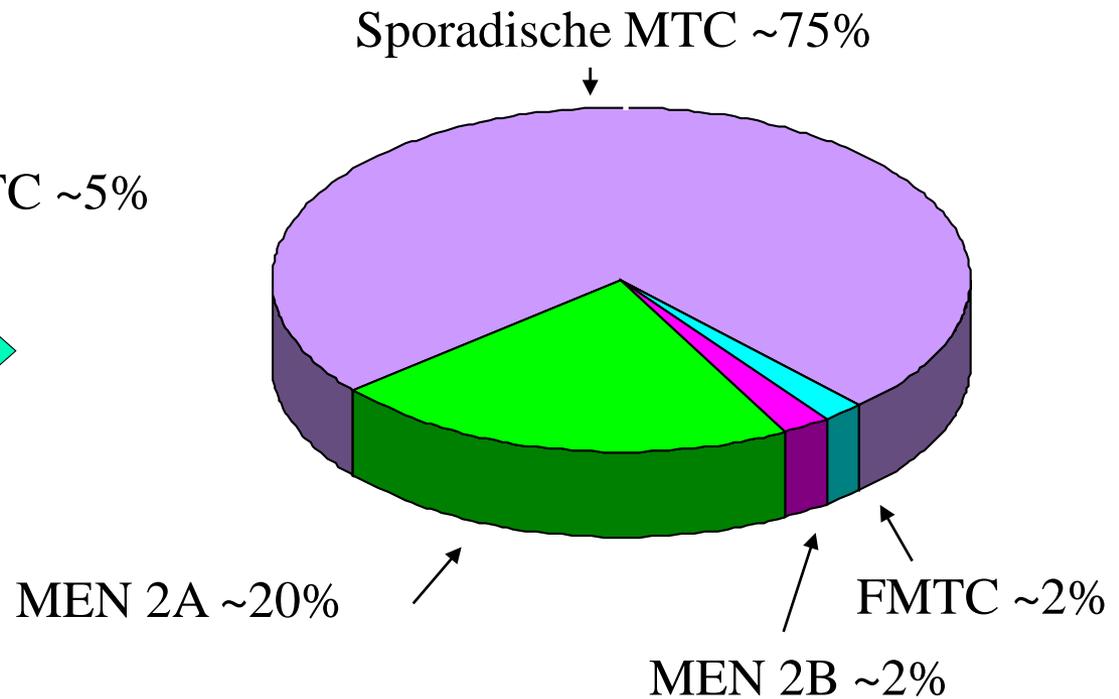
Medulläre Schilddrüsen-Karzinome (MTC)

Genetisches Screening der Familienmitglieder von Patienten

Alle Schilddrüsen CA



Alle MTC



Multiple Endokrine Neoplasien (MEN):

MEN 1

MEN 2

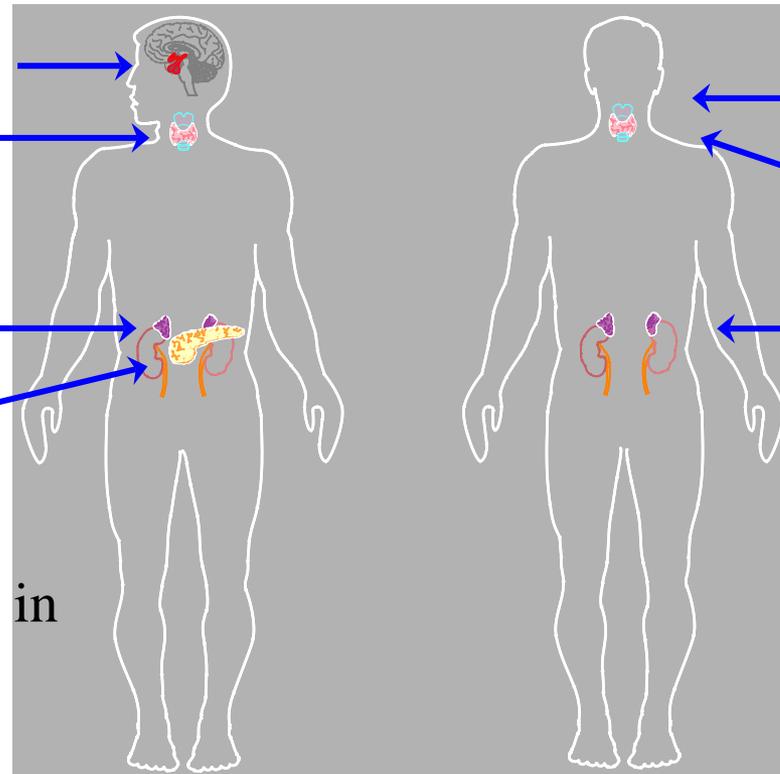
Vordere Hypophyse

Nebenschilddrüse

Nebennierenrinde

Pankreas

Keimbahnmutationen in *MEN1*, chr 11



Schilddrüse

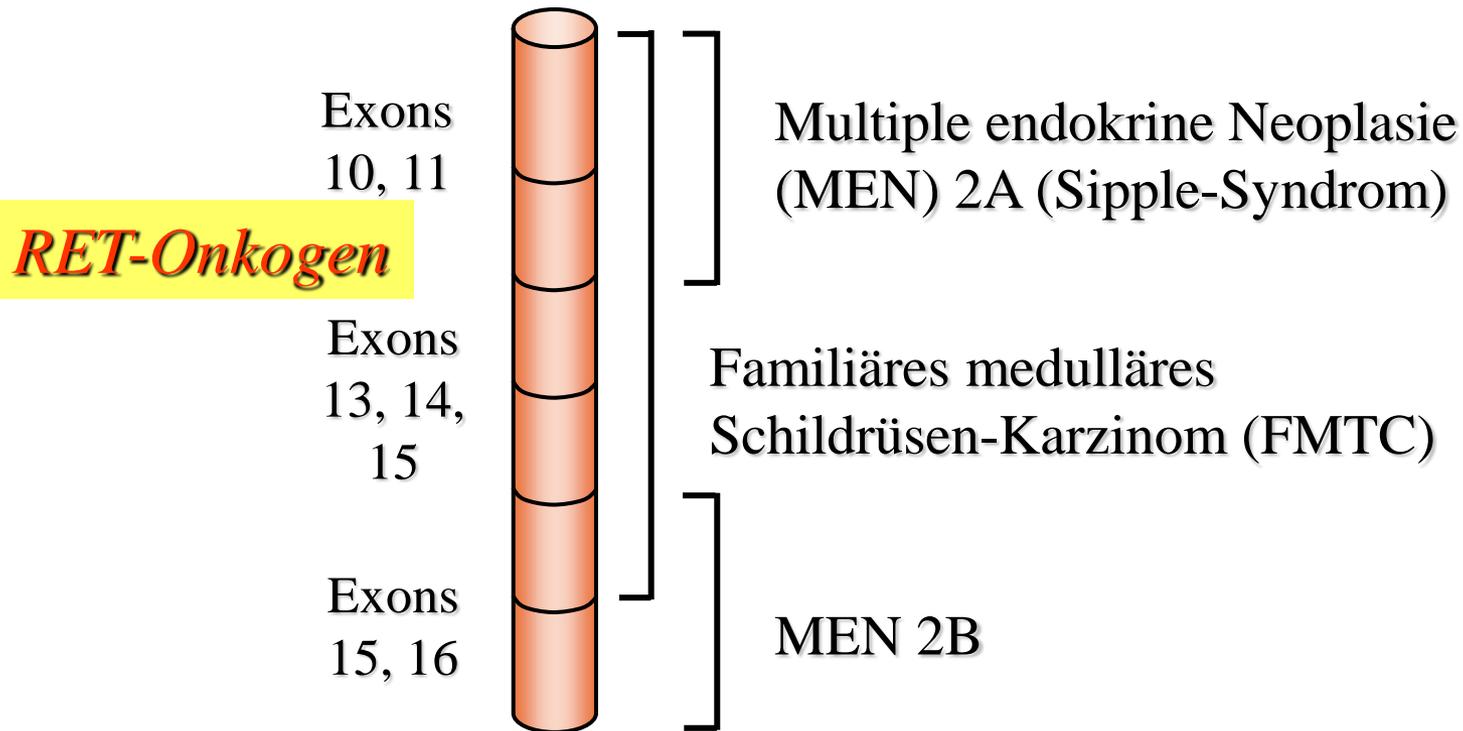
(C-Zellkarzinom)

Nebenschilddrüse
(Hyperparathyreoidismus)

Nebennierenmark
(Phäochromozytom)

Keimbahnmutationen in *RET*, chr 10

Genotyp/Phänotyp-Korrelationen



**Verschiedene Mutationen in demselben Gen
können unterschiedliche Syndrome verursachen**

Prophylaktische Thyreoidektomie nach pos. Gentest im Vorschulalter

Indikationen für TSH-Screening

- Neugeborenenenscreening
- Arrhythmien
- Psychiatrische Erkrankungen
- Infertilität
- Lipidstoffwechselstörungen
- Klinik: Hypo/Hyperthyreosezeichen
- Kontrastmittelgabe, Medikamente

Searching for the most effective thyrotropin (TSH) threshold to rule-out autonomously functioning thyroid nodules in iodine deficient regions.

Giovanella L, D'Aurizio F, Campenni A, Ruggeri RM, Baldari S, Verburg FA, Trimboli P, Ceriani L.
Endocrine. 2016 Dec;54(3):757-761