

Schilddrüsenerkrankungen

Di. 21.2.2017



Prof. Dr. med. B. L. Herrmann

Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin
Facharztpraxis und Labor
Springorumallee 2 – 44795 Bochum
www.endo-bochum.de

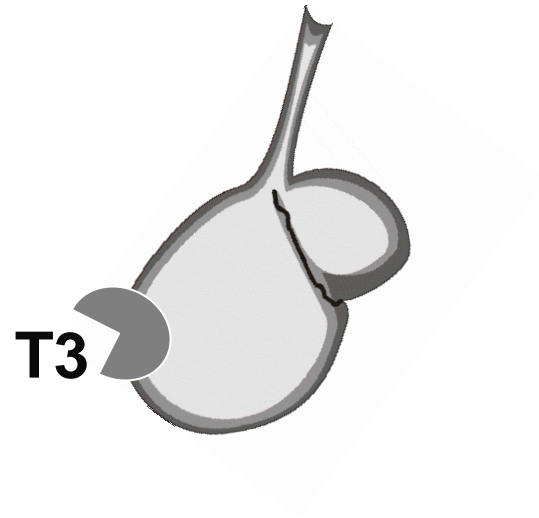


Abnahmedatum

Abnahme

Blut

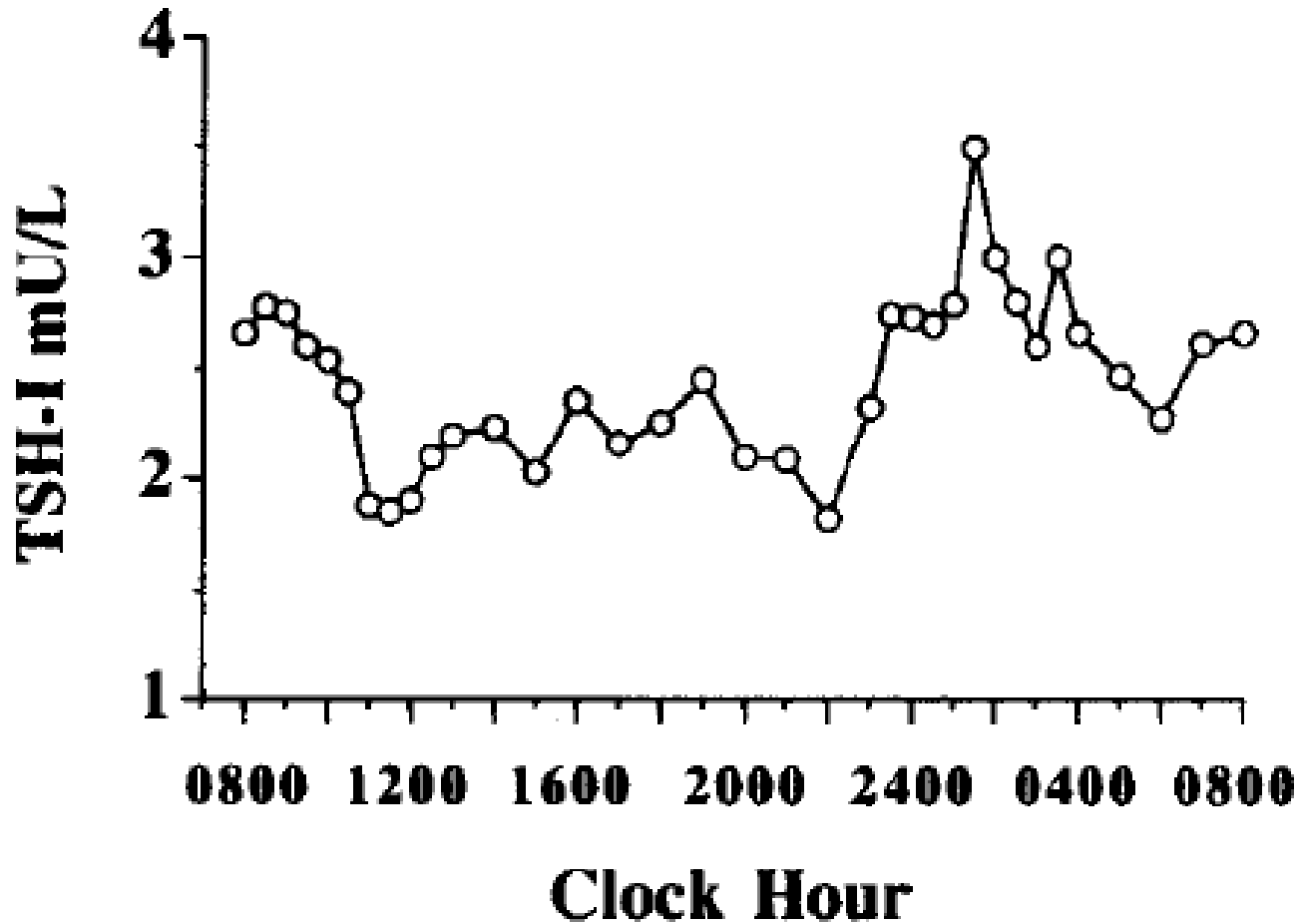
Asche	13	<input type="checkbox"/>	Elweiß gesamt	26	<input type="checkbox"/>
phatase		<input type="checkbox"/>	Gamma GT	27	<input type="checkbox"/>
ase	14	<input type="checkbox"/>	Glukose	28	<input type="checkbox"/>
	15	<input type="checkbox"/>	GOT	29	<input type="checkbox"/>
oin direkt	16	<input type="checkbox"/>	GPT	30	<input type="checkbox"/>
oin gesamt	17	<input type="checkbox"/>	Harnsäure	31	<input type="checkbox"/>
um	18	<input type="checkbox"/>	Harnstoff	32	<input type="checkbox"/>
esterin	19	<input type="checkbox"/>	HBDH	33	<input type="checkbox"/>
hesterase	20	<input type="checkbox"/>	HDL-Cholesterin	34	<input type="checkbox"/>
	21	<input type="checkbox"/>	IgA	35	<input type="checkbox"/>
IB	22	<input type="checkbox"/>	IgG	36	<input type="checkbox"/>
	23	<input type="checkbox"/>	IgM	37	<input type="checkbox"/>
	24	<input type="checkbox"/>	Kalium	38	<input type="checkbox"/>
B	25	<input type="checkbox"/>	Kreatinin	39	<input type="checkbox"/>
rophorese					



TSH



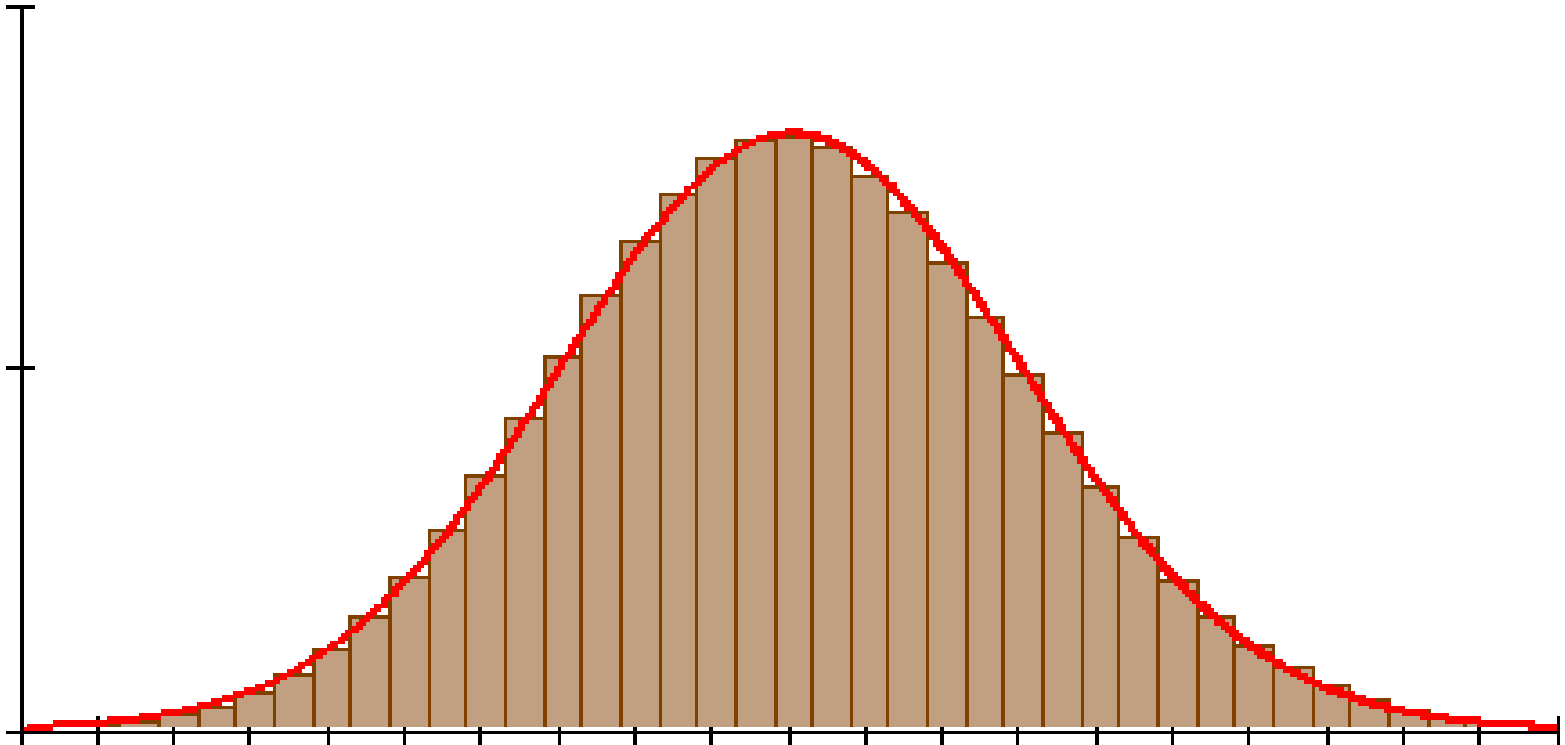
Circadian Variations of Thyrotropin (TSH) Bioactivity in Normal Subjects



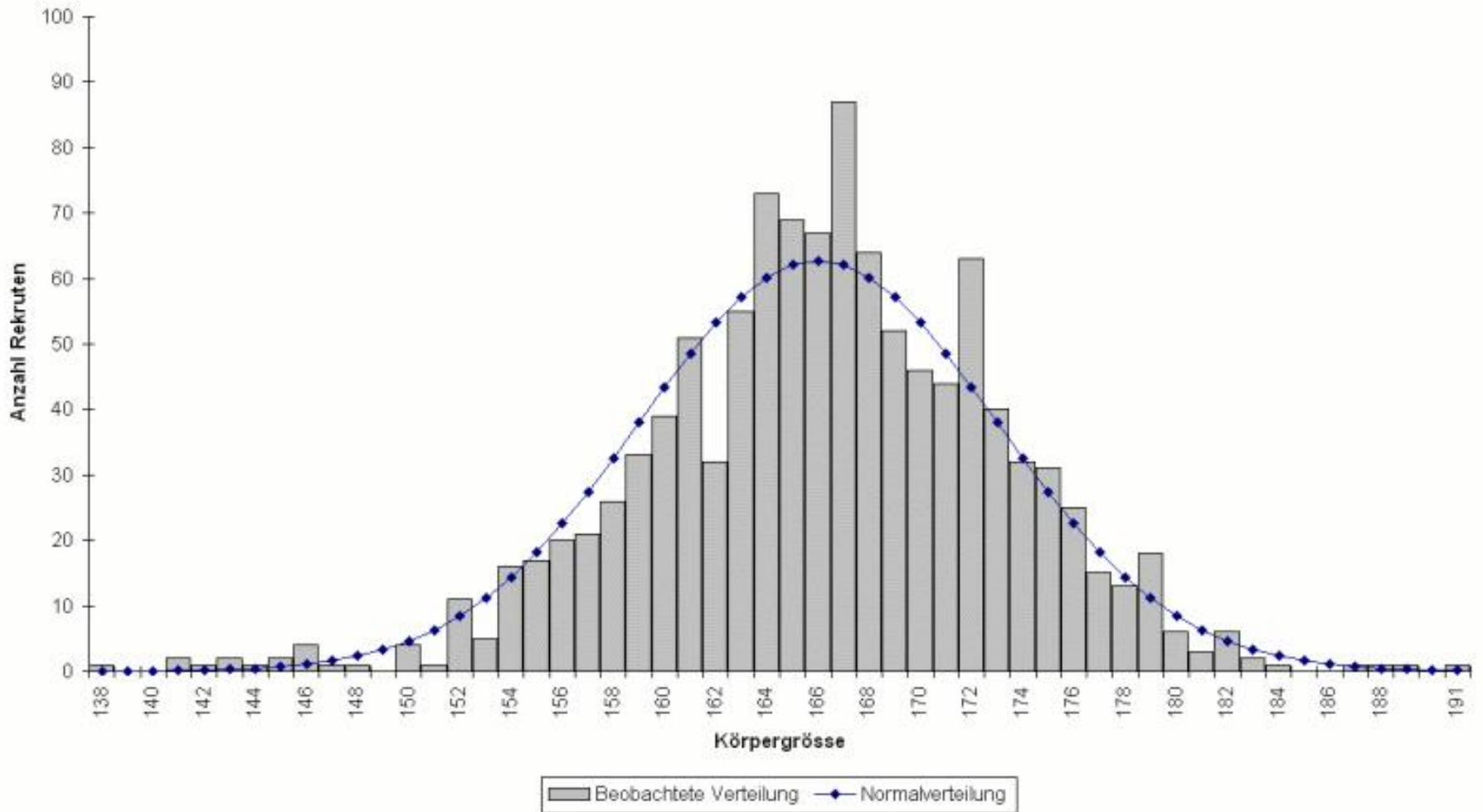
Was ist ein normaler TSH-Wert ?



Normalverteilung



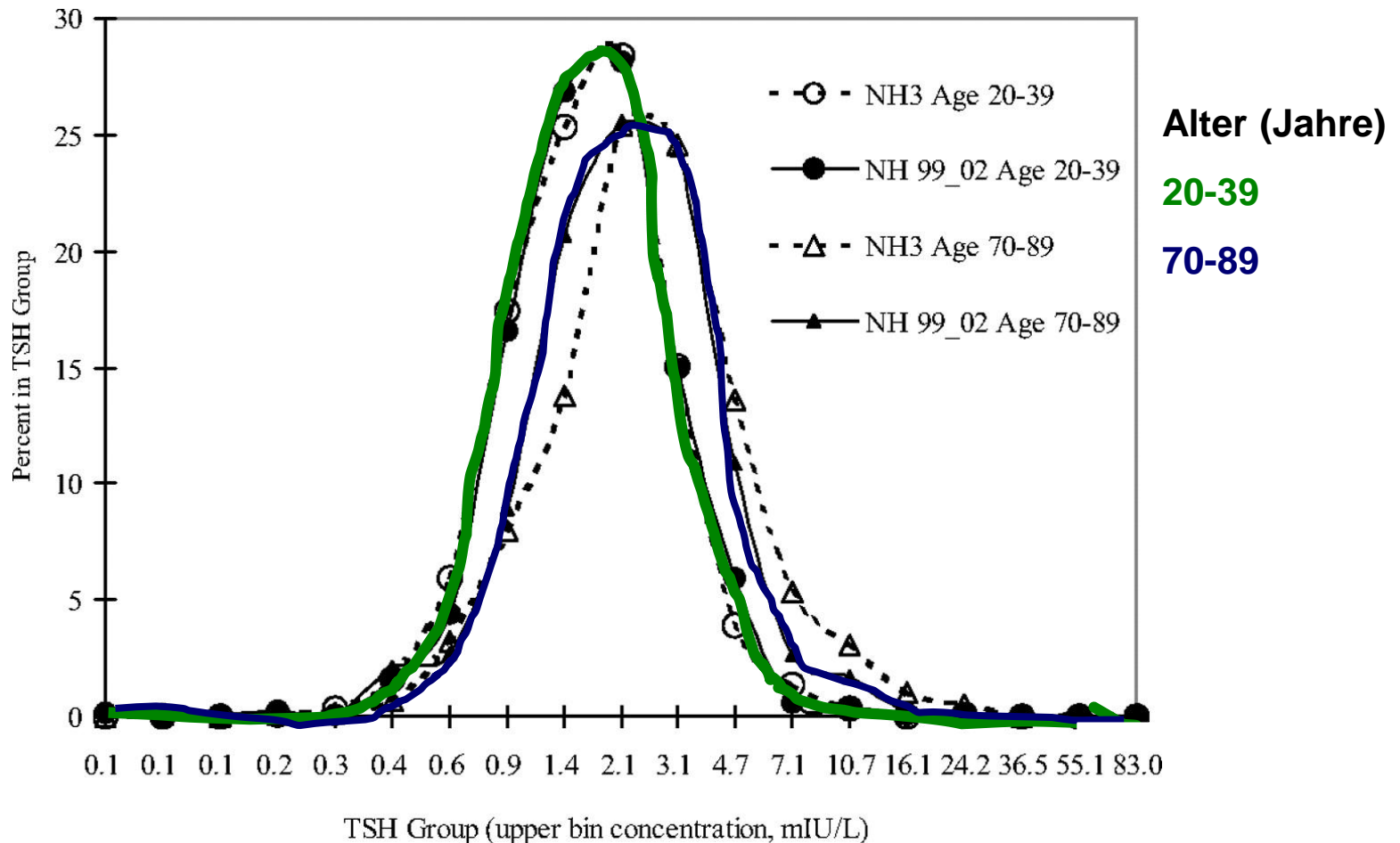
Körperlänge



**Sind
wir
krank?**

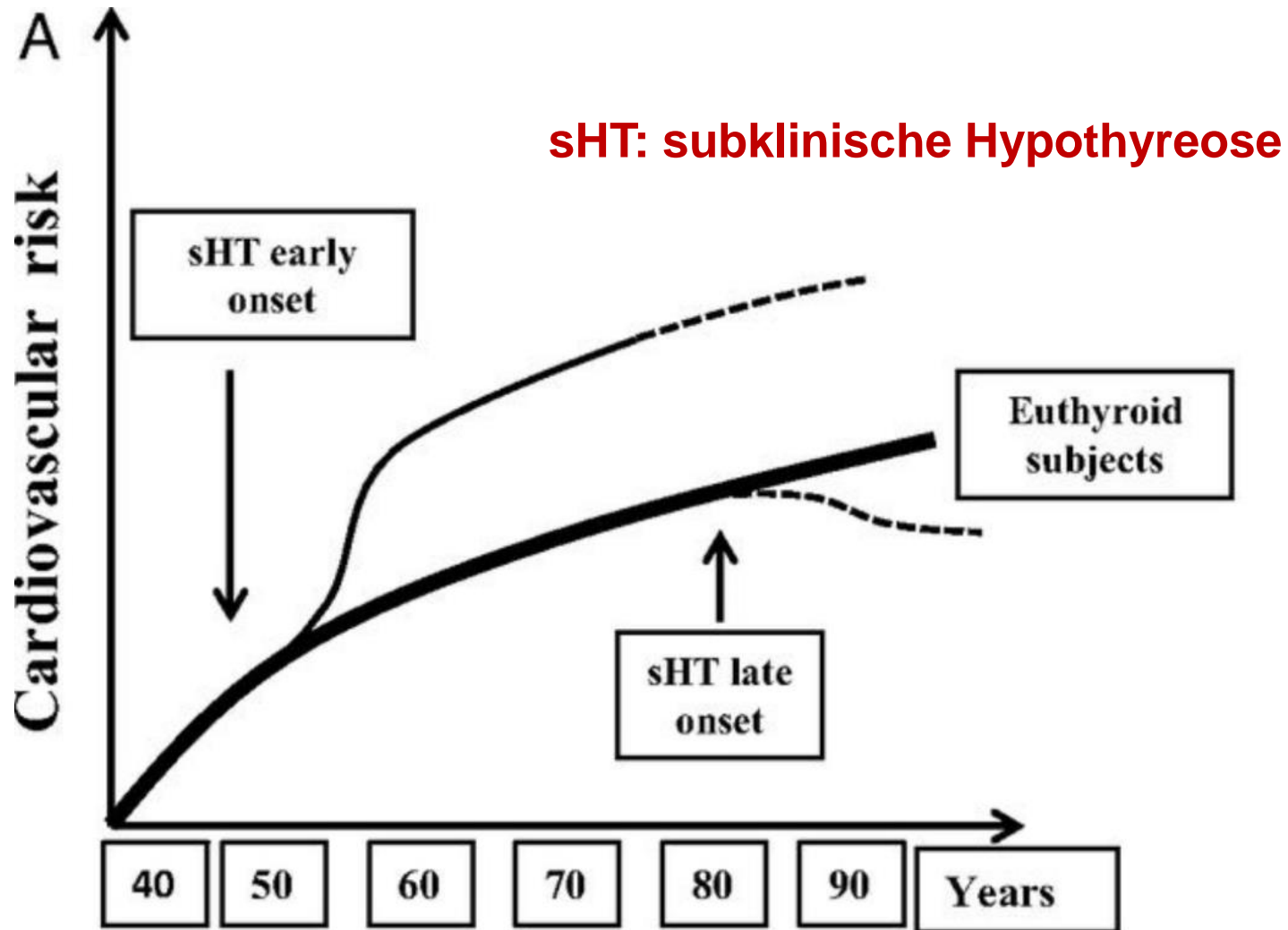


TSH: Alters-spezifische Unterschiede

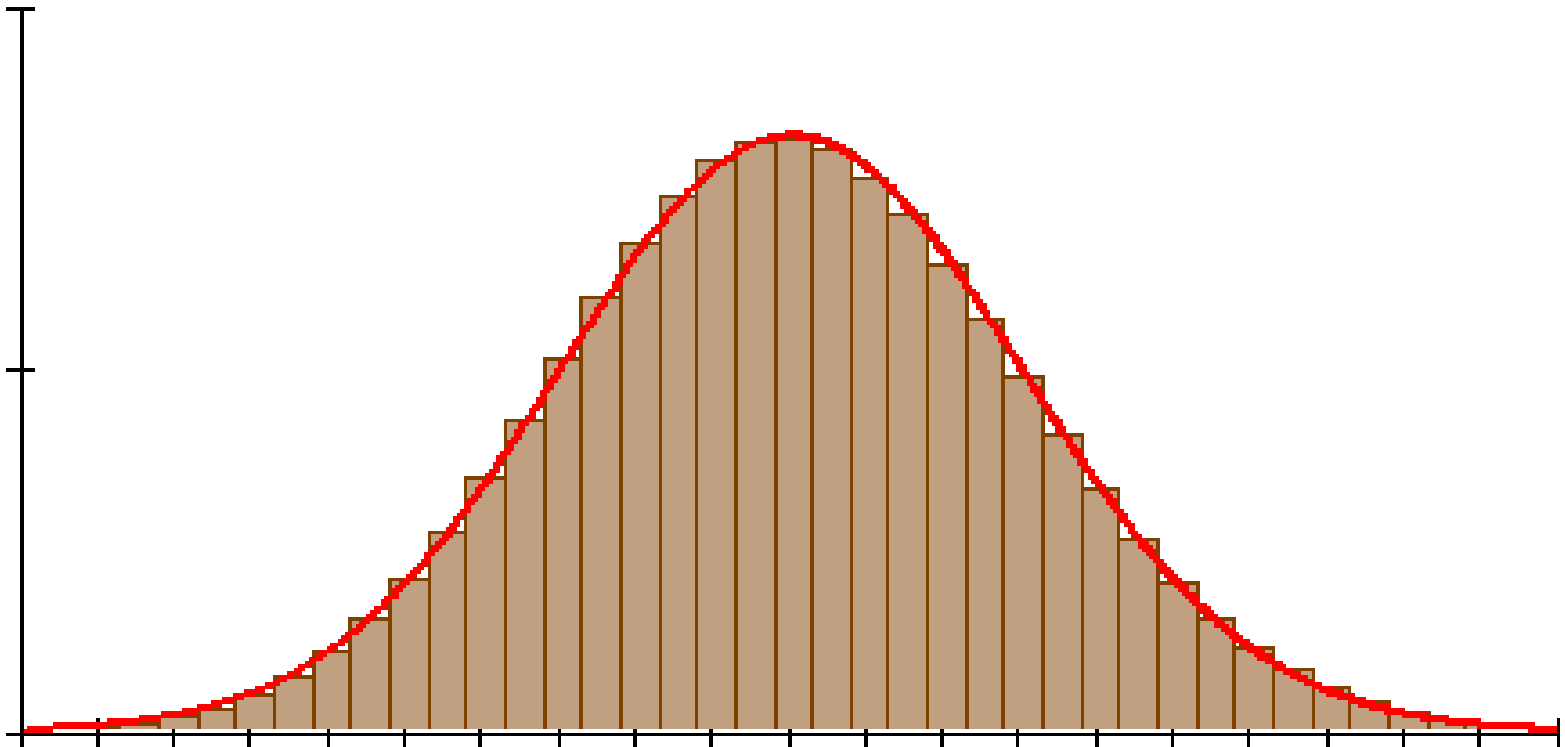


Shift in TSH distribution to higher concentrations with age. Data from NHANES III (NH3) and NHANES 1999–2002 (NH 99_02) populations

Höhere TSH-Werte (4-6 mU/L im Alter)



TSH-Referenzwert: 0,3 – 4,0 mU/l



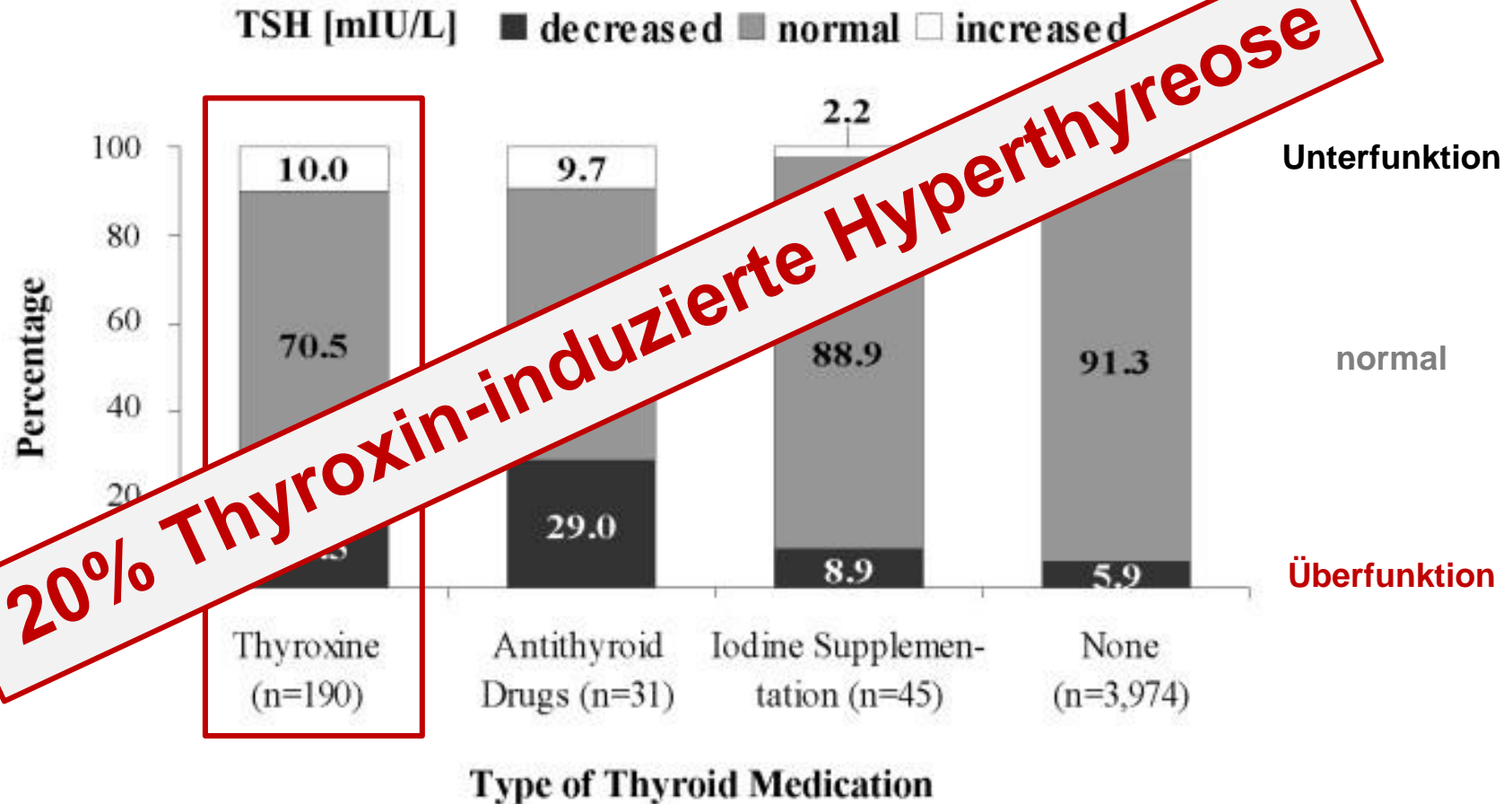
Therapie mit Schilddrüsenhormonen



Finger weg von unreflektierter Schilddrüsenhormoneinnahme !!!!



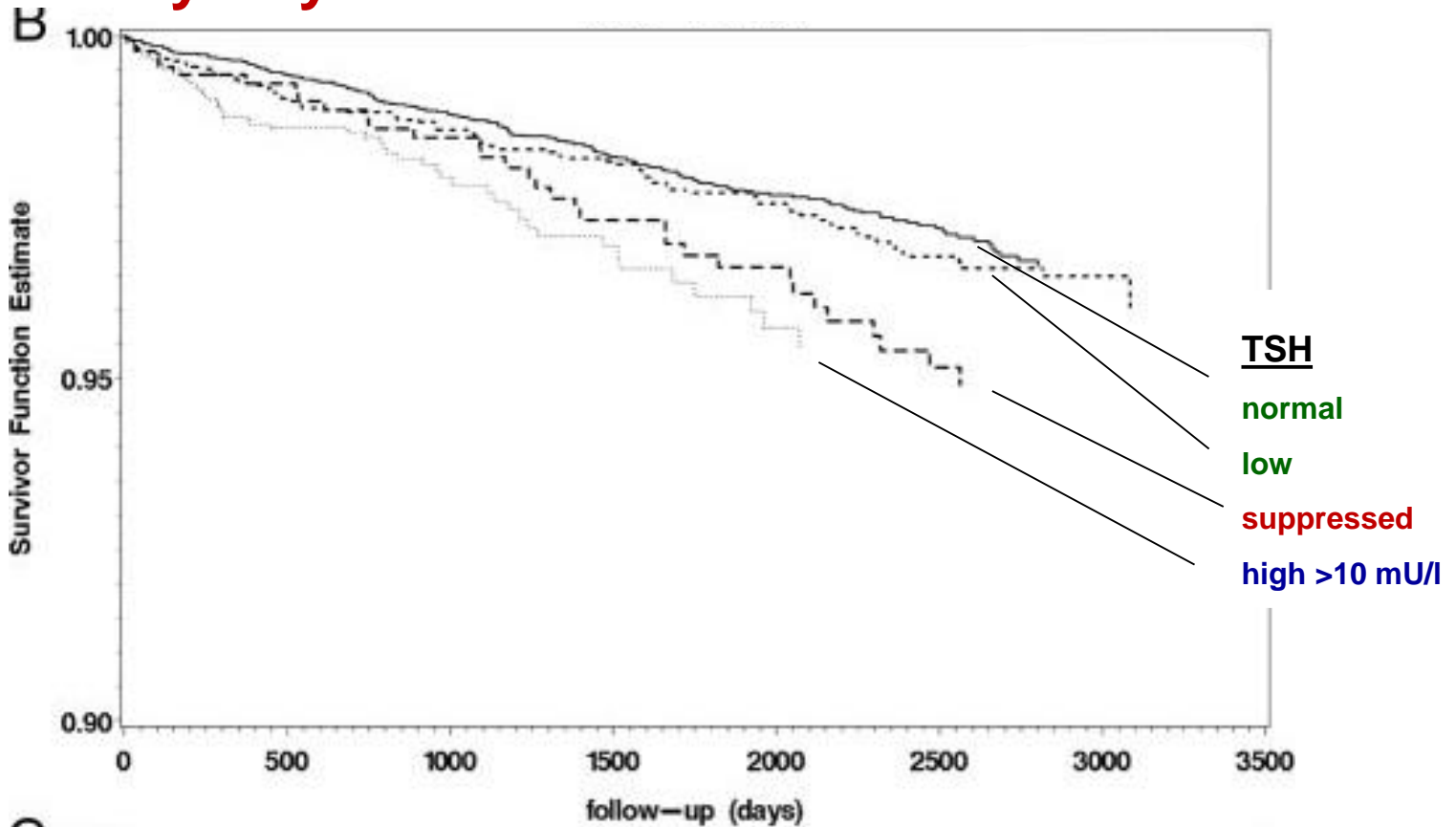
Thyroid function tests in patients taking thyroid medication in Germany: Results from the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP).



Proportion of decreased, normal and increased serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels according to the local reference range (< 50 years: 0.27-2.15 mIU/L; ≥ 50 years: 0.19-2.19 mIU/L) by type of thyroid medication.



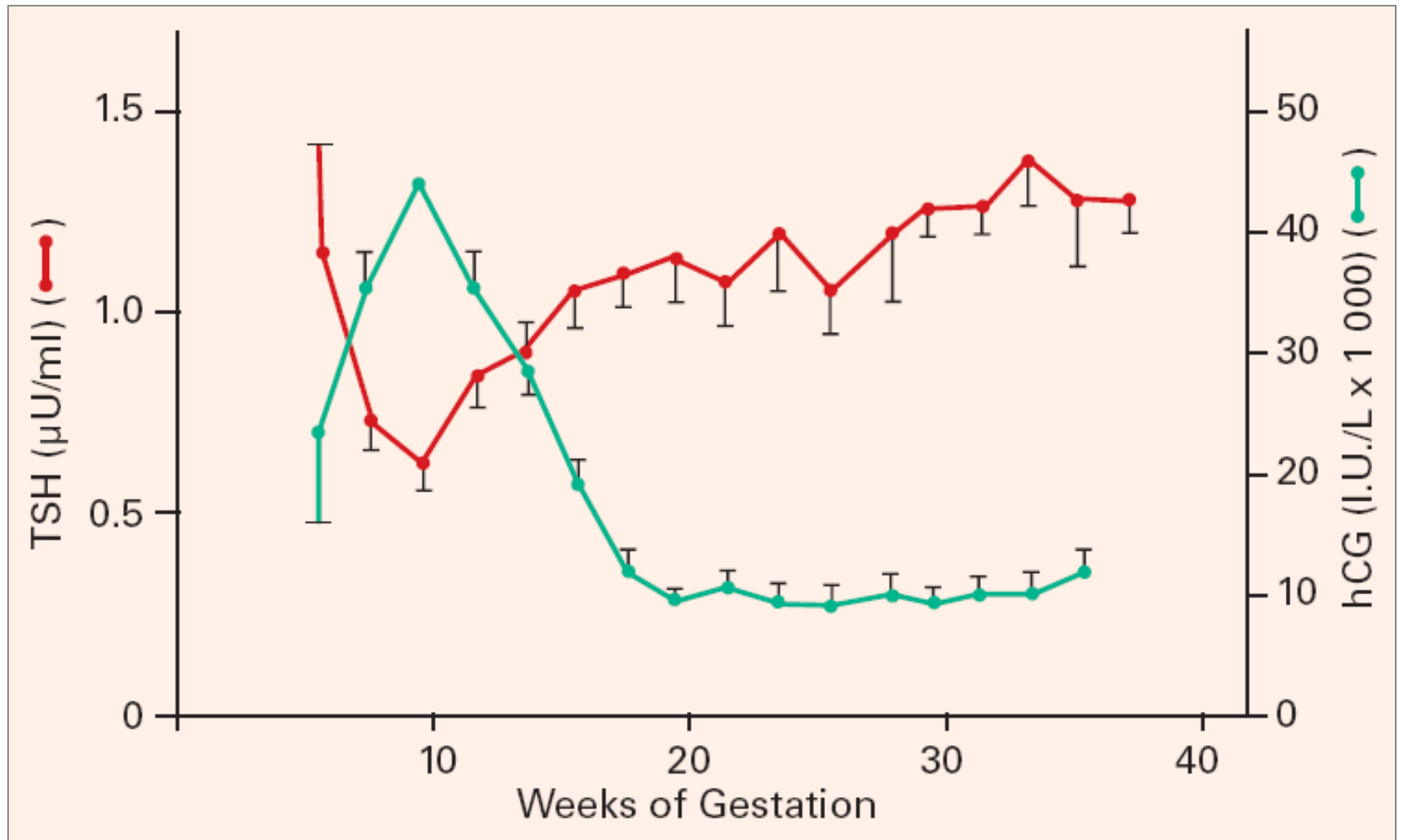
dysrhythmia-related admission or death



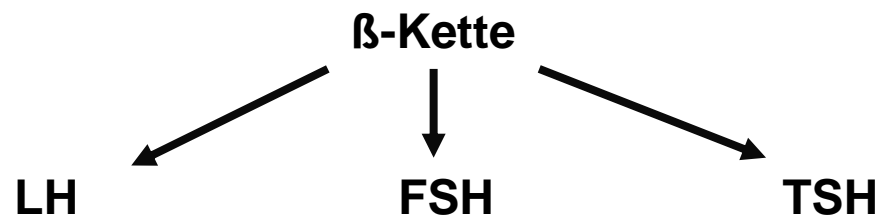
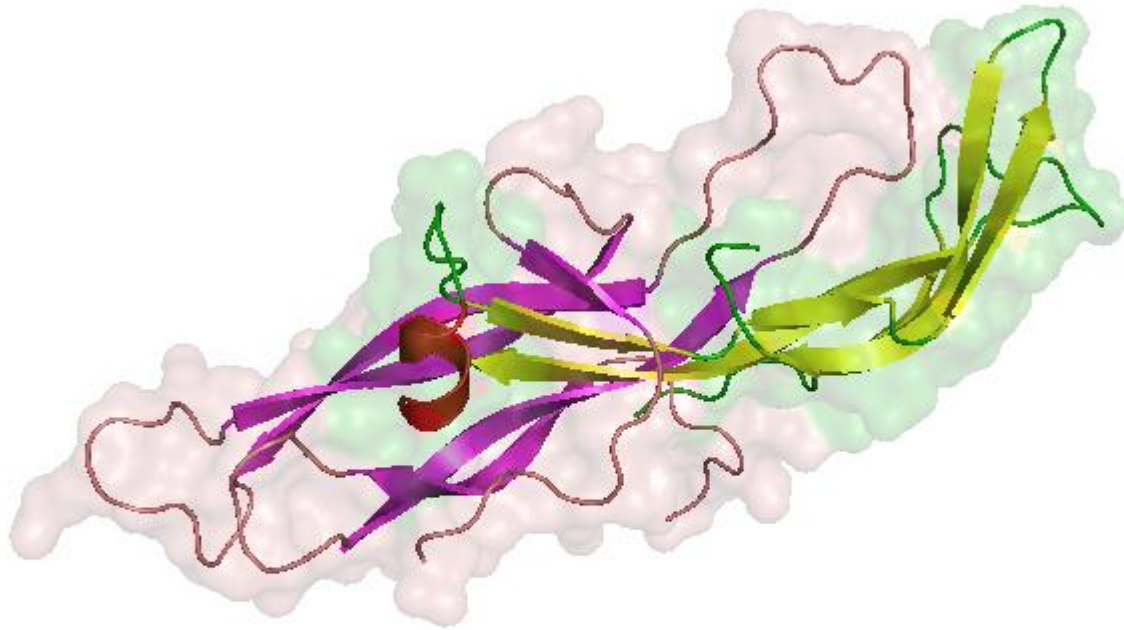
n = 17 684, mittleres Alter 60 J., Follow-up 8 J.
Langfristige L-T4-Substitutionstherapie

TSH-Werte in der Schwangerschaft





β -HCG



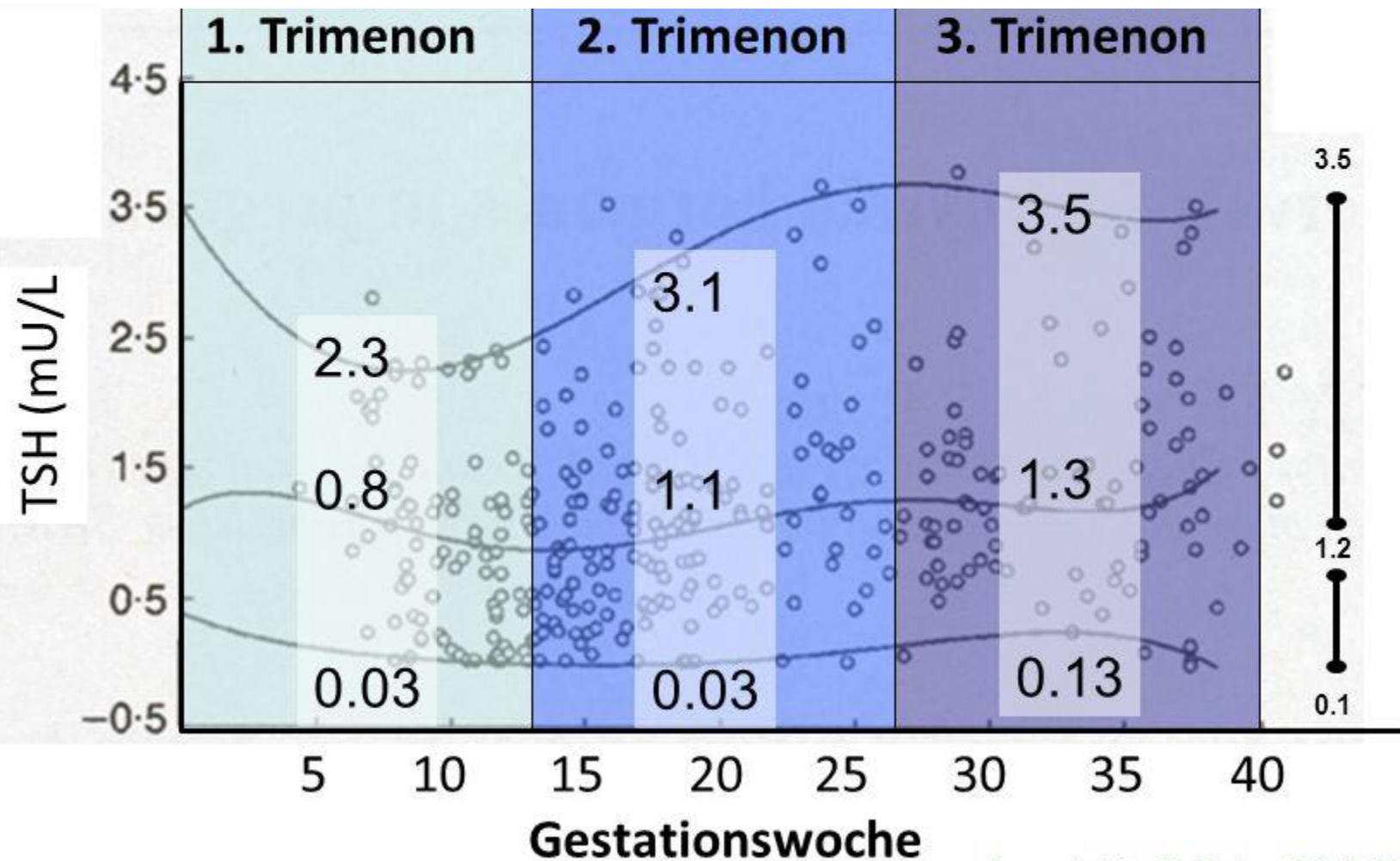
TSH-Referenzwerte in der Schwangerschaft

0.1 - 2.5

0.2 - 3.0

0.3 - 3.0

mU/l

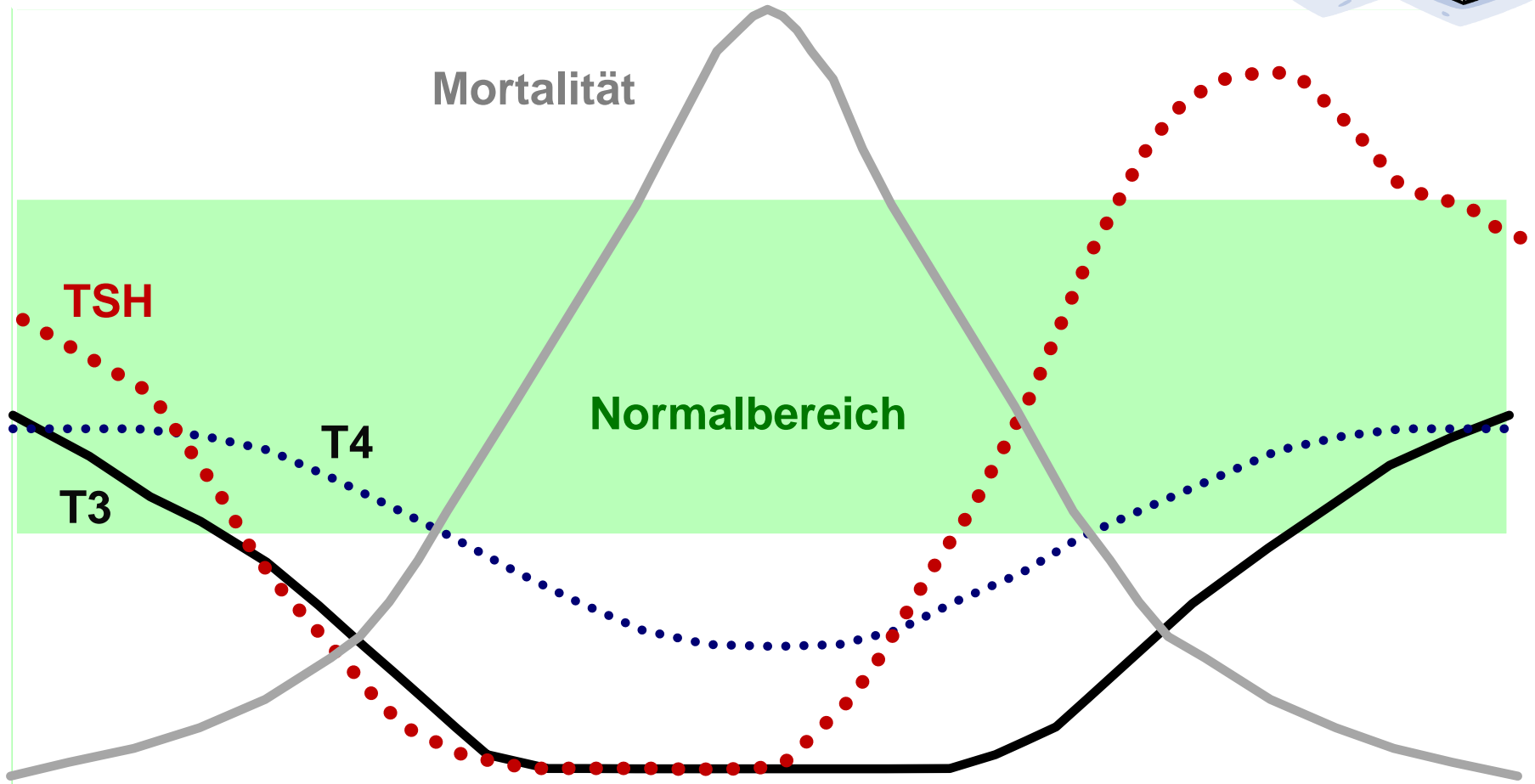
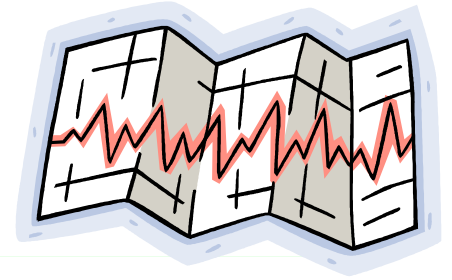


TSH-Ziel zur Conception und Schwangerschaft **<2.5 mU/L**



TSH (mU/l)	Total (N)	Miscarriages (N)	Odds of Miscarriage	95%CI	p#	Odds of Miscarriage*	95%CI*	p#*
<0.2	48	6	1	0.40, 2.52		0.98	0.38, 2.55	
0.2-2.5	272	34	1		0.001	1		<0.001
2.51-4.5	200	29	1.19	0.70, 2.02		1.09	0.63, 1.89	
4.51-10	160	32	1.75	1.03, 2.97		1.73	1.02, 2.96	
>10	53	17	3.31	1.68		3.64	1.81, 7.32	

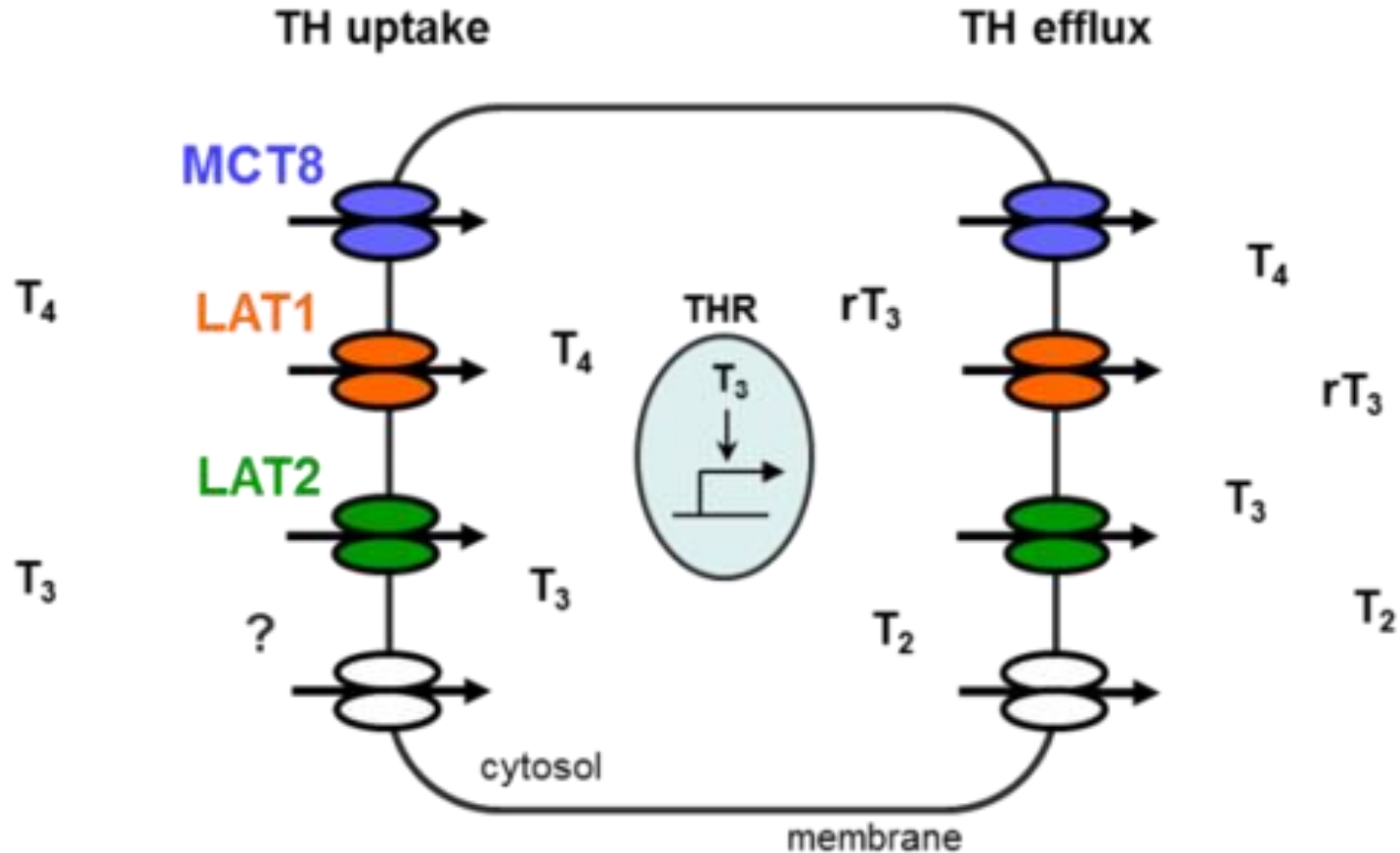
Low-T₃-Syndrome



Schwere der Erkrankung

Rekonvaleszenz

THYROID TRANS ACT 2014



Scheme about the transport of thyroid hormones (TH) T₃ and T₄ across the cellular plasma membrane. The cellular uptake and efflux of THs is mediated by diverse transmembrane transporters (e.g. monocarboxylate transporter MCT8 and the L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2 and others). In the cytosol T₄ is converted to T₃ that binds to the nucleic TH receptor (THR) and regulates the production of various proteins. The molecular mechanisms and selectivity of TH transport across the membrane via transporter proteins is not yet understood.

„Keinen Laborwert, sondern den Patienten behandeln“

Die Schaltzentrale Schilddrüse

p | Dieses Dogma der Medizin ist Prof. Dr. Burkhard Herrmann, Bochum, zufolge auch auf Erkrankungen der Schilddrüse anzuwenden. Abweichungen von Referenzwerten sind per se nicht als Zeichen einer Erkrankung zu deuten und müssen diagnostisch geklärt werden. Auffallende Werte können auf eine Funktionsstörung oder Erkrankung hinweisen, spiegeln aber auch biologische Veränderungen wie etwa eine Schwangerschaft wider.

Bei der Labordiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen spielt der TSH-Wert (TSH = Thyreoideastimulierendes Hormon; Referenzbereich zwischen 0,3 bis 4,0 mU/l mit altersabhängigen Varianten) eine wichtige Rolle. Dieser gibt erste Hinweise auf eine mögliche Funktionsstörung, muss jedoch stets im Kontext mit bestimmten Lebensphasen (Kindheit, Schwangerschaft) oder genetischen Dispositionen gesehen werden. Zusätzliche Hinweise geben Symptomatik und Sonographie und im Bedarfsfall weitere Untersuchungen wie Szintigramme oder Punktionen. Klinische Zeichen einer Unterfunktion sind Müdigkeit, verlangsamter Puls, Verstopfung, Gewichtszunahme, brüchige Nägel und Frieren; gegenteilige Symptome wie Schwitzen, Durchfall, Gewichtsabnahme, Herzrhythmusstörungen und Psychosen deuten auf eine Überfunktion.

riges Iodid-/Thyroxin-Kombinationstherapie empfohlen, mit der eine bis zu 20%ige Volumenreduktion der vergrößerten Schilddrüse erzielt werden kann. Knotige Veränderungen der Schilddrüse treten sehr häufig auf und können in seltenen Fällen bösartig sein. Wird ein Knoten festgestellt, sollte der Calcitonin-Spiegel bestimmt werden, der bei medullären Schilddrüsenkarzinomen erhöht ist. Der Calcitonin-Spiegel dient also in diesem Fall als Tumormarker.



Prof. Dr. Burkhard Herrmann

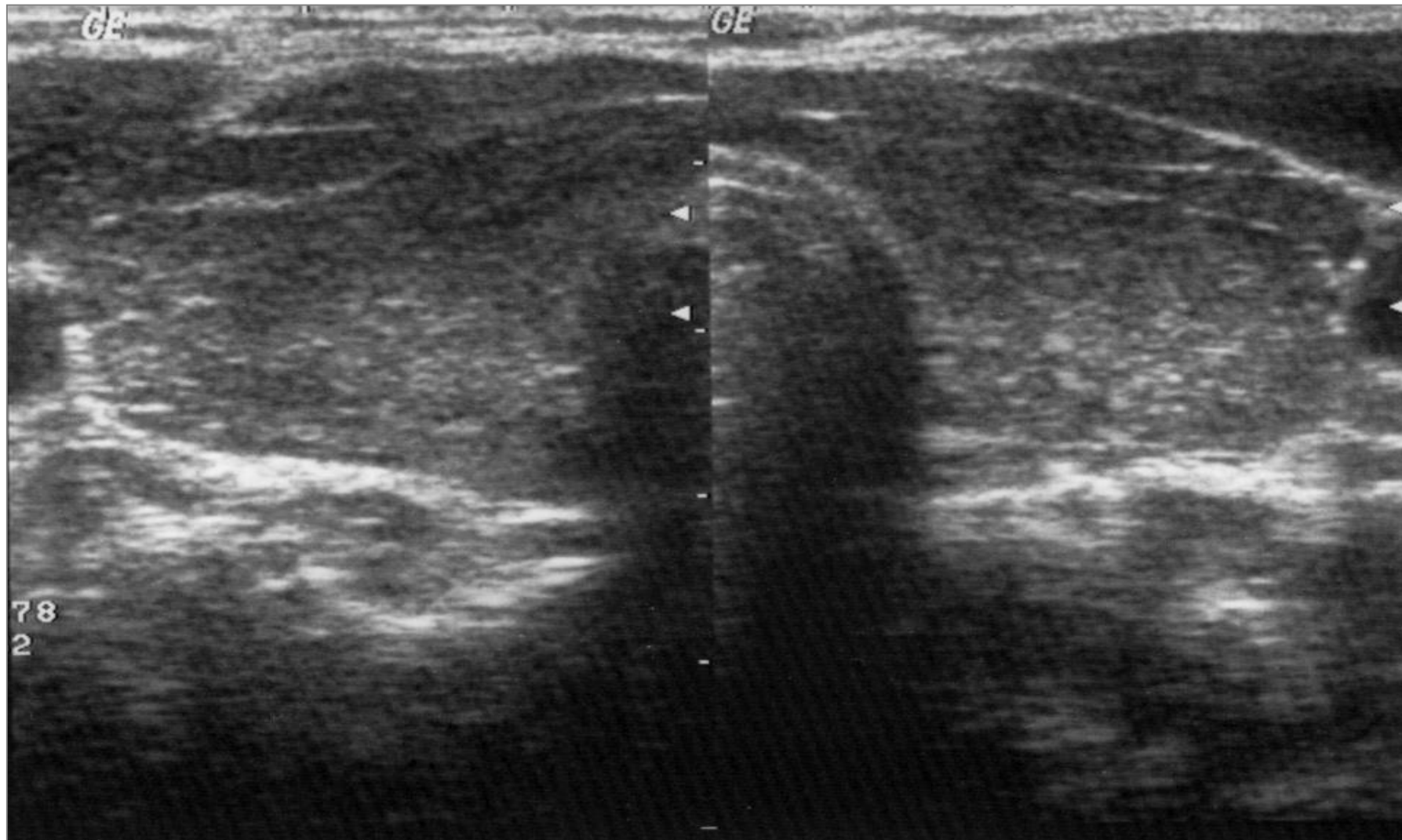
Eine Hyperthyreose mit einer vermehrten Ausscheidung von Levothyroxin und Triiodthyronin kann nicht-immunogen oder immunogen bedingt sein. Bei der nicht-immunogenen Form („warme Knoten“) liegt eine funktionelle Autonomie der Schilddrüse vor.

Morbus Basedow eine endokrinopathie gesellen. Zur Therapie M. Basedow werden während Monaten Thyreostatika gegeben, erfolgt ein Auslassversuch. In der Remission sind eine Radiotherapie oder die chirurgische Entfernung des betroffenen Areals nächsten Schritte. Zur Therapie endokriner Orbitopathie kor hoch dosierte Corticoide zu nehmen. Ferner ist der Patient angehalten nicht zu rauchen. Als weitere praktikable Therapieoption die Gabe von Rituximab erwägen. Die Einnahme von Selen sert ebenfalls die Augensyn-

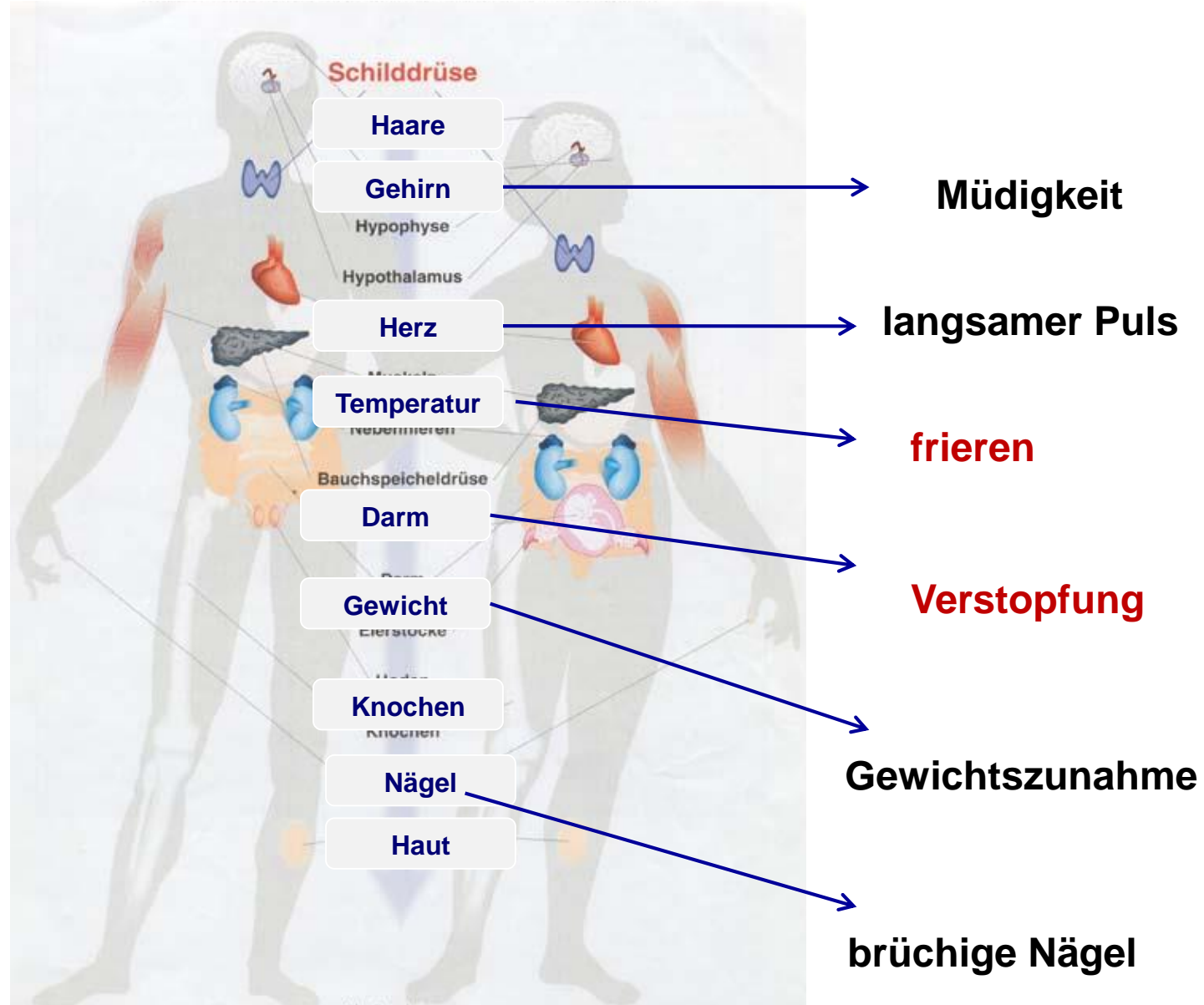
Jede Schwangere braucht

Während der Schwangerschaft Veränderungen beim TSH-Wert. Durch das Schwangerschaft Beta-HCG kommt es zu einer Erhöhung der TSH-Werte und einem Anstieg von T3 und T4, was aber keine Indikation der Schilddrüse widerspiegelt. Der Jodbedarf ist während der Schwangerschaft erhöht und gegebenenfalls durch Supplemente (bis 200 µg täglich) gedeckt. Eine ausreichende Jod-Zufuhr ist für eine euthyreoide Stoffwechsellage während der Schwangerschaft körperliche und geistige Entwicklung des Feten unbedingt erforderlich. Der Fetus ist während der Schwangerschaft

Autoimmun-Thyreoiditis (Hashimoto)



Symptome der Unterfunktion



Fall

- **38-jähriger Patient**
- **Seit 4 Tagen**
 - **Fieber bis 40 °C rektal**
- **Seit 5 Wochen**
 - **Trockene Haut und rauhe Stimme**

Unterschenkel, m, 38 Jahre

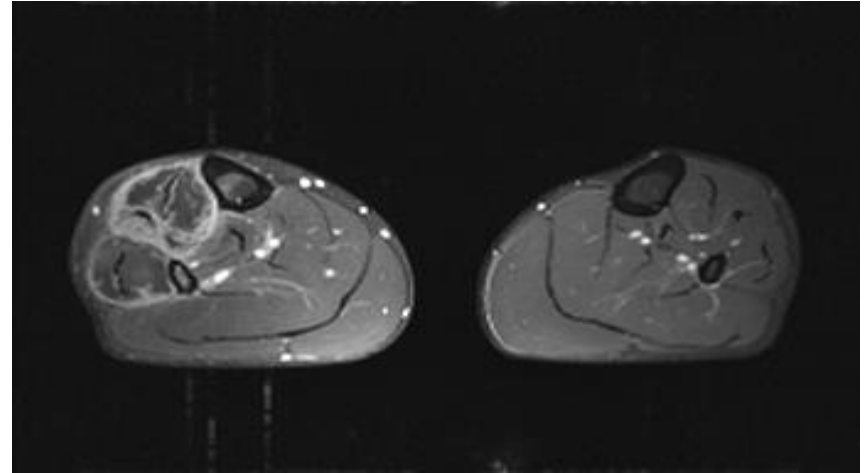
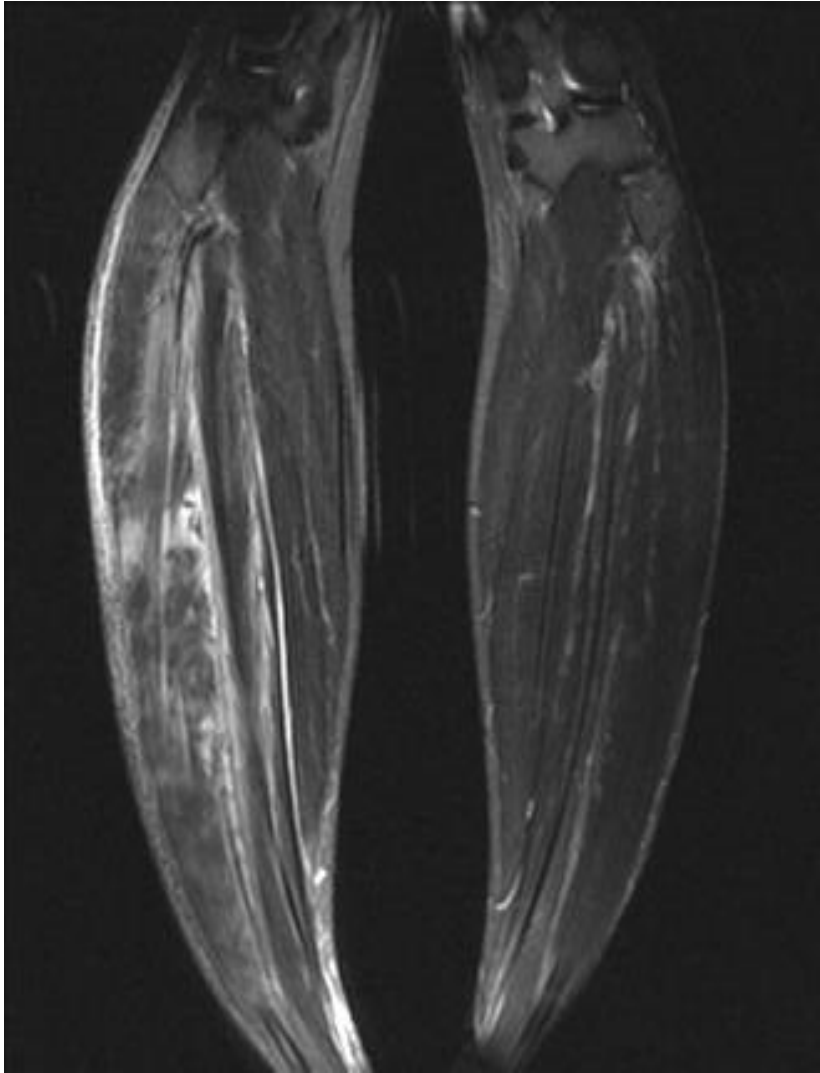
	Tag 0
Oberschenkel rechts	63 cm
Oberschenkel links	62 cm
Unterschenkel rechts	55 cm
Unterschenkel links	43 cm
Oberarm rechts	34 cm
Oberarm links	33,5 cm
Unterarm rechts	32,5 cm
Unterarm links	31,5 cm



Klinisch-chemische Untersuchungen

<u>Parameter</u>	<u>Wert</u>			<u>Referenzbereich</u>
Creatininkinase	16650	U/l	↑↑	0-80
CK-MB	29	U/l	↑	0-10
Myoglobin	2188	U/l	↑↑	0-90
GOT	276	U/l	↑	0-18
GPT	69	U/l	↑	0-22
LDH	1250	U/l	↑↑	0-240
Leukozyten	12.0	/nl	↑	4.3-10.0
CRP	3.0	mg/dl	↑	0-0.5
Natrium i.S.	110	mmol/l	↓	135-145
Natrium i. U.	155	mmol/l	↑	50-150
Calcium	1.8	mmol/l	↓	2.12-2.62

MRT beider Beine: Rhabdomyolyse

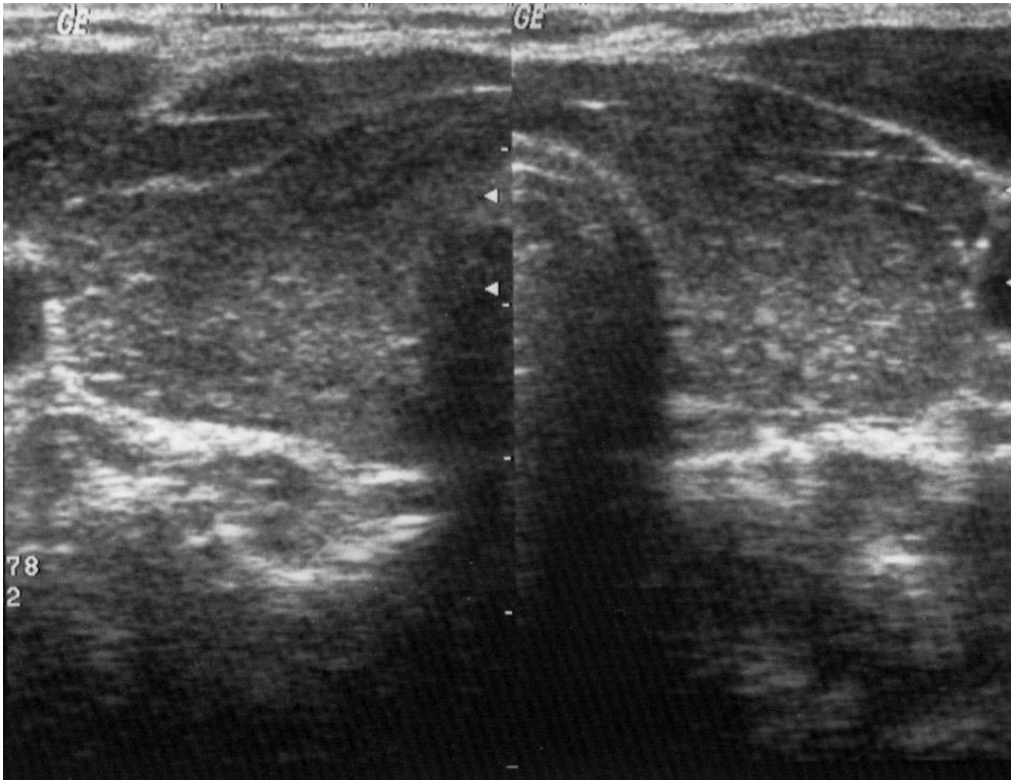


MRT beider Beine nach Gadolinium i. v. bei Rhabdomyolyse. Im Bereich des rechten Unterschenkels Kontrastmittelenhancement; craniale caudal über 20 cm eine flüssigkeitsintense Imbibierung des M. tibialis anterior, M. extensor hallucis longus, M. extensor digitorum longus und M. peroneus longus

Hormonanalytik

<u>Parameter</u>	<u>Wert</u>		<u>Referenzbereich</u>
TSH basal	62.9	mU/l	0.3-3.0
fT4	6	pmol/l	10-25
T4	38	nmol/l	58-154
T3	1.17	nmol/l	1.23-3.08

Diagnostik



TPO-AK 684 U/l [0-35]

Tg-AK 173 U/l [0-40]

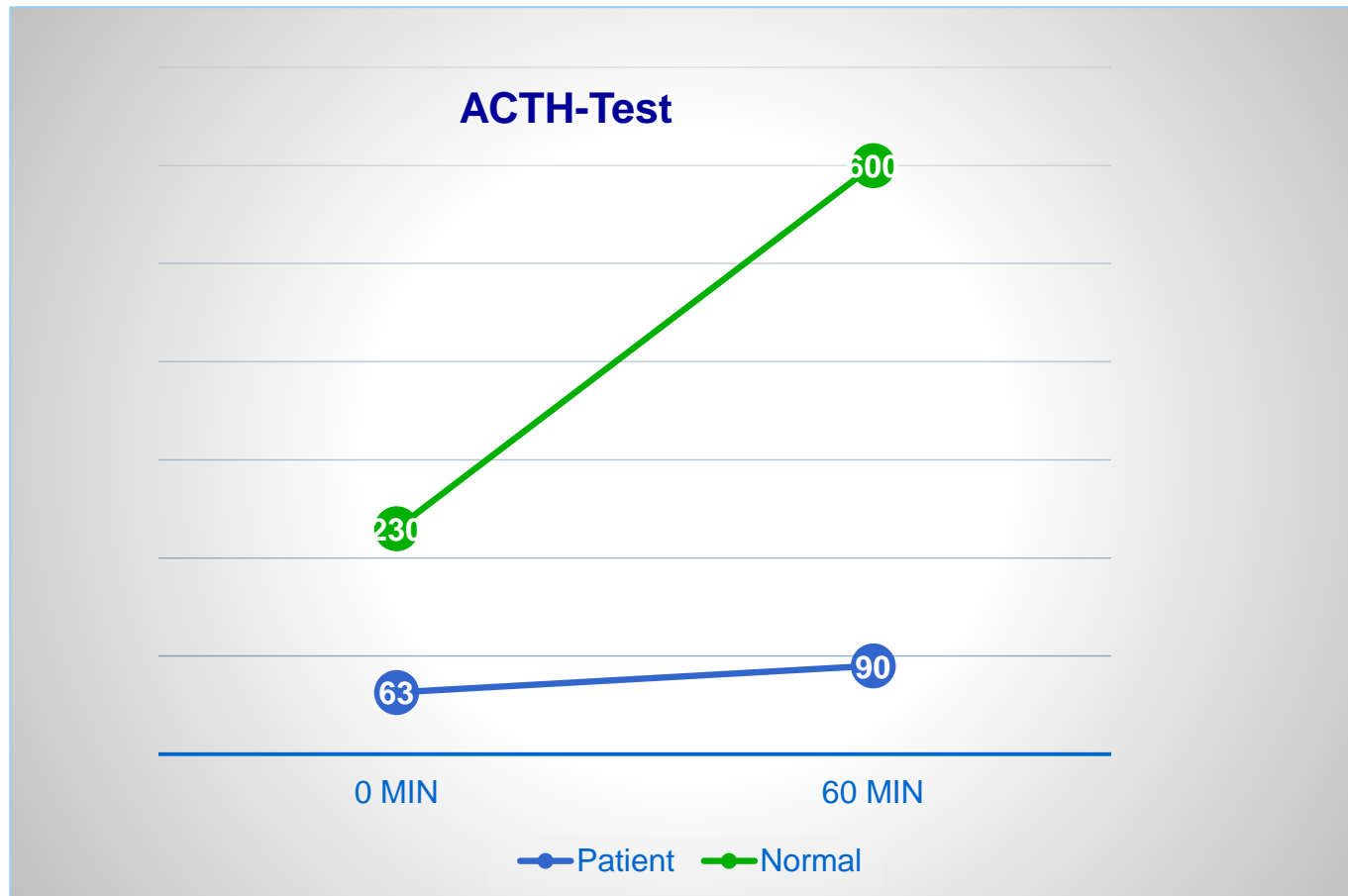
TRAK <0.1 U/l [<1]

Primäre Hypothyreose (Autoimmunthyreoiditis)

Hormonanalytik

<u>Parameter</u>	<u>Wert</u>		<u>Referenzbereich</u>
Cortisol basal	63	nmol/l	180-640
ACTH	141	pg/ml	17-52

Cortisol
(nmol/l)



Wie nennt man das Syndrom
(Hashimoto + M. Addison?)

1. Refetoff-Syndrom

2. Marine-Lenhardt-Syndrom

3. Schmidt-Syndrom / Polyg. Auto. II

4. Williams-Beuren-Syndrom

Thyroxin (= T4) Präparate

Berlthyrox[®] 50, 100, 150 µg Tabletten von Berlin-Chemie

Eferox[®] 175, 200 µg von Aristo Pharma

Euthyrox[®] 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg von Merck-Serono

L-Throxin-CT[®] 50, 100 µg Tabletten von CT Arzneimittel

L-Thyroxin Henning Tropfen[®] 100 mcg/ml Henning von Henning Berlin, Sanofi-Aventis, Win.

L-Thyrox[®] HEXAL[®] 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg von Hexal

L-Thyroxin beta[®] 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg von betapharm

L-Thyroxin Henning[®] 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg von Henning Berlin, Sanofi-Avent.

L-Thyroxin-ratiopharm[®] 50, 100 µg von ratiopharm

Thevier[®] 50, 100 µg von Aspen Pharma

L-Thyroxin Henning[®]inject. Durchstechflasche mit Trockensubstanz und

Lösungsmittel;Levothyroxin-Natrium 0,5 mg.Henning Berlin / Sanofi-Synthelabo

Triiodothyronin (= T3) Präparate

Thybon[®] 20, 100 µg Henning von Sanofi-Aventis Deutschland

Trijodthyronin Sandoz 25 Gamma-Tabletten, VIDAL[®] Arzneimittelkompendium Österreich

Thyrotardin[®]-inject.Durchstechflasche mit Trockensubstanz und Lösungsmittel;Liothyronin 0,1 mg - Henning Berlin / Sanofi-Synthelabo

Kombinationspräparate (= T 3 + T 4)

Synthetisch hergestellt:

Novothyral® 100-20, 75-15 von Merck-Serono (T4 und T3, Verhältnis 100:20)

Novothyral® 100 von AxiCorp Pharma

Novothyral® 100 von Pharma Gerke Arzneimittelvertrieb

Novothyral® 100 von Kohlpharma

Novothyral® 100 von Pharma Westen

Novothyral® 100 von Pharma Westen

Novothyral® 100 von A.C.A. Müller ADAG Pharma

Novothyral® 100 von BERAGENA Arzneimittel

Novothyral® 100 von EMRA-MED

Prothyrid® 100-10 von Sanofi-Aventis (T4 und T3, Verhältnis 100:10)

Combithyrex forte® 100-25 von Sandoz (T4 und T3, Verhältnis 100:25)

Combithyrex mite® 50-12,5 von Sandoz (T4 und T3, Verhältnis 100:25)

Natürlicher Schilddrüsenextrakt, hergestellt aus getrockneten Schilddrüsen vom Schwein:

Armour Thyroid® von Forest Pharmaceuticals Nature-Throid® von RLC LABS Thyroid

Tablets® von Qualitest

Thyroid Tablets USP® von Time-Cap Labs, Inc. Westthroid® von RLC LABS

Diese Präparate haben jeweils unterschiedliche Stärken, T4 und T3 ist meist im Verhältnis 4:1 vorhanden.

Produkte/-namen	Gewichtsverhältnisse T4 : T3
Prothyrid®	10 : 1
Novothyral®	5 : 1
Armour Thyroid®-Fertigprodukt	4 : 1
Gl. thyreoidea sicca (Schwein)	4 : 1
Schilddrüsenextrakt vom Rind	5 : 1

physiologisch
17:1

Schilddrüsenextrakt-Kapseln (SD-Extrakt)	Entspricht (äquivalent) einem Gehalt an reinem L-Thyroxin	Armour Thyroid® Stärken
SD-Extrakt 10 mit 10 µg T4 und ca. 3,0 µg T3	ca. 15 - 25 µg T4	1/4 grain
SD-Extrakt 15 mit 15 µg T4 und ca. 4,0 µg T3	ca. 20 - 30 µg T4	
SD-Extrakt 20 mit 20 µg T4 und ca. 5,5 µg T3	ca. 30 - 45 µg T4	1/2 grain
SD-Extrakt 25 mit 25 µg T4 und ca. 7,0 µg T3	ca. 40 - 55 µg T4	
SD-Extrakt 30 mit 30 µg T4 und ca. 8,5 µg T3	ca. 45 - 60 µg T4	
SD-Extrakt 40 mit 40 µg T4 und ca. 11,0 µg T3	ca. 65 - 90 µg T4	1 grain
SD-Extrakt 50 mit 50 µg T4 und ca. 14,0 µg T3	ca. 80 - 110 µg T4	
SD-Extrakt 60 mit 60 µg T4 und ca. 17,0 µg T3	ca. 100 - 130 µg T4	1 1/2 grain
SD-Extrakt 75 mit 75 µg T4 und ca. 20,5 µg T3	ca. 135 - 165 µg T4	
SD-Extrakt 80 mit 80 µg T4 und ca. 22,0 µg T3	ca. 140 - 180 µg T4	

Therapie mit Schilddrüsenhormonen

Einnahme morgens direkt nach dem Aufstehen mit Wasser

Resorptionsstörung durch Eisen- und Calciumpräp. und Antazida

Ca. 20 min Abstand zur ersten Nahrungsaufnahme

Beim selben Präparat bleiben

T4 (Levothyroxin)

HWZ

1 Woche

T3 (Liothyronin)

HWZ

1 Tag

80% von T3 entsteht durch Konversion im Blut aus T4

T4 – Dosis: 1,0 – 1,5 µg / kg KG

Ist eine Monotherapie mit T4 oder eine T4 / T3 besser?

TABLE 4. Summary of studies evaluating levothyroxine plus liothyronine combinations for the treatment of hypothyroidism

	Smith <i>et al.</i> (29)	Bunevicius <i>et al.</i> (30, 32) ^a	Walsh <i>et al.</i> (36)	Sawka <i>et al.</i> (37)	Clyde <i>et al.</i> (38)	Siegmund <i>et al.</i> (43)	Saravanan <i>et al.</i> (39)	Escobar-Morreale <i>et al.</i> (44)	Appelhof <i>et al.</i> (45)
Treatment approach	T ₄ 80 µg + T ₃ 20 µg or T ₄ 100 µg tablets ^b	T ₃ substitution	T ₃ substitution	T ₃ substitution	T ₃ substitution	Physiological T ₄ /T ₃ proportion	T ₃ substitution	Physiological T ₄ /T ₃ proportion	Supraphysiological T ₄ /T ₃ proportions
T ₄ /T ₃ doses	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable	Fixed	Variable
Design	Crossover	Crossover	Crossover	Parallel	Parallel	Crossover	Parallel	Crossover	Parallel
Degree of hypothyroidism	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Overt hypothyroidism	Not specified
Prestudy period with stable T ₄ dose	>6 months	>3 months	>2 months	>6 months	>3 months	Not specified	>3 months	>12 months	>6 months
Treatment	8 wk	5 wk	10 wk	12-15 wk	16 wk	12 wk	12 months	8 wk	15 wk

Conclusions: Until clear advantages of levothyroxine plus liothyronine are demonstrated, the administration of levothyroxine alone should remain the treatment of choice for replacement therapy of hypothyroidism. (*J Clin Endocrinol Metab* 90: 4946-4954, 2005)

Control group	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Benefits of T ₄ + T ₃	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Undesirable effects of T ₄ + T ₃	Yes (Hypert thyroid symptoms)	No	Not reported	Not reported	Not reported	Yes (serum TSH suppression and atrial arrhythmia)	No	Yes (serum TSH suppression and increased urinary bone remodeling markers)	Yes (serum TSH suppression and increased serum bone remodeling markers)
Patients' preference	T ₄	T ₄ + T ₃	T ₄ = T ₄ + T ₃	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Not assessed	T ₄ + T ₃	T ₄ + T ₃

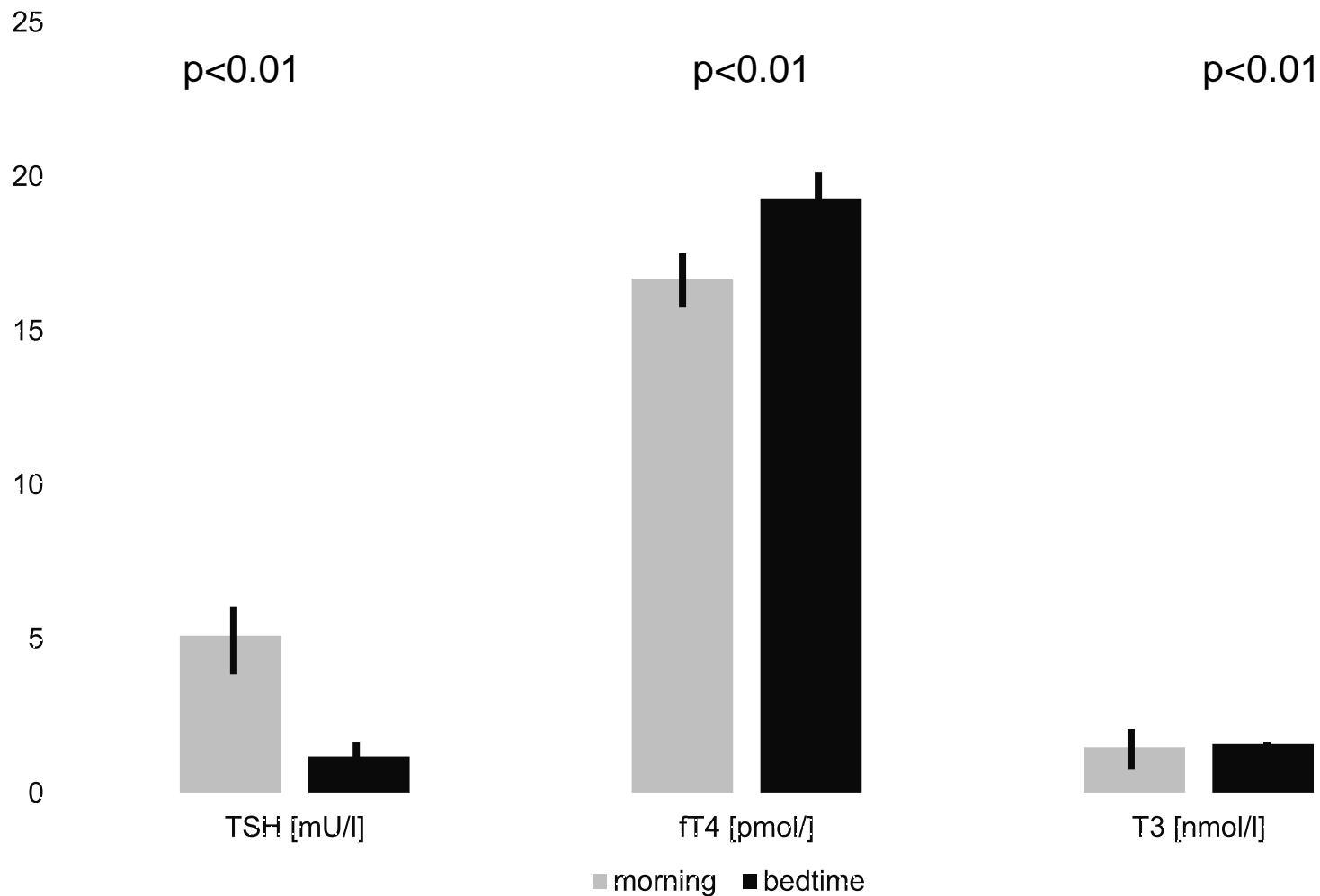
Psycho, Test of psychometric performance. [Modified with permission from H. F. Escobar-Morreale *et al.*: *Ann Intern Med* 142:412, 2005 (44). © American College of Physicians.]
^a A later study by Bunevicius *et al.* (34) has not been included in this table because the small sample size of 10 patients precluded reaching a definite conclusion. Also, this table does not contain information of a study by Cassio *et al.* (42) because it included infants with congenital hypothyroidism and the outcomes are not comparable with studies conducted in adults.

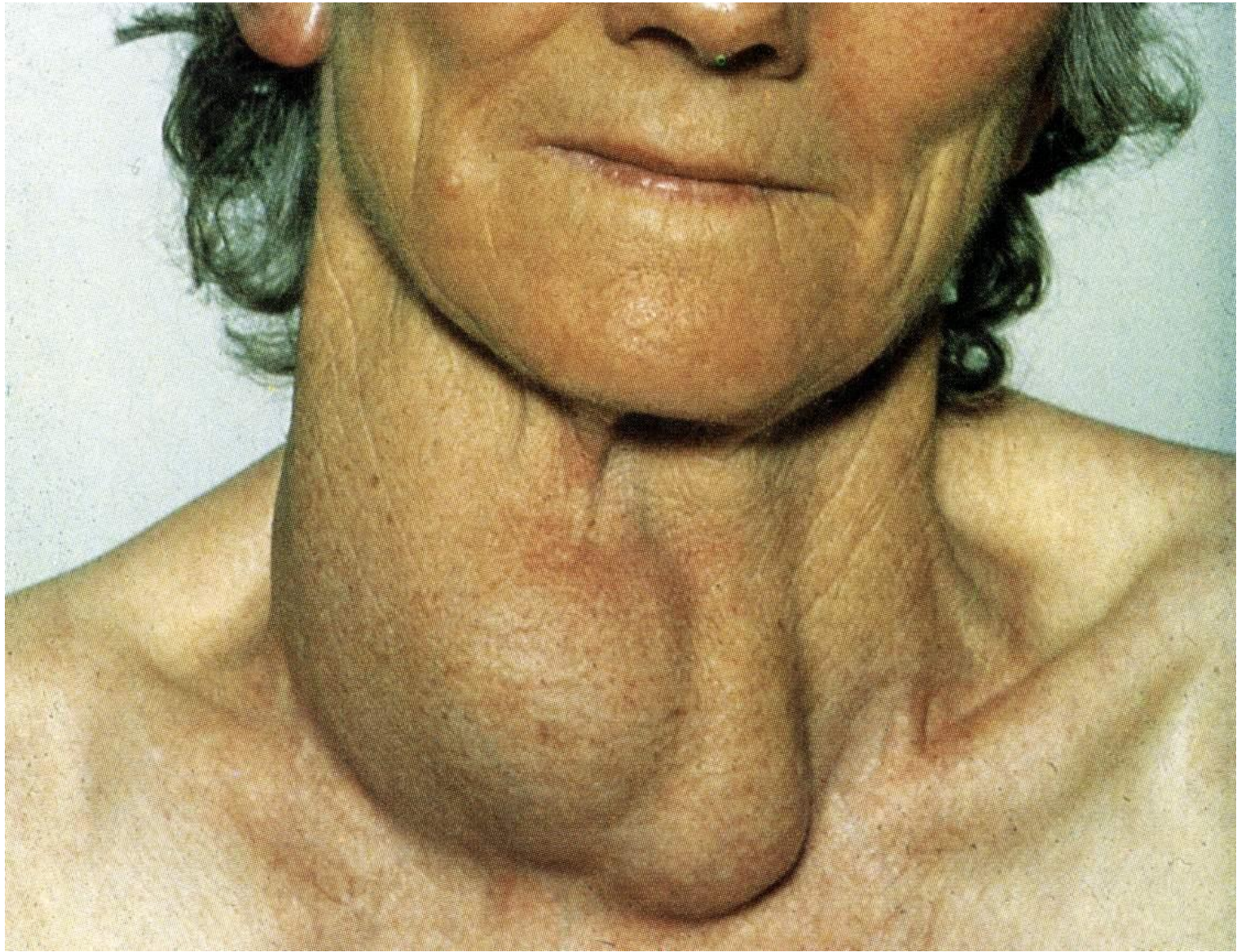
^b Patients received the prestudy number of tablets (two or three) throughout the study.

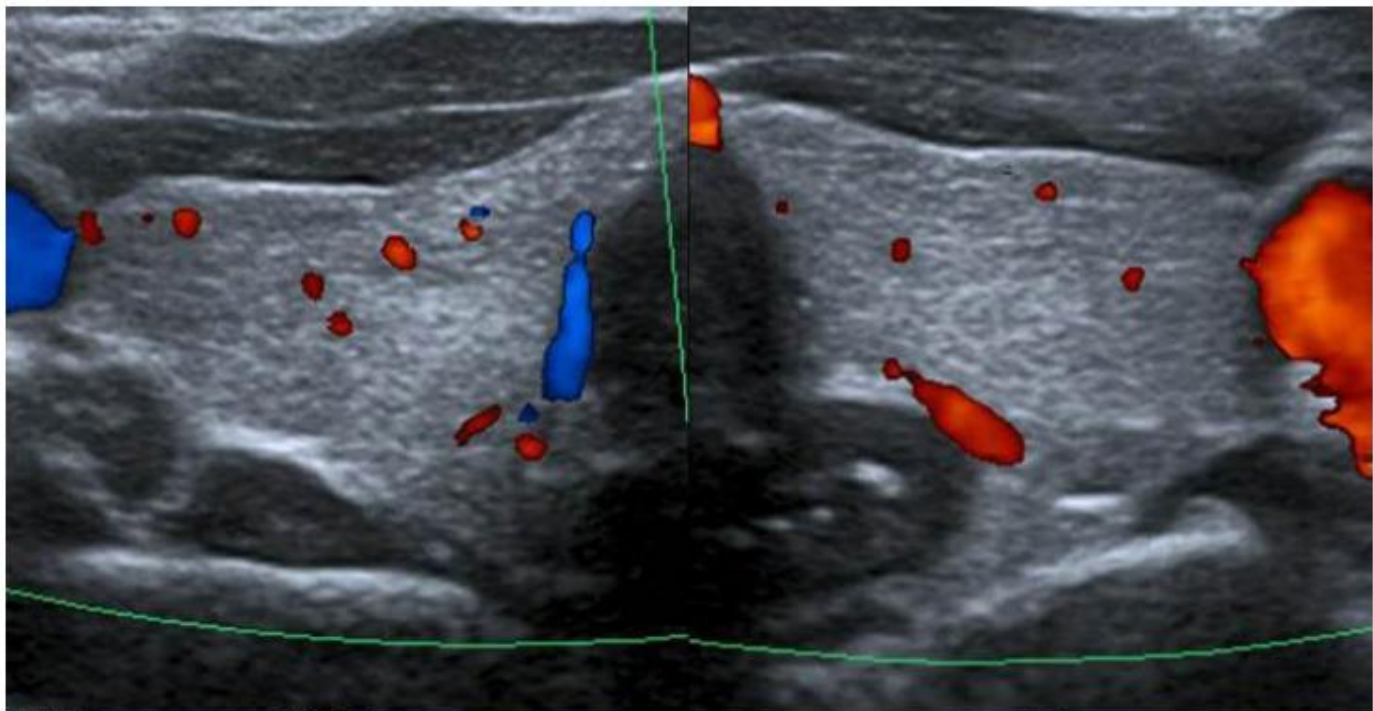
^c A *a priori* sample size calculation gave a minimum of 24 patients for an 80% power at the $P < 0.05$ significance level, but only 23 patients completed the study.

^d Thyroid function tests: serum thyroid hormone levels, except in Ref. 29 in which serum PBI and T₃-resin uptake were measured.

Tag versus Nacht-Einnahme von Levothyroxin

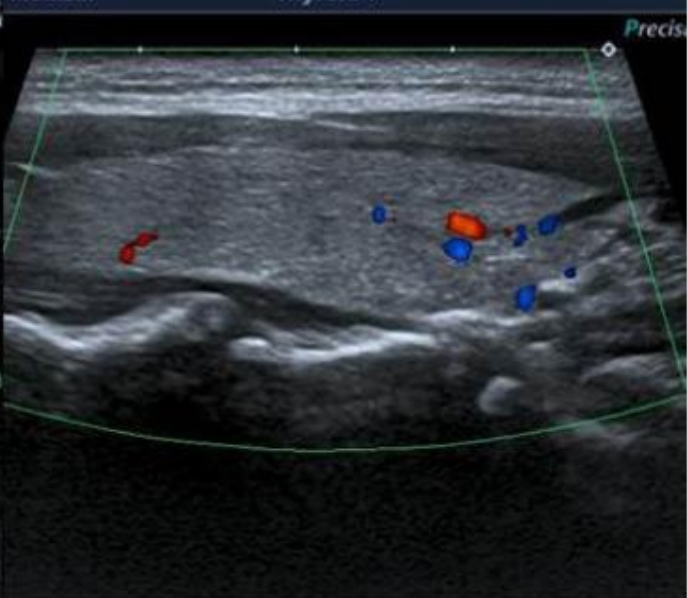
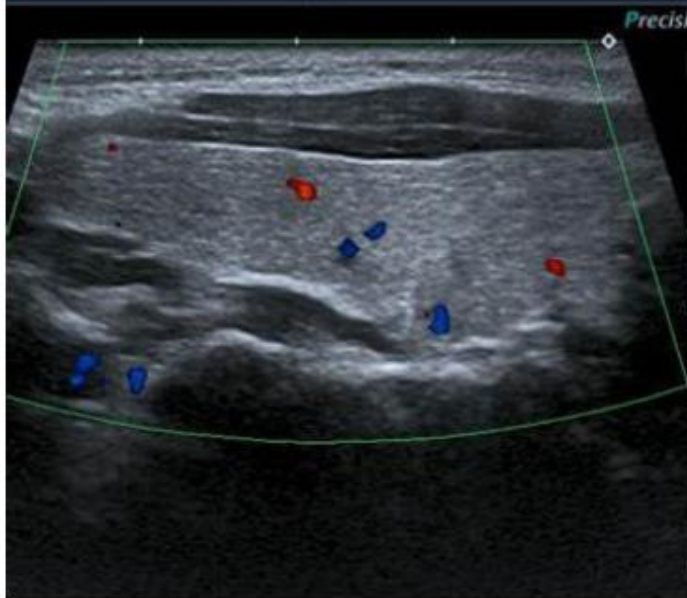






Medizin Thyroid 1

Medizin Thyroid 1

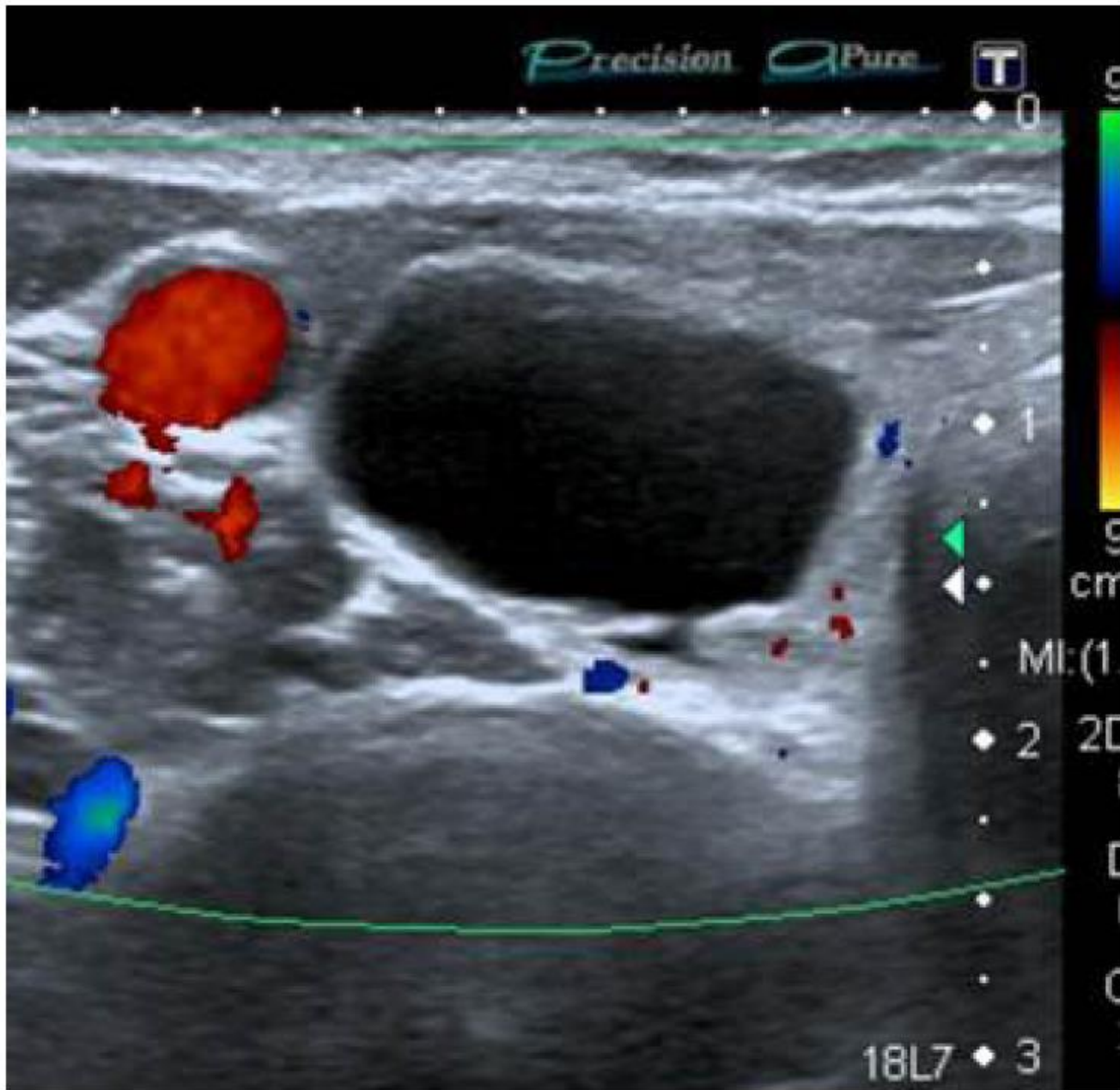


TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

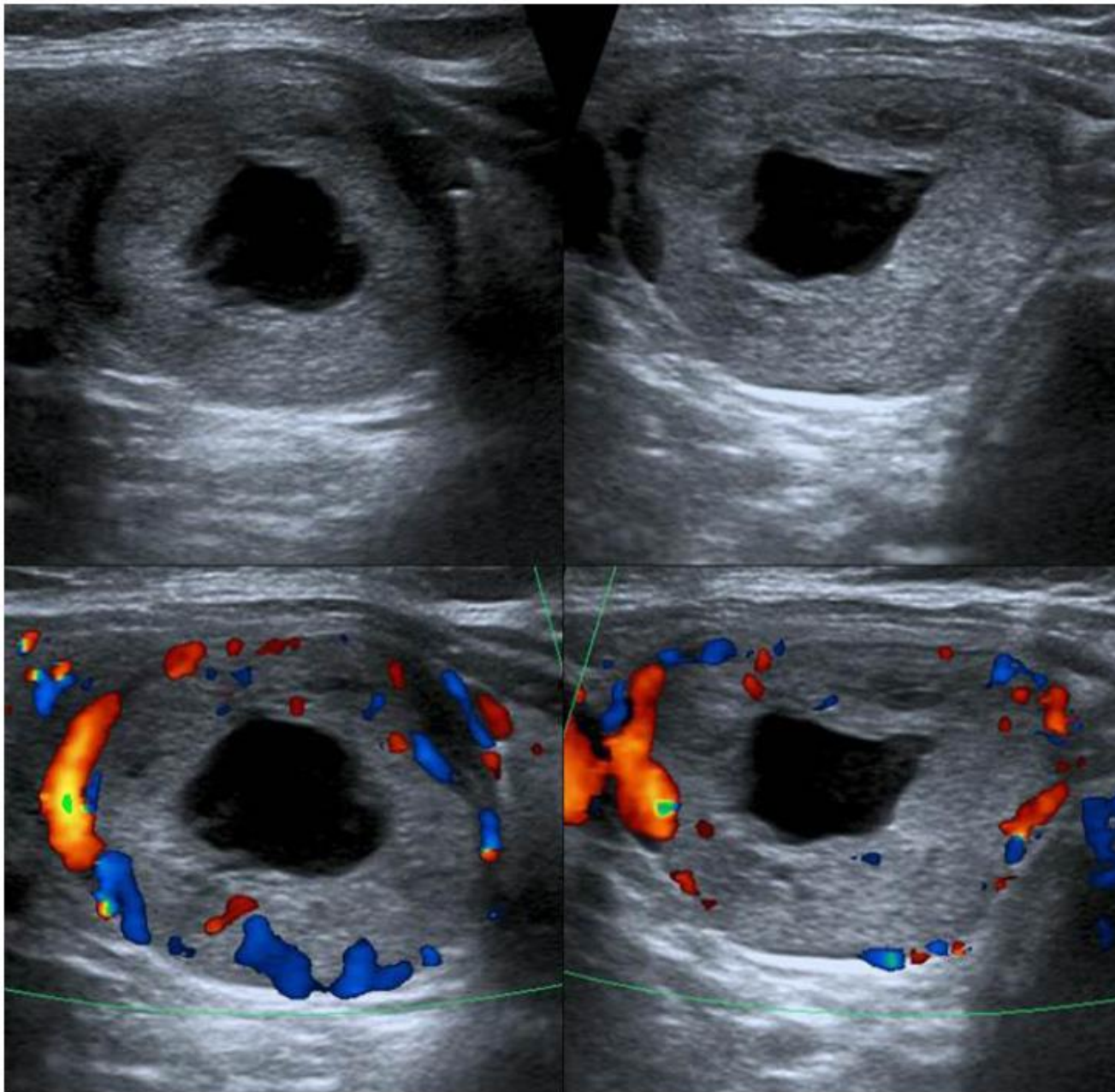
TI-RADS Category	PV +
T2/T3	0%
T4a	9.5%
T4b	48%
T4c	85%
T5	100%

PV+: positive predictive value

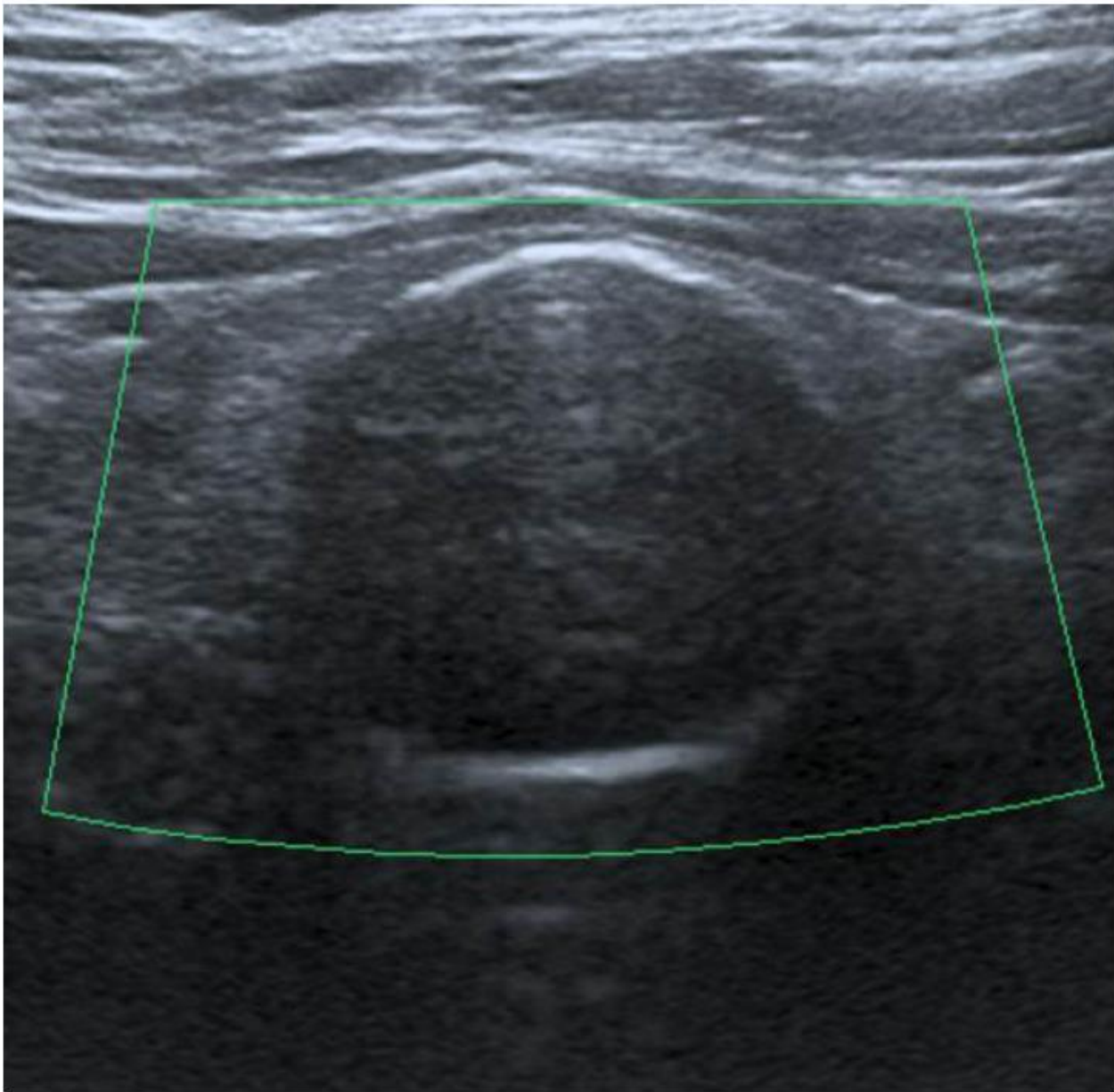
id



TI-RADS 2: simple thyroid cyst.



TI-RADS 2: solid nodule with central cyst.



TI-RADS 2: nodule with homogeneous peripheral calcification.



TI-RADS 2: spongiform nodule.

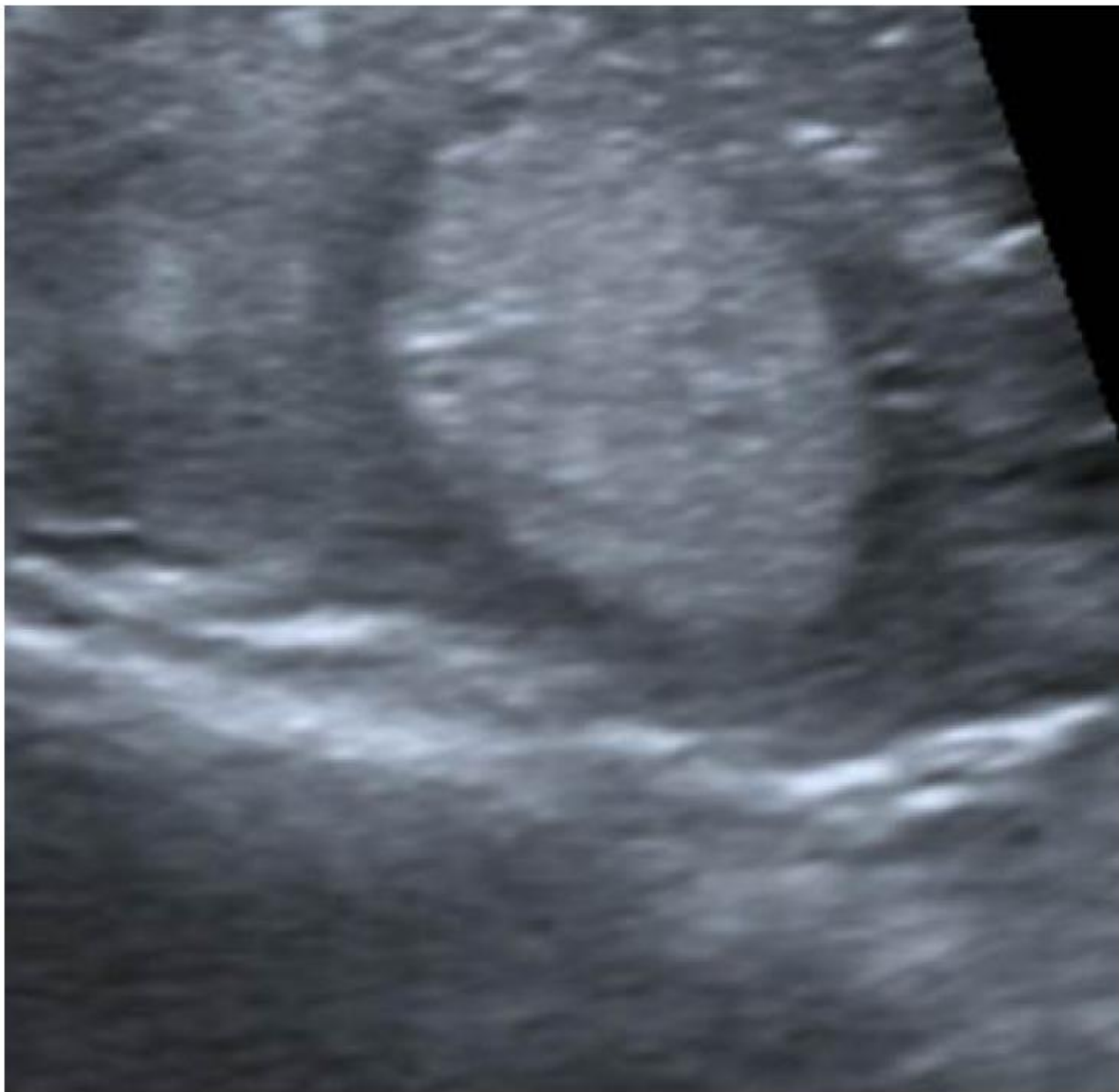
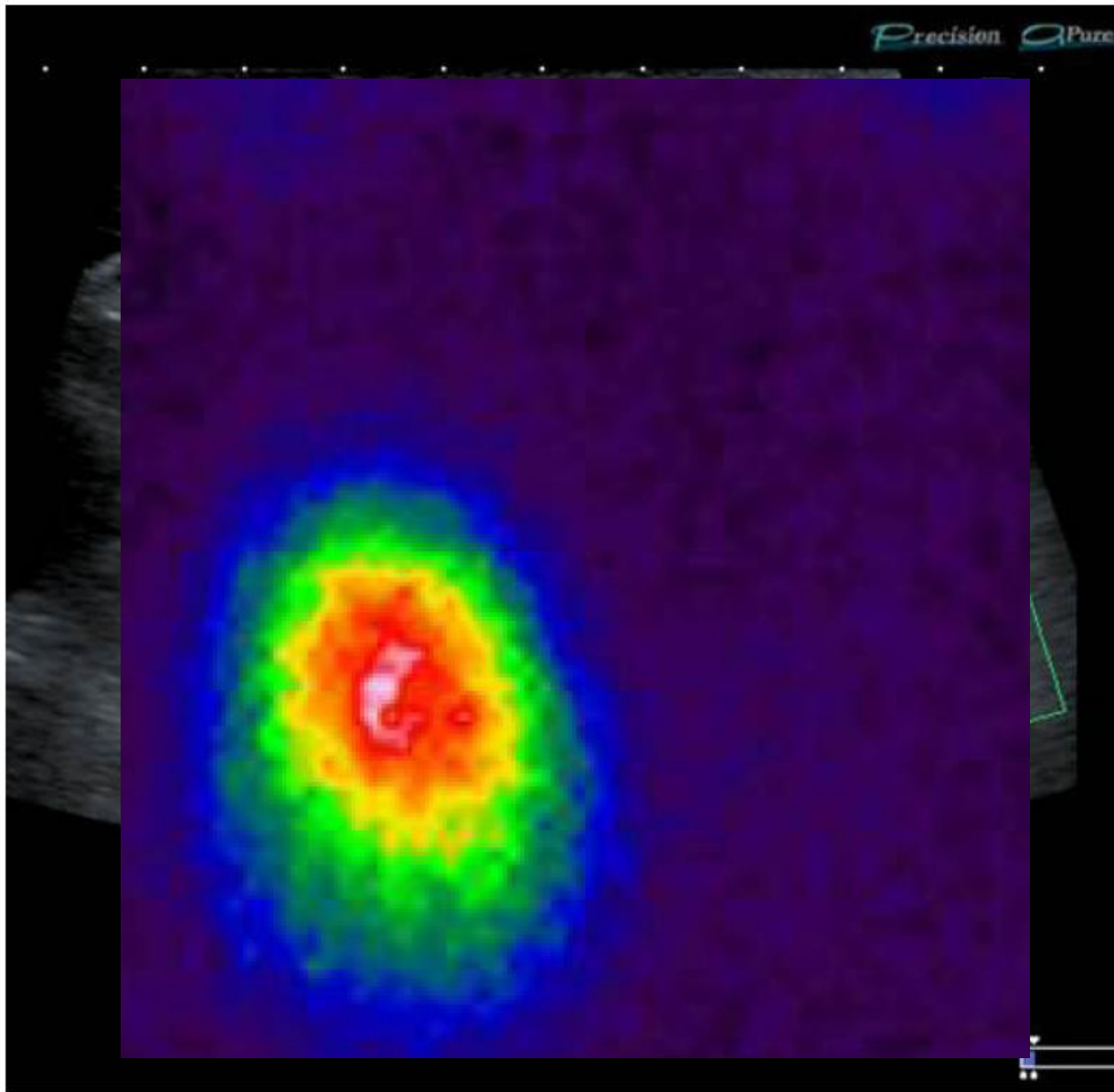
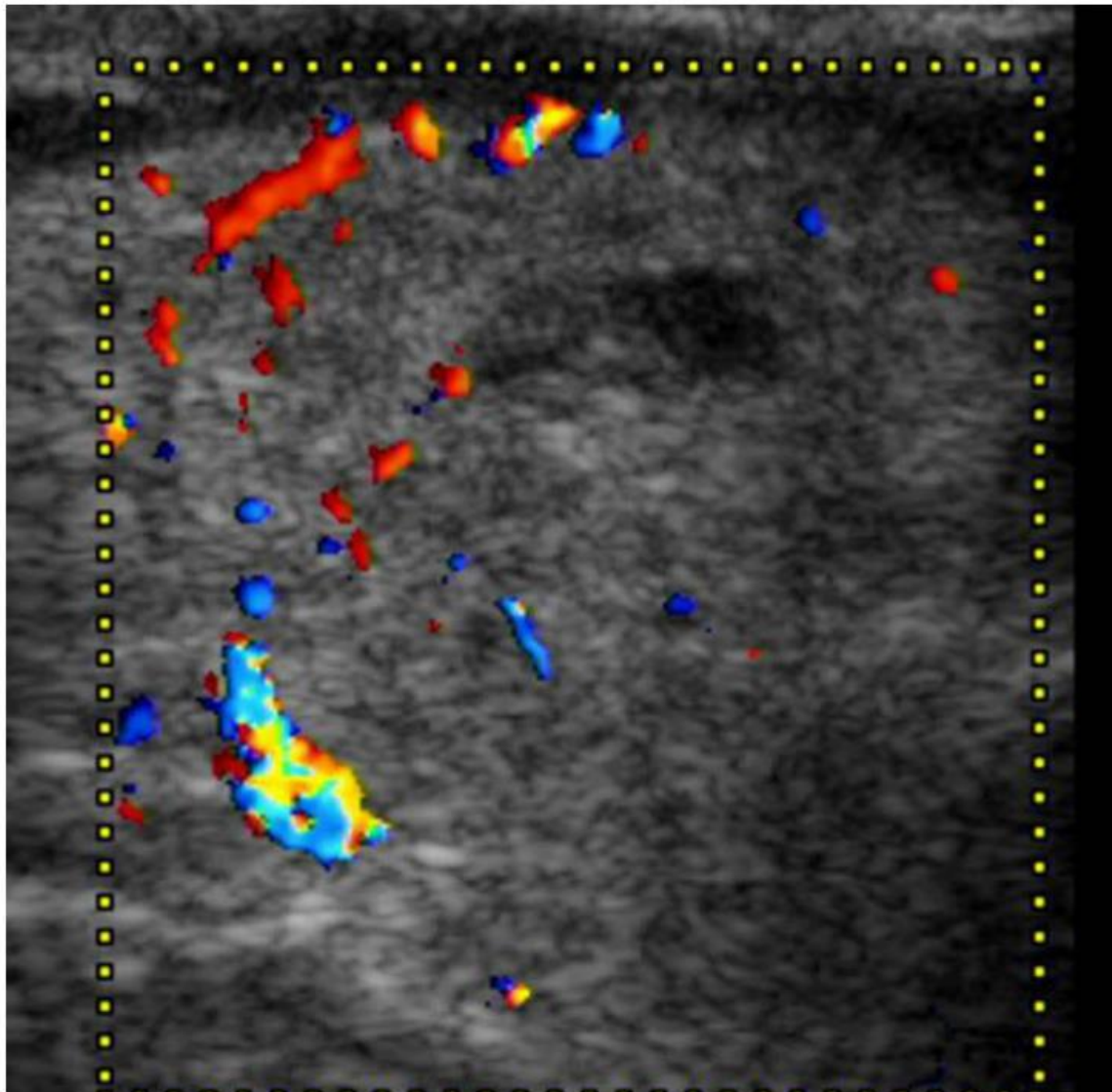


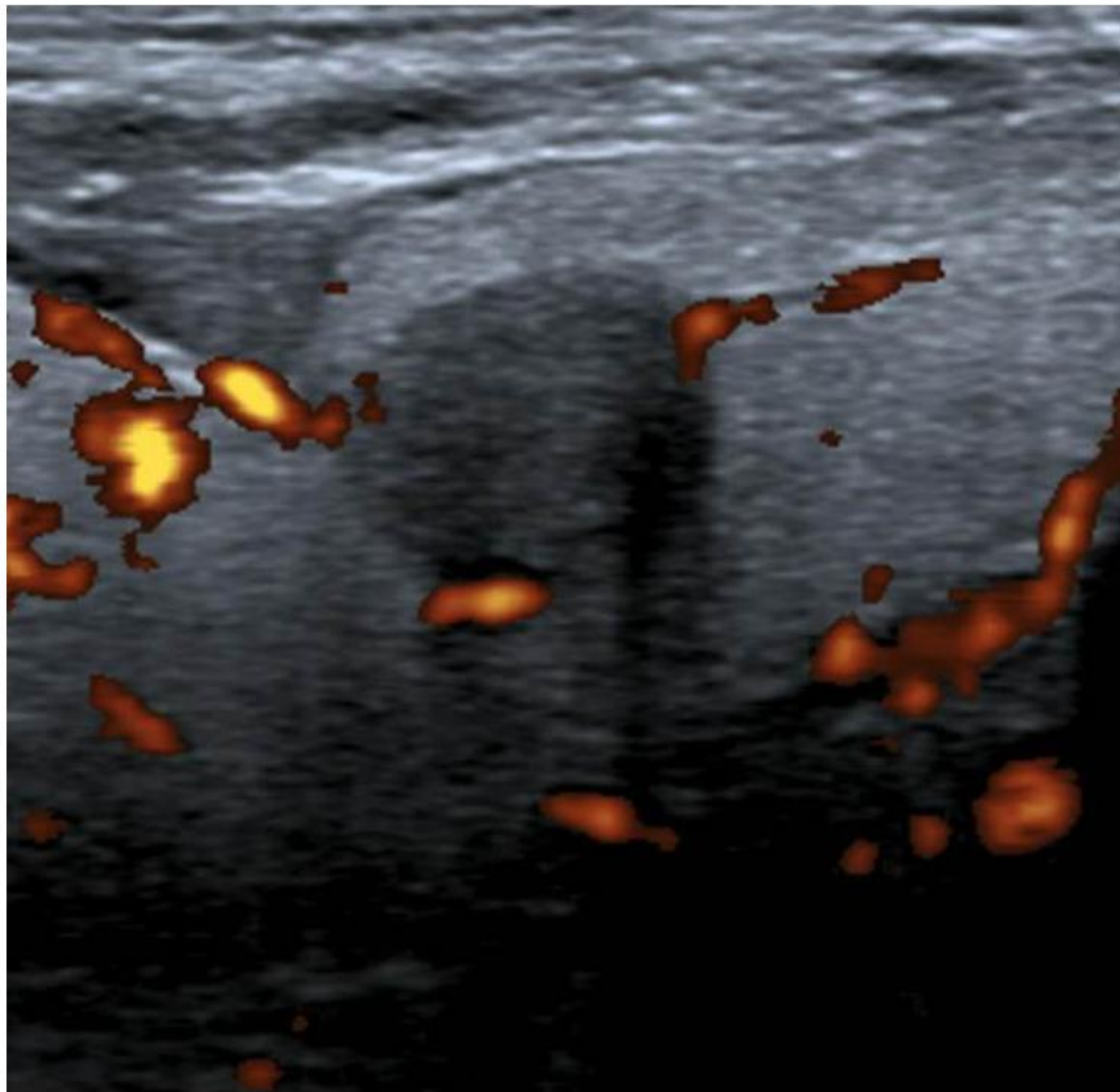
Figure 6 TI-RADS 3: hyperechoic nodule.



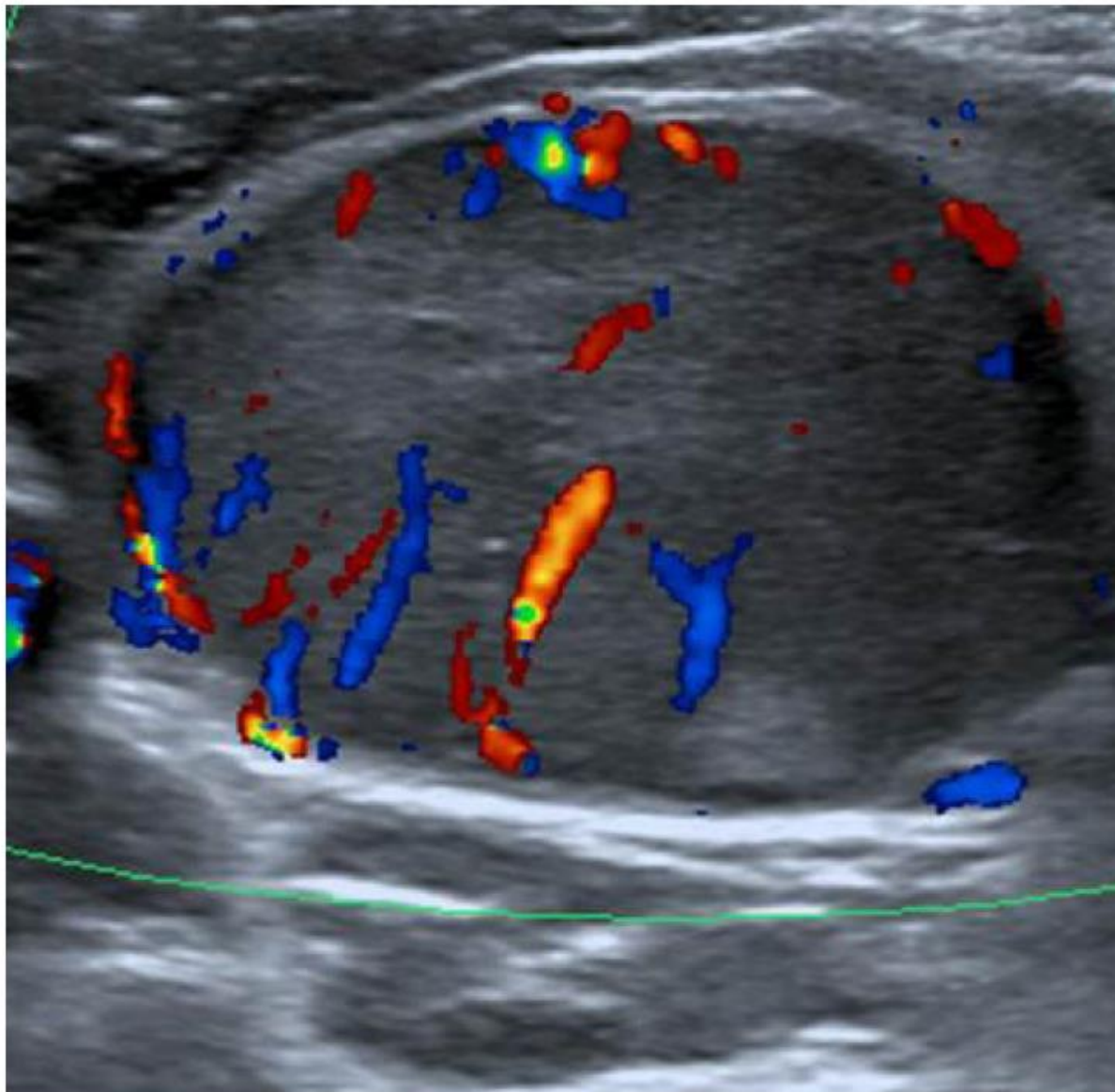
TI-RADS 3: slightly hyperechoic nodule with small cysts and peripheral vascularity



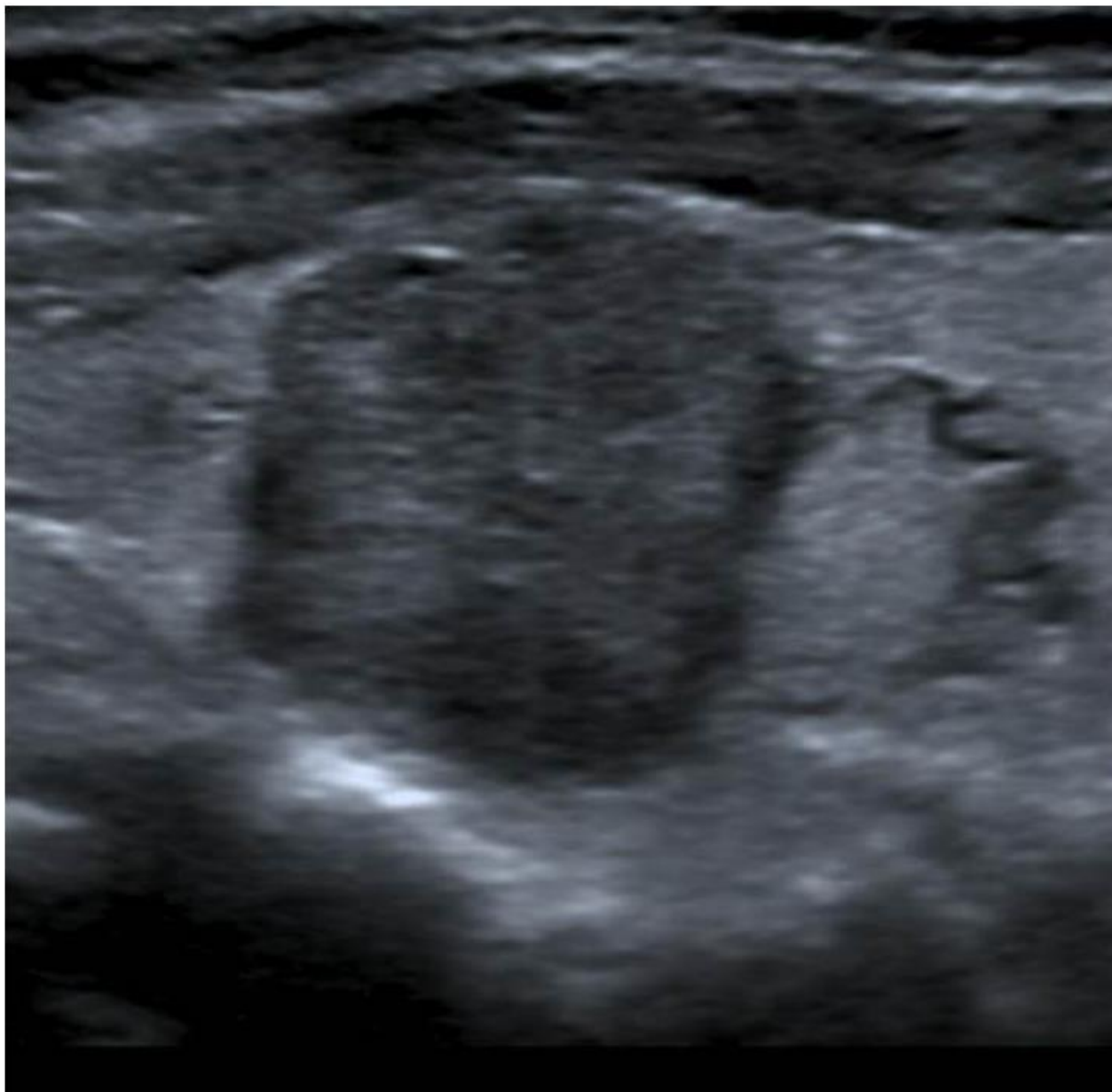
Patient with nodular goiter. In a hyperechoic nodule with small cysts, consistent with TI-RADS 3, a small papillary thyroid carcinoma (pT1b) was histologically detected after surgery.



TI-RADS4a: markedly hypoechoic nodule, of normal shape and abnormal vascularity. Score of 1.



TI-RADS 4b: nodule with two sonographically suspicious criteria for malignancy: hypoechoogenicity and internal vascularity.

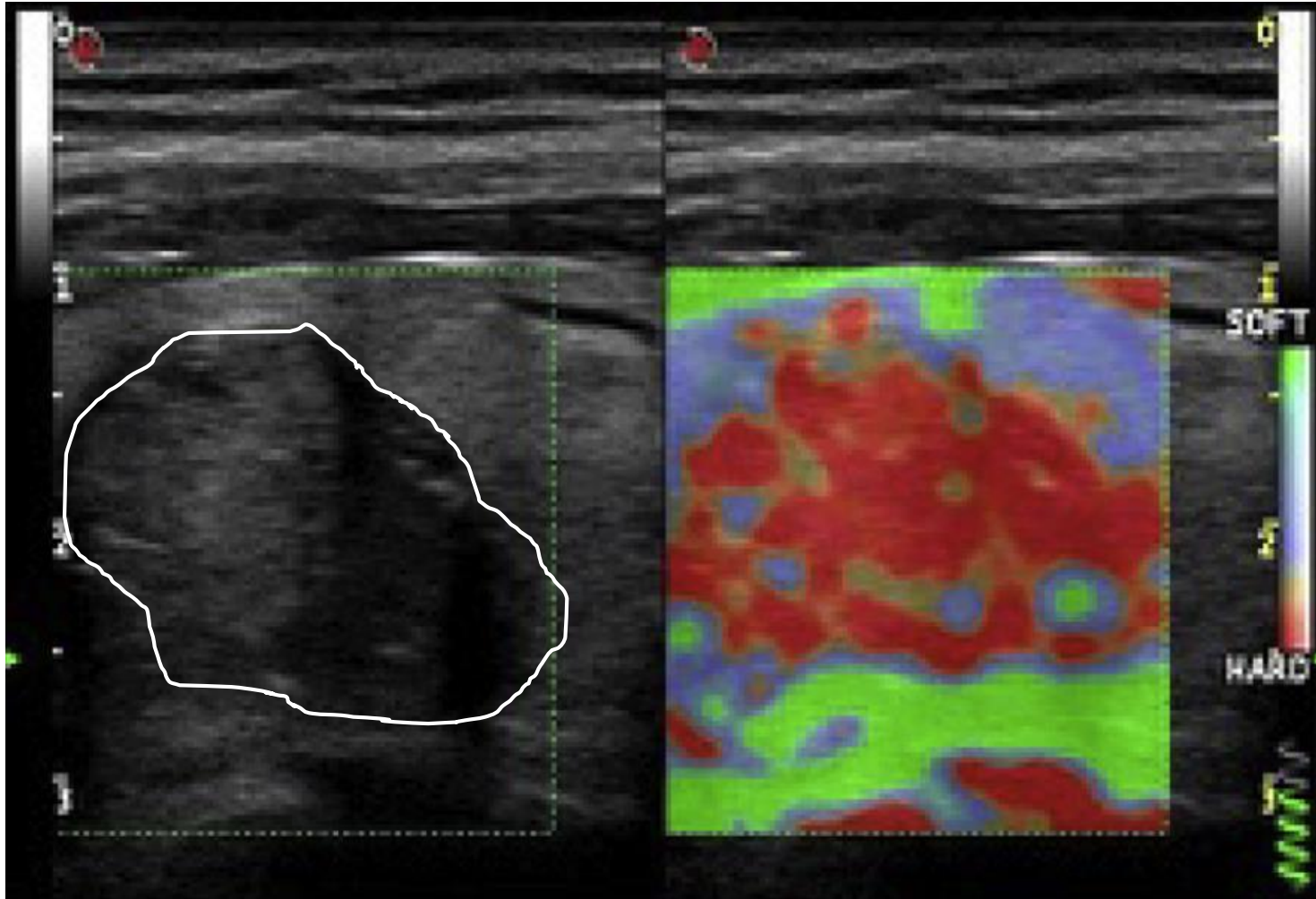


TI-RADS 4c: hypoechoic nodule of irregular margins with a taller than wide shape. Score of 3.



TI-RADS 5: hypoechoic nodule with microcalcifications and poorly defined margins, with perinodular tissue invasion (arrow). Taller than wide shape. Presence of a cervical lymph node suspicious for malignancy (see: Fig. 17). Overall score of 6.

WFUMB GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS ON THE CLINICAL USE OF ULTRASOUND **ELASTOGRAPHY** PART 4. THYROID



Valide Kriterien der Sonographie

Table 5 Logistic regression analysis of suspicious conventional US features and elasticity indices for predicting malignancy

US features and elasticity indices	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Conventional US				
Hypoechoogenicity	0.280	0.009*	1.063	0.827
Irregular margin	1.727	0.149	0.897	0.944
Taller than wide	9.006	0.003*	5.461	0.019*
Halo sign	1.100	0.758	2.011	0.525
Microcalcification	4.667	0.015*	2.239	0.049*
Vascularity	0.667	0.442	0.570	0.621
Elasticity indices				
SWE_mean >34.5 kPa	2.083	0.037*	6.025	0.031*
SWE_min >21.8 kPa	1.176	0.622	0.280	0.069
SWE_max >53.2 kPa	1.200	0.547	0.137	0.361

Note: *P-value <0.05 was considered statistically significant.

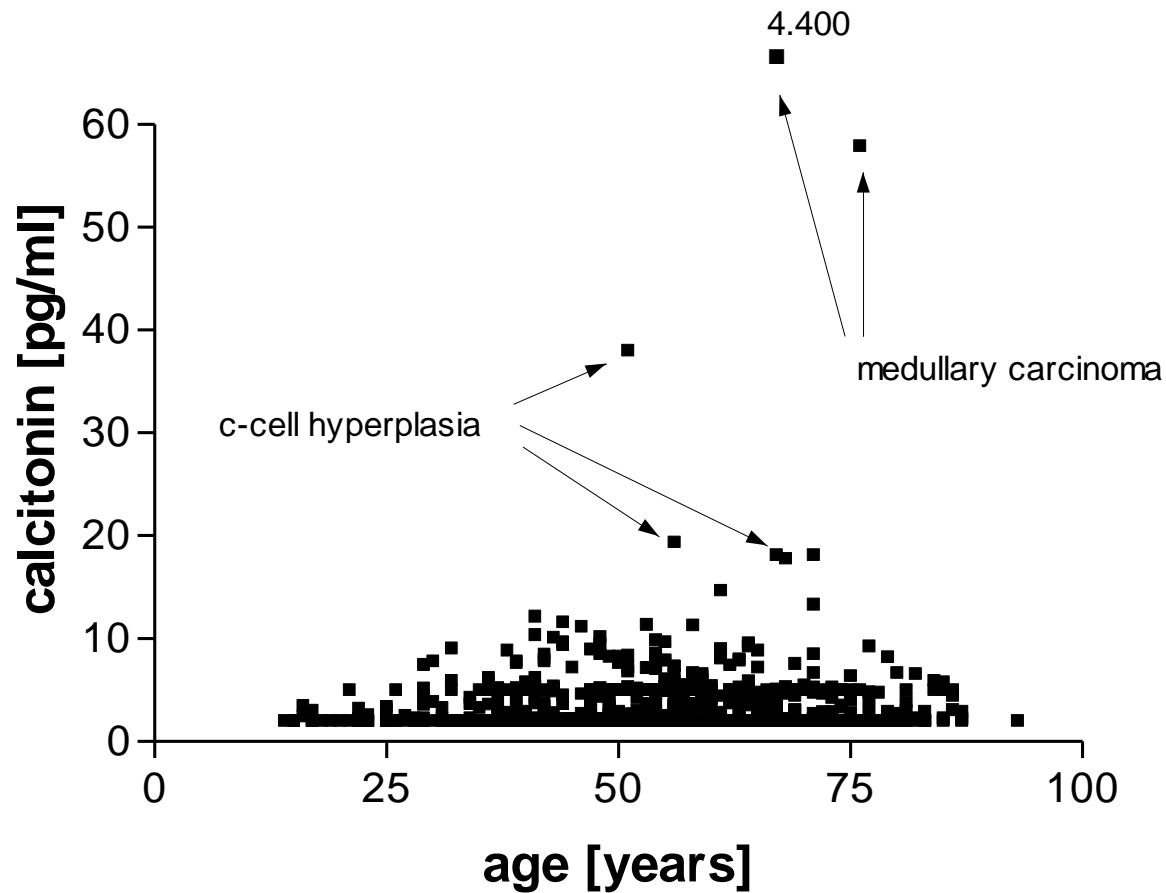
Abbreviations: US, ultrasound; SWE, shear wave elastography.

Tiefe/Breite – echoarm - Mikrokalk

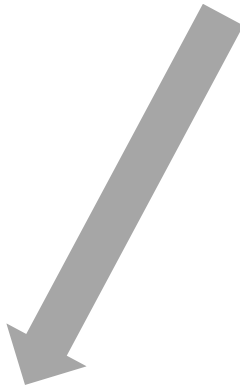


Tumormarker Calcitonin für Medulläre SD-Carzinome

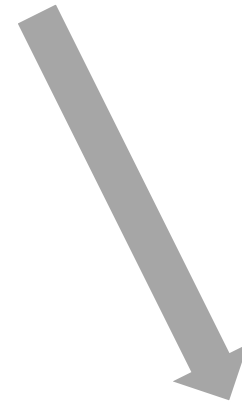
Calcitonin-Messung im Blut (Screening)



Therapie der Euthyreoten Struma



Operation



Pharmakotherapie

„LISA-Studie“ (Levothyroxin und Iodid in der Strumatherapie als Mono- oder Kombinationstherapie – LISA)

	Knoten- volumen	Schilddrüsen- volumen
Plazebo	-5,2%	-1,9%
Jodid	-9,0%	-4,5%
L-Thyroxin*	-12,1%	-7,1%
L-Thyroxin + Jodid 150*	-21,6%	-10,0%

*TSH-adaptierte Dosis

Multizentrische, randomisierte
doppelblinde Studie
N=1013, 62 Zentren

Schilddrüsenerkrankungen

Bochum, Di. 21.2.2017



Prof. Dr. med. B. L. Herrmann

Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin
Facharztpraxis und Labor
Springorumallee 2 – 44795 Bochum
www.endo-bochum.de