

Diplomarbeit

Klinische Herausforderungen in Diagnostik und Therapie des Morbus Basedow: Fallserie und Literaturrecherche

eingereicht von

Patrizia Stefanie Gasser

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Christian Trummer

Dr. med. univ. Lisa Maria Schmitt

Graz, 19.08.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 19.08.2025

Patrizia Gasser eh.

1 Danksagung

Ich möchte mich anfangs bei allen bedanken, die zum Gelingen meiner Diplomarbeit und zum Abschluss meines Studiums beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei Priv.-Doz. Christian Trummer, welcher mir stets mit seiner fachlichen Kompetenz und seinen wertvollen Anregungen zur Seite stand. Seine hilfreiche Kritik war eine große Unterstützung während des gesamten Verlaufes und der Fertigstellung meiner Arbeit.

Weiteres möchte ich mich bei meiner Familie für ihre grenzenlose und unersetzliche Unterstützung bedanken. Besonders danken möchte ich meinen Eltern, meiner Oma, meiner Schwester, meinem Schwager und meinem Neffen. Danke für die Energie, die ich bei euch tanken konnte, die offenen Ohren, die ihr während meines Studiums immer für mich hattet und die wertvollen Worte, die mir immer wieder neue Motivation gaben.

Auch meinen Freundinnen und Freunden gilt ein großer Dank. Durch euch wird meine Studienzeit unvergesslich bleiben. Danke für den Ausgleich, den ihr für mich geschaffen habt, die produktiven Lerneinheiten und das gemeinsame Feiern.

2 Abstract

Die Autoimmunerkrankung Morbus Basedow ist gekennzeichnet durch eine Überfunktion (=Hyperthyreose) der Schilddrüse. Die autoimmune Schilddrüsenerkrankung kann unterschiedliche Symptome hervorrufen. Typisch für die Erkrankung sind Symptome wie Tachykardie, Struma, Orbitopathie, Gewichtsverlust, Tremor und innere Unruhe.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Physiologie, die Pathophysiologie, Diagnostik und therapeutischen Ansätze von Morbus Basedow umfassend darzustellen und aktuelle Entwicklungen in der Behandlung zu beleuchten. Neben medikamentösen Therapieoptionen werden auch operative Maßnahmen sowie die Radioiodtherapie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Langzeitprognose verglichen. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der interdisziplinären Betreuung von Patientinnen und Patienten.

Die Arbeit basiert auf einer umfassenden Literaturrecherche aktueller wissenschaftlicher Studien. Zur Veranschaulichung werden vier Case Reports aus dem klinischen Alltag vorgestellt, die unterschiedliche Verläufe und Therapieentscheidungen bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow aufzeigen.

Die Arbeit soll zeigen, dass standardisierte Therapiekonzepte durch individuelle Therapieentscheidungen ergänzt werden müssen, um eine bestmögliche Prognose und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten.

3 Abstract in English

Graves' disease is characterized by an overactive thyroid gland (hyperthyroidism). This condition can cause a variety of symptoms, most commonly tachycardia, goiter, orbitopathy, weight loss, tremor, and restlessness.

This work focuses on a comprehensive overview of the physiology, pathophysiology, diagnostics, and therapeutic approaches to Graves' disease, as well as on highlighting current developments in treatment. In addition to pharmacological therapies, surgical interventions and radioiodine therapy are discussed in terms of their efficacy, side effects, and long-term outcomes.

Special attention is given to the interdisciplinary management of patients. This work is based on an extensive review of the current scientific literature. To illustrate the clinical complexity of the disease, four case reports from everyday clinical practice are presented, each demonstrating different courses of illness and treatment decisions in patients with Graves' disease.

The aim of this work is to show that standardized treatment concepts must be complemented by individualized therapeutic decisions in order to ensure the best possible prognosis and quality of life for patients.

4 Inhaltsverzeichnis

1	DANKSAGUNG	- 3 -
2	ABSTRACT	- 4 -
3	ABSTRACT IN ENGLISCH	- 5 -
4	INHALTSVERZEICHNIS	- 1 -
5	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 2 -
6	TABELLENVERZEICHNIS	- 3 -
7	EINLEITUNG	- 9 -
7.1	GRUNDLAGEN	- 10 -
7.1.1	<i>Anatomie der Schilddrüse</i>	- 10 -
7.1.2	<i>Histologischer Aufbau der Schilddrüse</i>	- 11 -
7.1.3	<i>Hormonbiosynthese</i>	- 12 -
7.1.4	<i>Das Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse</i>	- 13 -
7.1.5	<i>Was die Schilddrüsenhormone im menschlichen Körper bewirken</i>	- 15 -
7.2	MORBUS BASEDOW	- 18 -
7.2.1	<i>Ätiologie</i>	- 19 -
7.2.2	<i>Pathogenese</i>	- 21 -
7.2.3	<i>Klinik</i>	- 22 -
7.2.4	<i>Morbus Basedow unter besonderen Bedingungen</i>	- 28 -
7.2.5	<i>Diagnostik</i>	- 29 -
7.2.6	<i>Therapie</i>	- 32 -
8	CASE REPORT 1	- 43 -
8.1	CASE REPORT 1	- 43 -
8.2	CASE REPORT 2.....	- 47 -
8.3	CASE REPORT 3.....	- 51 -
8.4	CASE REPORT 4.....	- 55 -
9	DISKUSSION	- 58 -
10	LITERATURVERZEICHNIS	- 60 -

5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypothalamus-Hypophysen-System	- 14 -
Abbildung 2: Synthese der Schilddrüsenhormone.....	- 15 -

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: GREAT-Score.....	- 33 -
Tabelle 2: Bedarf von L-Thyroxin.....	- 41 -
Tabelle 3: Die 3 Therapiemöglichkeiten im Vergleich	- 42 -
Tabelle 4: Ausgangslaborwerte Case Report 1.....	- 44 -
Tabelle 5: Verlauf-Case Report 1.....	- 45 -
Tabelle 6: Ausgangslaborwerte Case Report 2.....	- 47 -
Tabelle 7: Verlauf-Case Report 2.....	- 49 -
Tabelle 8: Ausgangslaborwerte Case Report 3.....	- 51 -
Tabelle 9: Verlauf-Case Report 3.....	- 53 -
Tabelle 10: Ausgangslaborwerte Case Report 4.....	- 55 -
Tabelle 11: Verlauf-Case Report 4.....	- 56 -

.

7 Einleitung

Morbus Basedow, auch Graves' disease genannt, ist die zweithäufigste Autoimmunerkrankung der Schilddrüse sowie die häufigste Ursache einer Hyperthyreose. Im deutschen und französischen Raum spricht man von Morbus Basedow, benannt nach Karl Basedow, welcher im Jahre 1840 den exophthalmen Kropf beschrieben hat und somit namensgebend war. In den englischsprachigen Ländern spricht man aufgrund der Beschreibung des Krankheitsbildes durch Robert Graves im Jahr 1834 von „Graves' disease“. Lange war die Ursache der Krankheit nicht geklärt, jetzt gilt der autoimmune Ursprung der Krankheit als gesichert. Das Auftreten von Autoantikörpern regt das Wachstum der Schilddrüse an und fördert auch die Hormonproduktion, woraufhin es zur Hyperthyreose kommt (1). Pro Jahr werden ungefähr 40 Menschen pro 100 000 Einwohner mit der Krankheit diagnostiziert (2). Die Autoimmunerkrankung betrifft hauptsächlich Frauen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren (3). Die Erkrankung präsentiert sich klassischerweise meist durch Unruhe, Tachykardie, Exophthalmus, Struma (4).

Die Diagnostik kann oft schnell und einfach passieren. Eine zufriedenstellende Therapiefindung hingegen kann sich langwierig gestalten.

In der Arbeit wird deshalb ein besonderes Hauptaugenmerk auf die Therapie gelegt. Die Schwierigkeit der Therapieeinstellung soll besonders hervorgehoben werden und mit Fallberichten praxisnahe dargestellt werden.

7.1 Grundlagen

Um die Pathologien der Schilddrüse zu verstehen, ist es wichtig die Grundlagen der Anatomie und der Physiologie zu verstehen. In den folgenden Unterpunkten wird die Hormonsynthese der Schilddrüsenhormone sowie die Ätiologie und Pathogenese der Autoimmunerkrankung erläutert. Weiteres wird die Symptomatik, die Diagnostik und die Therapie beschrieben.

7.1.1 Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse, auch *Glandula thyroidea*, liegt im ventralen Bereich des Halses, jeweils lateral von Schild- und Ringknorpel. Das schmetterlingsförmige Organ besteht aus zwei Lappen (*Lobus dexter* und *sinister*), welche durch ein schmales Querstück, dem *Isthmus glandulae thyroidea*, verbunden sind. Oft steigt von einen der zwei Lappen bzw. ausgehend vom Isthmus ein schmaler Fortsatz, der *Lobus pyramidalis*, auf. Die *Glandula thyroidea* ist in ihrer Normalgröße von außen kaum sichtbar und tastbar. Im Durchschnitt hat die Schilddrüse eines erwachsenen Menschen zwischen 20 und 25 Gramm (5).

Die arterielle Versorgung geschieht prinzipiell durch vier Arterien. Die paarig angelegten *Aa. thyroidea superiores*, welche aus der *A. carotis externa* entspringen, und die ebenso paarig angelegten *Aa. thyroidea inferiores*, welche aus dem *Truncus thyrocervicalis* abgehen. Diese vier Arterien bilden Anastomosen, welche auch durch den Isthmus verlaufen können. Bei ungefähr 10% der Menschen entspringt aus dem *Truncus brachiocephalicus* oder dem Aortenbogen die nicht-paarige *A. thyroidea ima*, welche die Schilddrüse zusätzlich mit Blut versorgen kann. Die venöse Versorgung passiert durch die *Vv. thyroideae superiores*, *Vv. thyroideae mediae* und die *Vv. thyroideae inferiores*. Die *Vv. thyroideae superiores* sowie die *Vv. thyroideae mediae* fließen in die *Vena jugularis interna*. Die *Vv. thyroideae inferiores* fließen ziehen meistens zu den *Vv. brachiocephalicae* und seltener in die *V. jugularis interna* (6).

Sensibel und parasympathisch innerviert wird das Organ durch den *N. laryngeus superior* und den *N. laryngeus recurrens*, zwei Abgänge des *N. vagus*. Die

sympathische Innervation erfolgt über den periarteriellen Plexus des Halssympathikus. (6)

An der Hinterseite der Schilddrüsenlappen, inmitten der zwei Kapseln, sind insgesamt vier Nebenschilddrüsen, auch Glandulae parathyroideae, angelagert. Meistens gibt es zwei obere und zwei untere Nebenschilddrüsen. Die wichtigste Aufgabe der linsengroßen Drüsen ist die Produktion des Parathormons (6).

7.1.2 Histologischer Aufbau der Schilddrüse

Grundsätzlich setzt sich das endokrine Organ aus Schilddrüsenparenchym und Schilddrüsenfollikeln zusammen. Umgeben ist die Schilddrüse von einer zweischichtigen Kapsel, der Capsula externa und interna. Zwischen der inneren und der äußeren Kapsel befinden sich die Blutgefäße des Organs und die zuvor erwähnten Nebenschilddrüsen.

Ausgehend von der Capsula interna zieht das bindegewebige Stützgerüst, auch Stroma genannt, in das Innere des Organs, wodurch das Parenchym der Schilddrüse in Lobuli unterteilt wird. Dort in den Lobuli des Drüsenkörpers befinden sich zahlreiche Follikel.

Thyreozyten und C-Zellen, die zwei unterschiedlichen hormonaktiven Zellarten befinden sich in diesen Schilddrüsenfollikeln. Die Thyreozyten, auch Follikelepithelzellen genannt, sind für die Speicherung und Sekretion von Kolloid und für die Produktion der Hormone Triiodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) verantwortlich. Ihr Hauptbestandteil ist Thyreoglobulin (TG), die iodfreie Hormonvorstufe. T_4 ist als das geringgradig-aktive Hormon bekannt, hat eine ungefähre Halbwertszeit von 7 Tagen und liegt in einer deutlich höheren Menge als das biologisch aktivere T_3 vor, welches eine Halbwertszeit von nur einen Tag hat. Die C-Zellen, welche auch parafollikuläre Zellen genannt werden, sind für die Hormonproduktion von Calcitonin und die Speicherung in Granula zuständig. Calcitonin reguliert den Kalziumspiegel und versucht diesen niedrig zu halten. Es hemmt die Osteoklastenaktivität der Knochen und steigert die Kalzium- und Phosphatausscheidung in der Niere (5).

7.1.3 Hormonbiosynthese

Thyreoglobuline sind Glykoproteine. Sie entstehen aus der Aminosäure Tyrosin und werden im rauen endoplasmatischen Reticulum gebildet. Nachfolgend werden sie Golgi-Apparat in Vesikel verpackt, um dann durch Exozytose ins Follikellumen der Thyreozyten, das Kolloid, abgegeben zu werden, wo es schlussendlich auch gespeichert wird. Da für die Synthese der Schilddrüsenhormone Iodid notwendig ist, muss dieses aus dem Blut in die Follikelepithelzellen aufgenommen werden. Dies passiert über den Na⁺/I⁻-Symporter. Da sich in den Follikelzellen mehr Iodid als im umliegenden Blut befindet, geschieht der Austausch gegen ein Konzentrationsgefälle. Über einen weiteren Transporter, Pendrin, wird das Iodid in das Follikellumen abgegeben.

Thyreoperoxidase katalysiert die Bildung von Triiodthyronin und Thyroxin. Die zwei Hormone werden gebunden an TG und die zwei Vorläufer Mono- und Diiodtyrosin im Lumen des Follikels gelagert. Durch Endozytose wird das iodidierte Thyreoglobulin in die Thyreozyten wiederaufgenommen und T₃ und T₄ können schlussendlich proteolytisch ins Blutsystem freigesetzt werden. Geregelt wird die Biosynthese und Ausschüttung der Schilddrüsenhormone sowie die dafür notwendige Iodaufnahme über das Thyreoidea-stimulierende-Hormon (TSH) des Hypophysenvorderlappen und TSH wird wiederum durch das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus reguliert (7).

Die Hypothalamus-Hypophysen-Achse kontrolliert also den Schilddrüsenhormonhaushalt des menschlichen Körpers. Der genaue Prozess wird im nachfolgenden Unterpunkt genauer erläutert.

Die Schilddrüsenhormone sind auf die Transportproteine Albumin, das thyroxinbindende Globulin (TBG) und das thyroxinbindende Präalbumin (TBPA) angewiesen. Durch die Bindung an die Plasmaproteine kommt es zu einer langen Halbwertszeit von T₃ und T₄ und daraus resultierend auch zu einer stabilen Konzentration der Hormone (8). Nur ein sehr geringer Anteil der Schilddrüsenhormone, weniger als 1%, liegen in freier Form im Blut vor (9). Die Schilddrüsenhormone sind nur in freier Form aktiv. Der Spiegel der freien Hormone beeinflusst den Regelkreislauf. Durch das Ansteigen beziehungsweise das Sinken des Hormonspiegels, wird das Hypothalamus-Hypophysen-System beeinflusst und

bestimmt. Aufgrund ihrer Wichtigkeit und Funktion sind die freien Schilddrüsenhormone aussagekräftige Blutparameter und spielen in der Diagnostik eine große Rolle (2).

Halbwertszeiten: Von T_3 beträgt die Halbwertszeit rund 19 Stunden. Die Halbwertszeit von T_4 ist deutlich höher, diese beträgt rund 190 Stunden (ungefähr eine Woche).

Referenzbereiche:

Freies Triiodthyronin (fT_3): 2,0-4,4 pg/ml Serum

Freies Thyroxin (fT_4): 0,93-1,70 ng/dl Serum

Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH): 0,4-4,0 μ U/ml (bei jungen Menschen, Wert ist altersabhängig und steigt mit zunehmendem Alter an) (2)

7.1.4 Das Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse

Das bedeutendste Prinzip hierbei ist, dass das hypothalamische TRH die hypophysäre TSH-Sekretion stimuliert.

TRH ist ein Tripeptid, welches sich von seinem Vorläufermolekül Pro-TRH durch enzymatische Vorgänge abspaltet. Wegen seiner besonderen Struktur, Glu-His-Pro-NH₂, kann TRH selbst nicht durch Peptidasen abgebaut werden. Das TRH wird einerseits von den hypothalamischen Neuronen und andererseits auch in den Amygdalae und im Hirnstamm synthetisiert. Reguliert wird die Bildung und Ausschüttung von TRH primär durch noradrenerge Verbindungen, weniger über die Feedbackkontrolle durch Hormone. Neben Synthese und Sekretion von TSH wird in der Hypophyse durch TRH auch die Freisetzung von Prolaktin gesteuert (10). TRH bindet sich dafür an die G-Protein-gekoppelten TRH-Rezeptoren der Hypophysenzellen (8). Daraufhin kommt es zur Ca²⁺-Freisetzung und dem intrazellulären Einstrom von Ca²⁺. Das glandotrope Hormon TSH, welches aus der Adenohypophyse stammt und ein Glykoprotein ist, ist für zahlreiche Synthese- und Sekretionsvorgänge der Schilddrüse verantwortlich. Das Glykoprotein selbst setzt sich aus einer alpha-Untereinheit und einer beta₁-Untereinheit zusammen. Die Freisetzung von TSH wird von TRH stimuliert. Die Hemmung der Sekretion geschieht über negative Feedback-Regulation von T_3 und T_4 . Ist also eine hohe

Konzentration von T_3 und T_4 im Umlauf, wird die Produktion von TSH gehemmt. Auch Somatostatin wirkt hemmend auf die Ausschüttung von TSH.

TSH ist für die gesamte Biosynthese und Abgabe von Schilddrüsenhormonen verantwortlich. Zusätzlich wird auch die Aufnahme von Iodid über TSH reguliert. Nach der Bindung von TSH an den Rezeptor wird weiteres auch das Wachstum der Schilddrüsenepithelzellen gefördert (10).

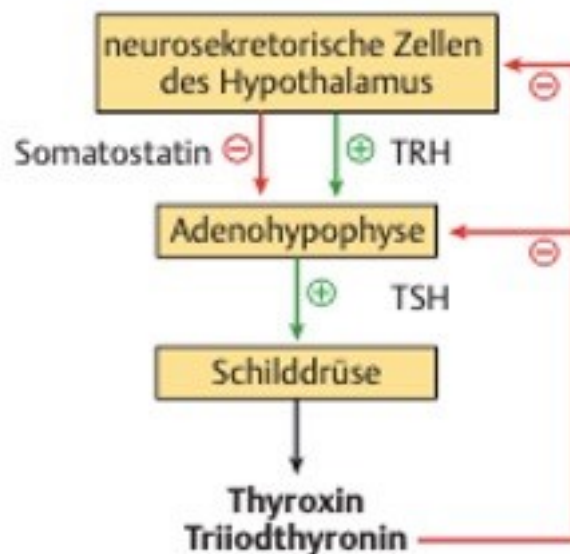


Abbildung 1: Hypothalamus-Hypophysen-System

Quelle: (8)

Über die endokrine Achse wird also über das Hypothalamus-Hypophysen-System die Biosynthese und die Sekretion der iodhaltigen Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 gesteuert.

Der Großteil des T_3 entsteht durch die Deiodierung von T_4 und ist um das 100-fache aktiver als T_4 selbst. Ein weiteres Produkt von T_4 ist das biologisch inaktive rT_3 (reverse T_3) (10). Die Deiodierung geschieht über das intrazelluläre Enzym Deiodase. Von diesem Enzym gibt es eine Typ-I, eine Typ-II und eine Typ-III Variante. Enzyme von Typ-I kommen zum Beispiel in der Leber, der Niere und der Schilddrüse vor. Typ-II-Enzyme im Gehirn, der Hypophyse und im braunen Fettgewebe. Die Enzymvariante III ist für die Bildung von rT_3 verantwortlich (8).

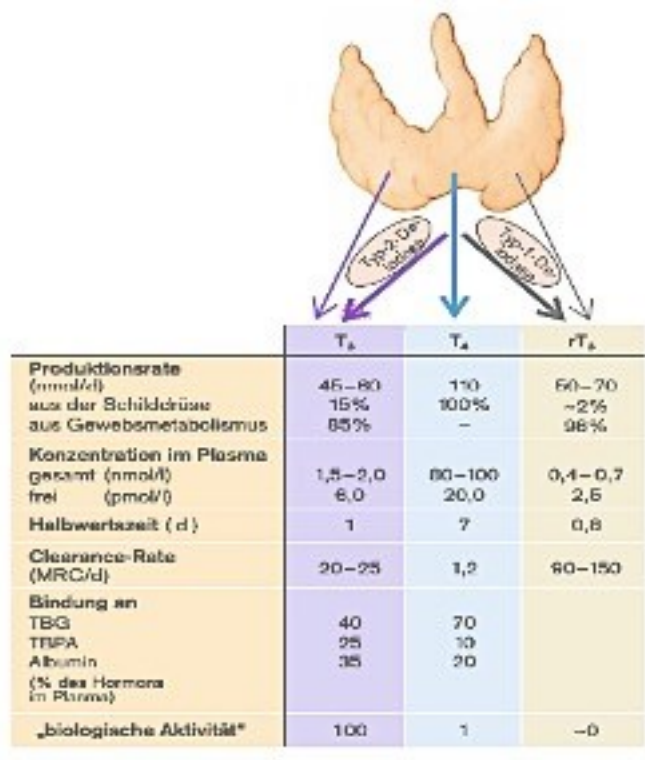


Abbildung 2: Synthese der Schilddrüsenhormone

Quelle: (10)

Calcitonin ist ein Hormon, welches von den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse gebildet wird. Die Vorstufe von Calcitonin ist das Procalcitonin, welches ein wichtiger Blutwert für bakterielle Entzündungen ist. Dieses Peptidhormon hat Einfluss auf den Ca²⁺-Haushalt des menschlichen Körpers und ist der Antagonist des Parathormons. Calcitonin hemmt die Aktivität der Osteoklasten. Liegt es in einer physiologischen Konzentration vor so hemmt es die Ca²⁺-Ausscheidung, in hohen Konzentrationen hingegen stimuliert es die Ausscheidung (9).

7.1.5 Was die Schilddrüsenhormone im menschlichen Körper bewirken

Die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den menschlichen Körper ist mannigfaltig. Die Hormone sind für Wachstum und die körperliche Entwicklung in der Embryonalphase sowie in der frühen Kindheit essenziell. Weiters sind sie für die Energie- und Thermogenese verantwortlich.

Wachstum:

Zu den wichtigsten Aufgaben der Schilddrüsenhormone gehören die Synthese und Sekretion des Wachstumshormons Somatotropin sowie die direkte Regulation von Wachstum. Die Hormone spielen bei der Differenzierung von verschiedenen Zellen wie zum Beispiel Chondrozyten, Osteoblasten und Osteoklasten eine große Rolle. Zusätzlich regen sie die Bildung von Blutgefäßen in der Epiphysenfuge an.

Auch die Entwicklung von neuronalem Gewebe hängt von T_3 und T_4 ab. Sie wirken auf das Axonwachstum, auf die Verzweigung der Dendriten und die Entstehung von Myelinscheiden (9).

Stoffwechsel:

- Herz: Durch den permissiven Einfluss der Schilddrüsenhormone auf Katecholamine kommt es zur Steigerung des Herzzeitvolumens. Dies resultiert aus der Verminderung des Gefäßwiderstands und der Erhöhung der Herzfrequenz sowie der Kontraktionskraft des Herzens. Basis dafür ist die vermehrte Expression von beta-adrenergen Rezeptoren und die gehemmte Expression von alpha-adrenergen Rezeptoren. Die fördernde Wirkung von T_4 und T_3 auf die Katecholamine beruht vermutlich über Stimulation der hormonsensitiven Adenylylcyclase und der rezeptorregulierten G-Proteine. Wie bedeutend die Auswirkung der Hormone auf das Herz sind, sieht man besonders deutlich bei schweren Störungen der Schilddrüsenfunktion (10). Genauere Erläuterungen dazu folgen in folgenden Kapiteln.
- Grundumsatz: Aufgrund der durch die Schilddrüsenhormon-induzierten Steigerung der Ausschüttung von metabolischen Enzymen wird der Grundumsatz gesteigert. Es kommt zur Induktion von Enzymen für die Energiespeicherung und die Energieverwertung. Beispiele dafür sind Enzyme der Gluconeogenese, der Glykogenolyse, der Lipolyse und der Fettsäuresynthese. Daraus resultierend ergibt sich ein erhöhter Grundumsatz, weshalb es auch zur Steigerung der Aktivität von Na^+/K^+ -ATPase sowie der Ca^{2+} -ATPase kommen muss (9).

- Protein- und Cholesterinstoffwechsel: T₃ und T₄ fördern die Transkription sowie die Translation von Proteinen, fördern also den Proteinaufbau. Weiteres regen sie auch den Proteinabbau an. In Bezug auf den Cholesterinstoffwechsel bewirken die Schilddrüsenhormone dort eine Stimulation auf den LDL-Abbau und die Ausscheidung von Cholesterin und Gallensäure. Es kommt aber auch zur Steigerung der Cholesterinsynthese, jedoch bewirken die Hormone schlussendlich eine Senkung des Cholesterinspiegels (8).
- Thermogenese: Gemeinsam mit den Katecholaminen sind T₃ und T₄ für die Wärmeproduktion verantwortlich. Dies beruht auf die Induktion von verschiedenen relevanten Enzymen und Proteinen.
Im braunen Fettgewebe, welches hauptsächlich bei Neugeborenen vorhanden ist, wird durch die Entkopplung der Atmungskette die Wärmeproduktion erhöht. Der Mechanismus dahinter ist das von T₃ und das von Katecholaminen induzierte Thermogenin. Eine weitere Möglichkeit zur Thermogenese bietet das Ca²⁺-Cycling in der Skelettmuskulatur. Hierbei wird Ca²⁺ aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ausgeschüttet und es kommt zur Induktion von metabolischen Reaktionen und schlussendlich wieder zum Zurückpumpen von Ca²⁺ in das Retikulum durch die ATPase (8).

Zusätzliche Auswirkungen der Schilddrüsenhormone auf andere Organe:

Im Darm wird kommt es aufgrund der Hormone zur gesteigerten Motilität. In der Niere wird die Synthese von Erythropoietin verstärkt und die Filtration und Reabsorption nimmt zu. Hinsichtlich des Wachstums haben sie Einfluss auf die Entwicklung der Ohren (Entwicklung des Innenohrs) und die Entwicklung der Augen (Entwicklung von Photorezeptoren) (8).

7.2 Morbus Basedow

Wie anfangs schon erwähnt handelt es sich bei Morbus Basedow um eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Sie ist nach der Hashimoto-Autoimmunthyreoiditis die zweithäufigste Autoimmunkrankheit dieses endokrinen Organs. Diese organspezifische autoimmune Erkrankung entsteht durch die Produktion von TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK), welche an den TSH-Rezeptoren zur Stimulation und somit zur Hyperthyreose führen (11).

Im deutschsprachigen Bereich war Carl Adolph von Basedow, ein Allgemeinmediziner in Merseburg, einer der Ersten, der die Krankheit und deren spezielle Symptome beschrieb. Basedow fing schon im Jahre 1824 an, seine Beobachtungen und Erfahrungen aus der Praxis in Zeitschriften zu veröffentlichen (12). In einer seiner 1840 publizierten Arbeiten beschrieb er die jetzt unter dem Namen „Merseburg Trias“ bekannten Symptome Exophthalmus, Struma und Tachykardie (13). Erst viele Jahre nach seiner Veröffentlichung wurden die schon damals von ihm beschriebenen Symptome mit einer Autoimmunkrankheit der Schilddrüse in Verbindung gesetzt.

Im englischsprachigen Raum kennt man die Krankheit unter dem Namen „Graves' Disease“, benannt nach dem irischen Mediziner Robert James Graves. Dieser beschrieb bereits rund 5 Jahre vor Basedow die Symptomatik (14).

Die jährliche Inzidenz von Morbus Basedow beträgt 20-40 Fälle pro 100 000 Einwohner (2)(15). Das generelle Risiko im Laufe des Lebens an der Autoimmunthyreoiditis Morbus Basedow zu erkranken beträgt für Frauen 3% und für Männer 0,5%. Ein Altersgipfel ist zwischen den 30. und 60. Lebensjahr festzumachen. Risikofaktoren für die Autoimmunkrankheit sind einerseits die Genetik und endogene Faktoren und andererseits spielen auch Umweltfaktoren eine Rolle (15). Genaueres zur Ätiologie wird im Laufe der Arbeit beschrieben.

Die Autoimmunhyperthyreose kann sich durch eine Vielfalt von Symptomen zeigen. Neben dem zuvor erwähnten Merseburg-Trias sind Gewichtsverlust, Tremor, Unruhe und Palpitationen einige der Hauptsymptome, unter welchen die Patientinnen und Patienten leiden (3).

7.2.1 Ätiologie

Die Entstehung dieser Autoimmunkrankheit ist multifaktoriell bedingt und ergibt sich aus dem Zusammenspiel von genetischen Faktoren, endogenen und exogenen Faktoren, ist aber noch nicht zur Gänze geklärt.

- **Genetik:** Die Genetik wird in Bezug auf Morbus Basedow als Risikofaktor gesehen. Die genetische Prädisposition scheint aber polygenetisch zu sein, Zwillingsstudien zeigten bei eineiigen Zwillingen (Genmaterial stimmt zu 100% überein) eine Konkordanzrate zwischen 0,29 und 0,36. Bei zweieiigen Zwillingen (Genmaterial stimmt zu 50% überein) zeigte dieselbe Studie eine Rate, welche zwischen 0,00 und 0,04 variiert (15). Der Vergleich zwischen den Konkordanzraten liefert also Belege, dass eine genetische Komponente bei der Entwicklung von Morbus Basedow eine Rolle spielt (16). Anhand eines Gleichungsmodelles konnte festgestellt werden, dass knapp 80% des Risikos für die Entstehung der Autoimmunkrankheit auf genetische Faktoren zurückzuführen ist (15). Studien zeigten Zusammenhänge zwischen Morbus Basedow und dem humanen Leukozytenantigen HLA-DR3. Dies kommt Menschen mit der Autoimmunkrankheit deutlich häufiger vor. Weiteres gibt es Studien, die eine Assoziation zwischen der Erkrankung und HLA-DQA10501 zeigen (17).
- **Endogene Faktoren:** Morbus Basedow kommt, wie die meisten Autoimmunerkrankungen, häufiger bei Frauen als bei Männern vor. Eine Erklärung dafür könnte die X-Inaktivierung liefern. Frauen sind Trägerinnen von zwei X-Chromosomen, ein mütterliches und ein väterliches. Eines dieser zwei wird während der embryonalen Entwicklung inaktiviert. Später jedoch wird in jeder Zelle selbst entschieden, welches der beiden X-Chromosomen aktiviert bleibt. Entsteht dabei ein zu großes Ungleichgewicht, ist dies ein Risikofaktor für die Entwicklung von Morbus Basedow (18). Polymorphismen des Östrogenrezeptors kommen bei dieser Erkrankung häufiger vor als bei gesunden Frauen. Dies kann hinweisend in Bezug auf einen Zusammenhang zwischen den Polymorphismen und der Entstehung der Erkrankung sein. Diese Annahme ist aber noch nicht ausreichend geklärt (15).

- Exogene Faktoren: Zu rund 20% haben nicht-genetische Faktoren bzw. Umwelteinflüsse Einfluss auf die Entwicklung von Morbus Basedow. Eine Rolle dabei spielen zum Beispiel Iod, bestimmte Medikamente wie zum Beispiel Amiodaron oder Kontrastmittel, Infektionen sowie Rauchen und Stress (19). Damit die Bildung von Schilddrüsenhormonen überhaupt möglich ist, ist eine tägliche Zufuhr von mindestens 150 µg Iod notwendig. Eine stark erhöhte Iodzufuhr aber, über Medikamente oder die Ernährung, führte laut manchen Studien zu einer Beeinflussung der autoimmunen Hyperthyreose. Patientinnen und Patienten mit bestehendem Morbus Basedow, welche in Regionen mit Iodmangel leben, sind klinisch euthyreot, entwickeln jedoch bei einer höheren Verfügbarkeit von Iod dann eine manifeste Hyperthyreose. Laut Studien gibt es auch ein noch nicht zur Gänze abgeklärtes Zusammenspiel zwischen einem Selenmangel und der Entstehung einer Autoimmunhyperthyreose. Der Mikronährstoff Selen ist für die Synthese des Selenproteins erforderlich und man weiß, dass dieses Protein im Gewebe der Schilddrüse vermehrt vorhanden ist (15) (20). Einige Studien in den vergangenen Jahren, untersuchten auch einen Zusammenhang von Nikotinabusus und dem Morbus Basedow. Durch Zwillingsstudien konnte man eine Korrelation feststellen. Weiteres lassen die Studien auch einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang vermuten. Je höher der Tabakkonsum des Betroffenen war, umso schwerer zeigte sich die Symptomatik. Ein weiterer exogener Einfluss, welcher einen möglichen Zusammenhang mit der Entstehung der autoimmunen Schilddrüsenerkrankung darstellt, sind Infektionen. Die Annahme, dass Infektionen einen Einfluss auf die Genese der autoimmunen Schilddrüsenerkrankung haben könnte, wird schon seit längerer Zeit diskutiert. *Yersinia enterocolitica* ist der am häufigsten untersuchte infektiöse Erreger. Es wurden in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Studien gemacht, welche eine mögliche Beziehung zwischen dem Erreger und der Entstehung untersuchten. Die Ergebnisse der Studien ergaben aber keine eindeutigen Hinweise bzw. Belege (21).

7.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Autoimmunhyperthyreose ist sehr komplex und multifaktoriell. Wie im Unterpunkt zuvor beschrieben spielen Genetik, exogene und endogene Faktoren eine entscheidende Rolle.

B-Zellen und T-Zellen: Durch Verlust der natürlichen Selbsttoleranz gegenüber der Schilddrüsenantigene, kann es über aktivierte autoreaktive Lymphozyten (B- und T-Zellen) anhand gewisser Adhäsionsmoleküle in das Gewebe der Schilddrüse gelangen. Ebenda ist es möglich, dass die Lymphozyten die Antigene identifizieren. Die Schilddrüsenantigene werden zum Beispiel von dendritischen Zellen, B-Zellen oder Makrophagen präsentiert. Im weiteren Verlauf des Immunprozesses bewirken die von den T-Zellen synthetisierten Zytokine und Signalstoffe eine humorale Immunantwort. Dies führt in Lymphknoten, Milz und Knochenmark zur Ausreifung von Plasmazellen, sowie zur Synthese von spezifischen Immunglobulinen gegen die Schilddrüsenantigene: Antikörper gegen den TSH-Rezeptor, Thyreoglobulin und Thyreoperoxidase (22).

TRAKs: Ausschlaggebend für die Pathogenese des Morbus Basedow sind Antikörper, welche sich gegen den humanen TSH-Rezeptor richten, die sogenannten TRAK. TRAKs zeigen ein vielseitiges Spektrum polyklonaler Immunglobuline. Diese Antikörper können an verschiedenen Orten des TSH-Rezeptors andocken und dort, je nach Spezifität und Affinität, stärker oder auch schwächer blockierend oder stimulierend wirken. Sie lassen sich aufgrund ihrer Wirkung auf den TSH-Rezeptor in 3 verschiedene Gruppen einteilen. Die stimulierenden Antikörper, die blockierenden Antikörper und die neutralen Antikörper (23). Diese Abläufe werden nicht über das Hypothalamus-Hypophysen-System kontrolliert. Weil die TRAKs, wie erwähnt, stimulierend und hemmend wirken können, kann eine Bindung an den Rezeptoren entweder zu einer Überproduktion von Schilddrüsenhormonen führen oder zu einer Unterproduktion, woraus eine Hypothyreose resultieren würde.

Die Hyperthyreose wird durch die stimulierende Untergruppe der TRAKs assoziiert. Diese haben bewirken an den TSH-Rezeptoren, ähnlich wie TSH selbst, die Aktivierung der Adenylylclase und die darauffolgende Bildung von cAMP (=cyclisches Adenosinmonophosphat). cAMP beeinflusst die Proliferaion von

Thyreozyten, das Wachstum der Schilddrüse und die Ausschüttung von Thyroxin und Triiodthyronin positiv. Die Schilddrüsenhormone hemmen dann über den negativen Feedbackmechanismus die TSH-Freisetzung aus der Hypophyse. Daraus folgt, dass TSH bei Morbus Basedow supprimiert ist (23).

Zusätzlich zu den Antikörpern gegen den TSH-Rezeptor, werden kommt es auch zur Antikörperbildung gegen das Thyreoglobulin und die Thyreoperoxidase. Diese Die Thyreoglobulin-Antikörper (TG-AK) und Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK) haben aber laut Studien keinen Einfluss auf die Pathogenese des Morbus Basedow (3).

Weitere Thesen: Durch Forschung der letzten Jahre wurden immer mehr Details hinsichtlich „molecular mimicry“, einer Antigengemeinsamkeit, beschrieben. „Molecular mimicry“ könnte dabei zur Aktivierung autoreaktiver T-Zellen führen. Hierbei zeigen Schilddrüsenautoantigene Ähnlichkeiten mit Antigenen von extrathyreoidalen Gewebe wie zum Beispiel Orbitagewebe und viralen oder bakteriellen Antigenen. Dieser komplexe Immunprozess erklärt jedoch nicht die genaue Pathogenese.

Laut weiteren Erkenntnissen könnte der Autoimmunprozess bei genetisch veranlagten Personen durch die Immunantwort auf bakterielle bzw. virale Antigene angeregt werden, die strukturelle Ähnlichkeiten mit den körpereigenen Schilddrüsenantigenen (z.B. TSH-R) aufweisen. Auch dies ist noch nicht zur Gänze geklärt (22).

7.2.3 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild des Morbus Basedow ist sehr divers.

Anfangs werde ich auf die allgemeine Symptomatik einer Hyperthyreose eingehen, etwas später im Text gehe ich genauer auf die spezielle Symptomatik von Morbus Basedow ein. Diese ergibt sich durch ein Zusammenspiel der Hyperthyreose und dem autoimmunen Prozess. Die Manifestation der Symptomatik hängt unter anderem vom Alter der Patientinnen und Patienten, der Schwere und der Dauer der Hyperthyreose ab (3).

Der Überschuss an Schilddrüsenhormonen hat Auswirkungen auf die verschiedensten Systeme des Körpers und kann je nach Ausprägung das Leben

der Betroffenen beeinträchtigen. Häufige Symptome, welche bei Hyperthyreose und so auch bei Morbus Basedow Erkrankten auftreten sind folgende: Zittern, Hitzeempfindlichkeit/vermehrtes Schwitzen, Gewichtsverlust, Herzklopfen/Palpitationen, psychische Symptome wie Reizbarkeit, Nervosität und Angstzustände, Kropf (=Vergrößerung der Schilddrüse), Veränderungen des weiblichen Zyklus, Müdigkeit, Verlust der Libido, Muskelschwäche, Diarrhoe, Haarverlust (15).

Die häufigsten Symptome, welche bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Hyperthyreose auftreten, sind Nervosität, Müdigkeit, ein schneller Herzschlag, Hitzeintoleranz und Gewichtsverlust auf. Vorhofflimmern zeigt sich bei Patientinnen und Patienten unter 50 Jahren selten, tritt aber bei jeder 5. älteren betroffenen Person auf. Das häufigste Symptom, die vergrößerte Schilddrüse bzw. Kropf oder Struma, kommt bei ungefähr 90% der unter 50-jährigen Patienten auf. Bei älteren Patientinnen und Patienten betrifft es nur mehr rund dreiviertel der Betroffenen (24). Eine Struma kann bei Patientinnen und Patienten, je nach Größe und Ausdehnung, ein Druckgefühl und Schluckbeschwerden hervorrufen. Durch die Raumforderung kann es auch zur Einengung der Trachea und Tracheomalazie kommen. Eine Struma kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden, dies geschieht nach WHO. Stadium I wird weiter in Ia und Ib eingeteilt. Bei Ia ist das Organ palpatorisch erfassbar, aber nicht sichtbar, auch nicht bei zurückgebeugtem Hals. Anders bei Ib, hier ist es bei zurückgebeugtem Hals sichtbar. In Stadium II ist die vergrößerte Schilddrüse bei normaler Kopfhaltung sichtbar. Stadium III ist dadurch definiert, dass der Kropf deutlich, also auch von einer gewissen Entfernung, sichtbar ist (4). Bei rund 25% der Patientinnen und Patienten ist es möglich, dass sie unter leichten bis moderaten Durchfällen leiden. Die Frequenz der Defäkationen kann zunehmen und in manchen Fällen kommt es sogar zur Steatorrhoe (Fettstuhl). Der prozentuelle Anteil an menstruierenden Frauen, die durch die Autoimmunerkrankung eine Zyklusanomalie entwickeln, liegt bei 20%. Die meisten von ihnen entwickeln eine Oligomenorrhoe (zu lange Zyklusdauer, d.h. über 35 Tage) (25). Bei Männern kann es zu erektilen Dysfunktionen kommen, unter Libidoverlust können beide Geschlechter leiden (26). Ein Überschuss von T₃ und T₄ kann kardiale Symptome wie Palpitationen, Tachykardien, eine verminderte Belastungstoleranz, Belastungsdyspnoe und Vorhofflimmern auslösen. Der auslösende Mechanismus hinter diesen Symptomen ist vermutlich ein Wechsel in

der Synthese des Myosin-Schwerkettenproteins von der beta-Form in die alpha-Form. Diese Änderung bewirkt eine verstärkte Wärmeproduktion und die myokardiale Kontraktion nimmt an Effizienz ab. T₃ selbst bewirkt sowohl indirekt als auch direkt auf die glatte Gefäßmuskulatur und verringert dabei den systemischen Gefäßwiderstand um rund 60%. Daraus resultiert auch eine Verringerung der Nachlast, welches wiederum die Blutzufuhr zu Haut, Muskeln und Herz steigert. Durch die Zunahme des Blutvolumens, ergibt sich eine gesteigerte Vorlast. Es kommt zur erhöhten Serumkonzentration von ACE und Erythropoetin und folgend in den Nieren zur gesteigerten Natriumrückresorption und vermehrter Erythropoese. Vorhofflimmern kommt bei 10-25% der Patientinnen und Patienten mit Hyperthyreose vor, besonders stark dabei sind Männer über 60 Jahren betroffen. Durch einen erhöhten linksatrialen Druck kommt es zur Zunahme der linksventrikulären Masse und einer gestörten Ventrikelrelaxation. Weiteres kann es durch ein Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und Angebot zur Ischämie kommen (27). Bei jungen Patientinnen und Patienten zeigen sich die kardiovaskulären Veränderungen strukturell und funktionell. Es kann zur Hypertrophie des Herzens kommen, einer Vergrößerung des linken Atriums, einer diastolischen Dysfunktion oder zu einer Reduktion der Pumpleistung der linken Herzkammer. All diese Veränderungen sind reversibel. Ältere Patientinnen und Patienten mit Hyperthyreose haben ein 2-3-fach erhöhtes Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln (28). Die reduzierte Belastungstoleranz der Patientinnen und Patienten könnte durch eine erhöhte LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) in Ruhe und dem paradoxen Abfall dieser bei körperlicher Belastung erklärt werden (29). Die Hyperthyreose ist eine behandelbare Ursache für Vorhofflimmern. Bei über 75% der Patientinnen und Patienten mit thyreotoxischem Vorhofflimmern, ohne bestehende strukturelle Herz- und Klappenerkrankungen, zeigt sich innerhalb von 3-6 Monaten nach Beginn einer antithyreoidalen Therapie wieder ein Sinusrhythmus. Zusätzlich dazu kann zur Kontrolle der Herzfrequenz eine Therapie mit nicht-kardioselektiven β -Blockern wie Propranolol verschrieben werden. Das Vorhofflimmern, welches durch eine Hyperthyreose induziert wird, hat in der Regel eine geringere Rezidivrate als nicht-thyreotoxisches Vorhofflimmern (30).

Ophthalmopathie/endokrine Orbitopathie: Die Basedow Ophthalmopathie betrifft ungefähr 50% der Patientinnen und Patienten und ist gekennzeichnet durch eine

Vergrößerung und Entzündung des orbitalen Gewebes. Bei rund 75% der Patientinnen und Patienten tritt die okuläre Symptomatik im Laufe des ersten Jahres vor oder nach Diagnose der Hyperthyreose auf (24). Die endokrine Orbitopathie tritt bei Frauen häufiger auf (Verhältnis 2:1), jedoch ist das Risiko eine schwere Form der Symptomatik zu entwickeln bei Männern höher (31). Zu den häufigen okulären Symptomen zählen: Fremdkörpergefühl, übermäßig starkes Tränen, dies besonders bei Wind, Kälte und hellem Licht, Doppelbilder (Diplopie), schmerzhaftes Auge bzw. retrobulbäre Schmerzen, verschwommen Sehen, reduziertes Farbsehen und gelegentlich sogar Sehverlust. Die Symptome können entweder einzeln oder auch kombiniert auftreten. Die Diplopie entsteht durch die Hypertrophie der äußeren Augenmuskeln. Charakteristische Eigenschaften einer endokrinen Orbitopathie sind Exophthalmus, dieser entsteht durch Zunahme von retroorbitalem Fettgewebe, und periorbitale Ödeme. Der Exophthalmus zeigt sich für gewöhnlich asymmetrisch. Das periorbitale Ödem kann durch die Schwellung den Exophthalmus (wenn beide Symptome vorhanden sind) etwas verschleiern (23). Die Symptomatik beeinträchtigt die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten stark, da sie einerseits funktionell eingeschränkt sind und das äußere Erscheinungsbild für die Patientinnen und Patienten belastend sein kann (32).

Dermopathie: Tritt hauptsächlich in Verbindung mit einer endokrinen Orbitopathie auf und kommt insgesamt sehr selten vor. Als solche wird bei der Autoimmunhyperthyreose ein nicht eindrückbares und rötlich gefärbtes Ödem bezeichnet. Die Haut wirkt wachsartig und hat die Struktur einer „Orangenhaut“. In manchen Fällen sind auch Papeln vorhanden. Die typische Lokalisation der Dermopathie ist die prätibiale Region, weshalb man von einem prätibialen Myxödem spricht. In starker Ausprägung kann die Dermopathie elephantiasisartige Eigenschaften haben. Ein Symptom, welches nur bei Patientinnen und Patienten mit Dermopathie auftritt, ist die Akropachie. Es betrifft Finger und Zehen und ist vergleichbar mit einer Trommelschlägelfingerbildung (32)(23).

Psychische Symptome: In früheren Studien wurde die Hyperthyreose oft mit Symptomen wie Reizbarkeit, Angstzuständen, Manie, Schlafstörungen und Depressio in Verbindung gebracht. Hauptsächlich wurden Reizbarkeit und innere Unruhe der Hyperthyreose zugeschrieben und Depressionen der Hypothyreose.

In neueren Studien häuften sich speziell Hinweise auf eine hohe Prävalenz von Depressio bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow. Die Entwicklung von Depressionen wird durch eine Erschöpfung der noradrenergen Transmissionen in Zusammenhang mit Morbus Basedow gestellt. Es bestehen Vermutungen, dass spezifische Mechanismen wie zum Beispiel Autoimmunität, Hormonstoffwechsel und Darmmikrobiom-Dysbiose bei der Entwicklung von psychischen Symptomen, im Rahmen von Morbus Basedow, eine Rolle spielen könnten. Bei einer Dysbiose des Darmmikrobioms kann es zur verminderten Verfügbarkeit von Serotonin kommen, was das Depressionsrisiko erhöhen könnte. Es besteht das Risiko, dass aufgrund von fehlendem Verständnis der genauen Mechanismen eine Depression im Rahmen von Morbus Basedow übersehen wird. Dies kann für die Patientinnen und Patienten weitreichende und schwere Folgen haben. Der psychische Zustand mit einem andauernden Gefühl der Traurigkeit kann die Lebensqualität beeinflussen und auch die autoimmune Grunderkrankung und ihre Prognose negativ beeinflussen (33).

Nachdem Schilddrüsenhormone den Knochenabbau fördern, kann es im Rahmen einer Hyperthyreose zu einem erhöhten Risiko für Osteoporose und Frakturen kommen. Die Dauer und Schwere der autoimmunen Erkrankung beeinflusst wahrscheinlich dabei das Risiko. Studien lassen vermuten, dass ältere Menschen und postmenopausale Patientinnen vermehrt betroffen sind (28).

Komplikation: Eine thyreotoxische Krise oder auch „Thyroid Storm“ genannt, ist zwar ein seltener jedoch akuter und lebensbedrohlicher Zustand der Hyperthyreose. Bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten ist die Sterblichkeitsrate bis zu zwölffach höher im Vergleich zu einer gewöhnlichen Hyperthyreose. In den USA liegt die Inzidenz der thyreotoxischen Krise bei ungefähr 5 pro 100 000 hospitalisierten Patientinnen und Patienten pro Jahr. Die Krise kommt hauptsächlich bei Patientinnen und Patienten mit unbehandelter Hyperthyreose oder fehlender Therapieadhärenz vor. Oft kann auch ein akutes Ereignis wie eine Operation, Traumata, Infektionen sowie eine zu hohe Iodzufuhr der Auslöser sein. Die Diagnose eines „Thyroid Storm“ beruht hauptsächlich auf dem klinischen Erscheinungsbild der Patientinnen und Patienten, es zeigen sich stark ausgeprägte Symptome einer Hyperthyreose. Die Schilddrüsenwerte unterscheiden sich dieser

Situation nicht relevant im Vergleich zu einer unkomplizierten Hyperthyreose. Um die Wahrscheinlichkeit einer thyreotoxischen Krise besser einschätzen zu können wird der Burch-Wartofsky-Score angewendet (30). Dieser Score beruht auf die Klinik, die Höhe der Schilddrüsenhormone spielt keine Rolle. Faktoren wie Körpertemperatur, zentralnervöse Symptome (Unruhe bis hin zu Delirium), hepato-gastrointestinale Dysfunktion, kardiovaskuläre Dysfunktion (Puls, Symptome, Rhythmus) und suggestive Anamnese werden dabei bepunktet (30). Werden 45 oder mehr Punkte erreicht, ergibt sich ein hochgradiger Verdacht auf eine thyreotoxische Krise. Liegt die Summe zwischen 44 und 25 Punkten, kann dies ein Hinweis auf eine bevorstehende Krise sein. Unter 25 Punkten ist ein Thyroid storm unwahrscheinlich. Von Akamizu wurden 2012 neue diagnostische Kriterien für die bessere Prognose, Wahrscheinlichkeit und die klinischen Merkmale der thyreotoxischen Krise definiert (34). Eine intensive Behandlung der Krise ist unbedingt notwendig. Einerseits muss eine spezifische Therapie zur Reduktion der Schilddrüsenhormone und andererseits eine unterstützende Therapie, um das auslösende Ereignis zu behandeln, eingeleitet werden. Erreicht man medikamentös keine ausreichende Besserung, kann man in Extremfällen eine Plasmapherese oder eine notfallmäßige Thyreoidektomie vorgenommen werden (30).

Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow haben, besonders wenn auch Schilddrüsenknoten vorhanden sind, ein erhöhtes Risiko an Schilddrüsenkrebs zu erkranken. Die sogenannte „Tall-Cell-Variante“ des papillären Schilddrüsenkarzinoms, kommt bei Patientinnen und Patienten mit der Autoimmunhyperthyreose häufiger vor (23).

Weil sich der Schweregrad einer Hyperthyreose nicht in den Laborwerten der Schilddrüsenhormone widerspiegelt, kann es in der ärztlichen Praxis hilfreich sein, den klinischen Zustand und den Therapieverlauf mit einem standardisierten Bewertungssystem zu erfassen. Die ‚hyperthyroid symptom scale‘ ist ein solches Instrument, das typische Symptome wie Nervosität, vermehrtes Schwitzen, Wärmeempfindlichkeit, Unruhe, Zittern, Muskelschwäche, Herzrasen, Durchfall, gesteigerten Appetit sowie die allgemeine Leistungsfähigkeit bewertet (25).

Begleiterkrankungen: Eine Studie zeigte, dass bei rund 16% der Betroffenen neben einem Morbus Basedow eine weitere Autoimmunerkrankung vorliegt. Patientinnen und Patienten waren dabei zusätzlich von Vitiligo, chronisch autoimmuner Gastritis, rheumatoider Arthritis, Polymyalgia rheumatica, Zöliakie, Diabetes mellitus Typ 1, Sjögren-Syndrom, multipler Sklerose, systemischen Lupus erythematodes oder Sarkoidose betroffen. Durch diese Erkenntnis erscheint es für sinnvoll, dass Menschen bei neuen bzw. zusätzlichen Symptomen (welche nicht Morbus Basedow betrifft), auch auf andere Autoimmunkrankheiten untersucht werden sollten (23).

7.2.4 Morbus Basedow unter besonderen Bedingungen

Schwangerschaft: Im ersten Schwangerschaftsdrittel kommt es zur physiologischen Reduktion des TSH-Spiegels. Dieser entsteht durch eine gesteigerte Schilddrüsenhormonproduktion aufgrund einer Stimulation des Rezeptors durch das humane Choriongonadotropin (hCG). Der TSH-Spiegel beginnt zwischen der 5. und 7. Woche zu sinken, in der 11.-12. erreicht der Wert sein Minimum. Im Laufe des 2. und 3. Trimesters steigen die Werte wieder, bleiben aber in der Norm. Die Interpretation der Schilddrüsenparameter ist im Rahmen der Schwangerschaft erschwert, beruht aber dennoch auf den TSH-Wert. Wie auch bei der Diagnose außerhalb der Schwangerschaft sollte bei einem niedrigen TSH-Wert die Bestimmung des freien T₄ passieren. Eine wichtige Differenzialdiagnose ist die transiente schwangerschaftsbedingte Hyperthyreose, welche bei rund 1-3% der Schwangerschaften auftritt. Diese entsteht durch die auch zuvor erwähnte stimulierende Wirkung von hCG im 1. Trimester. Um die zwei Krankheiten zu differenzieren, ist die TRAK-Bestimmung empfohlen (35).

Wollen Frauen mit einer vorbekannten Hyperthyreose schwanger werden, so wird dies erst empfohlen, wenn eine Euthyreose erreicht ist und diese für mindestens 2 Monate in Folge stabil ist. Ob dies durch eine Operation oder eine medikamentöse Behandlung geschieht, ist nebensächlich. Möchte eine Patientin jedoch nach einer Radioiodtherapie schwanger werden, sollte zwischen der Therapie und der Schwangerschaft mindestens 6 Monate liegen. Bei schwangeren Patientinnen mit vorbekanntem Morbus Basedow ist eine Bestimmung der TRAKs zu Beginn der Schwangerschaft indiziert. Sollte eine erhöhte Antikörperzahl festgestellt werden, sollte eine erneute Bestimmung zwischen der 18.-22. Schwangerschaftswoche

stattfinden. Eine manifeste Hyperthyreose während einer Schwangerschaft kann laut Studien mit Risiken einhergehen. Das Risiko für eine hypertensive Störung, eine Frühgeburtlichkeit, ein untergewichtiges Neugeborenes sowie einen intrauterinen Fruchttod kann durch die Hyperthyreose steigen (30). Ein neu aufgetretener Morbus Basedow oder ein Rückfall, sollte auch während der Schwangerschaft medikamentös behandelt werden. Weil es unter Einnahme von Thyreostatika zu einem leicht erhöhten Risiko bezüglich Fehlbildungen des Kindes kommen kann, ist es wichtig eine passende Therapie für die Patientin zu finden. Es gibt verschiedene medikamentöse Möglichkeiten sowie die mögliche Therapie durch eine Thyreoidektomie (11). Die genaue Therapie von Morbus Basedow in der Schwangerschaft wird im Unterpunkt „Therapie“ noch genauer behandelt. Auch postpartal, im Wochenbett, kann es natürlich zu einer Erstmanifestation oder zu einem Rückfall kommen. Auch die Therapie während der Stillzeit wird nachfolgend beschrieben.

Die Einnahme von Thyreostatika und/oder das Vorhandensein von TRAKs im 3. Trimenon können Auswirkungen auf die fetale Schilddrüse haben und gehen mit einem erhöhten Risiko für eine Dysfunktion einher. Der Fetus beginnt nach der 10.-12. Schwangerschaftswoche mit der Schilddrüsenhormonproduktion. Die TSH-Rezeptoren werden erst etwas später, in der 20. Schwangerschaftswoche, aktiv. Die fetalen Rezeptoren können sowohl durch das fetale und als auch durch die TRAKs der Mutter stimuliert werden. Dies kann zu einer Hyperthyreose führen. Das Gegenteil, eine Hypothyreose, kann durch Thyreostatikaeinnahme der mütterlicherseits hervorgerufen werden. TSH selbst ist, im Gegensatz zu freiem T₄ und T₃, nicht plazentagängig.

Bei Vorhandensein von TSH-Rezeptor-Antikörpern oder Einnahme von Thyreostatika sollte eine regelmäßige Ultraschallkontrolle des Fetus durchgeführt werden, mit besonderem Hauptaugenmerk auf die fetale Schilddrüsengröße und Durchblutung (35).

7.2.5 Diagnostik

Die primäre und einfachste Diagnostik des Morbus Basedow basiert auf zwei Stützen: Labor und Klinik. In weiterer Folge kann auch eine Ultraschall-Untersuchung, sowie eine Szintigrafie der Schilddrüse durchgeführt werden.

Labor: Besteht bei einer Person der Verdacht auf eine Hyperthyreose bzw. auf eine Autoimmunhyperthyreose, werden laborchemische Tests durchgeführt, um bestimmte Parameter im Blut bestimmen zu können. Wichtig dabei sind spezifische Werte der Schilddrüse. In der Regel kann unterscheidet man eine latente von einer manifesten Hyperthyreose. Die latente Hyperthyreose ist durch einen erniedrigten TSH-Wert, aber normale Schilddrüsenhormonwerte (T_3 und T_4 im Referenzbereich) gekennzeichnet. Eine manifeste Hyperthyreose zeigt im Labor ebenso erniedrigte TSH-Werte, jedoch sind T_3 und/oder T_4 erhöht (25). Einer der sensitivsten Parameter zur Bewertung der Schilddrüsenfunktion ist das basale TSH. Die Sensitivität ergibt sich durch den negativen Feedback-Mechanismus zwischen den Schilddrüsenhormonen und der TSH-Sekretion. Ein TSH-Wert, welcher sich im Referenzbereich von 0,4-4,0 μ U/ml befindet, schließt eine Hyperthyreose zuverlässig aus. CAVE: bei Funktionsstörungen von Hypophysen-Hypothalamus-System sowie bei TSH-produzierenden Hypophysenadenom oder Schilddrüsenhormonresistenz kann es veränderte Werte geben. Ein niedriger TSH-Wert deutet auf eine Hyperthyreose hin, sollte aber durch eine Bestimmung von fT_4 ergänzt werden (30)(2). Manche Patientinnen und Patienten zeigen eine sogenannte T_3 -Thyreotoxikose. Hier liegt der fT_4 -Wert im Normbereich, der Triiodthyroninwert ist aber erhöht. Dieses Bild kann sich in einem frühen Stadium der Krankheit oder bei einem milden Krankheitsverläufen zeigen (36).

Die Werte der Schilddrüsenhormone können aufgrund unterschiedlicher Faktoren, zum Beispiel von der Konzentration des thyroxinbindenden Globulins, beeinflusst werden. Die Gesamthormonkonzentration im Serum repräsentiert den Gehalt der proteingebundenen sowie der freien Hormone. Um mögliche Schwankungen zu vermeiden, ist die Messung der freien Schilddrüsenhormone der Goldstandard (32). Es ist bei der Interpretation der gemessenen Werte wichtig auf mögliche Einflussfaktoren zu achten. So können eine Schwangerschaft, hohes Alter, Begleiterkrankungen oder Medikamente die Messung beeinflussen. Weitere reversible Ursachen für einen erniedrigten TSH-Wert wie eine subakute, stille oder postpartale Thyreoiditis müssen ausgeschlossen werden (28). Ein für den Morbus Basedow typisches Krankheitsbild kann durch eine latente sowie durch eine manifeste Hyperthyreose entstehen. Eine latente Hyperthyreose geht aber mit einer abgeschwächten Symptomatik einher. Im Labor kann es zu weiteren Auffälligkeiten

kommen, welche aber keine Relevanz für die Diagnosefindung haben. So kann es bei erhöhten Schilddrüsenhormonen zu verminderten Werten von Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Cortisol kommen (25). Weiteres kann bei rund 10% der Patientinnen und Patienten im Labor eine Hyperkalzämie auftreten. Diese kommt durch den gesteigerten Knochenumsatz und die dadurch bedingte Unterdrückung des Parathormons zustande (37).

Ein spezifischer Biomarker für die Autoimmunhyperthyreose sind TRAKs (TSH-Rezeptor-Autoantikörper). Die Antikörper gegen den TSH-Rezeptor sind ein Merkmal von Morbus Basedow (bei circa 95% der Patientinnen und Patienten vorhanden). Sie können durch Immunoassays nachgewiesen werden. Eine Aussage bezüglich der Funktionalität kann dabei nicht getroffen werden. Die zellbasierten Bioassays hingegen können Informationen darüber liefern, ob die vorhandenen TRAKs stimulierend oder hemmend wirken (30). Zwei weitere Antikörper können bei Morbus Basedow erhöht sein, kommen aber auch bei der Hashimoto-Thyreoiditis vor. Zum einen Thyreoglobulin-Antikörper und zum anderen Thyreoperoxidase-Antikörper (2).

Sonographie: Anhand einer sonographischen Untersuchung, insbesondere mit Farb-Doppler, kann eine Steigerung der Schilddrüsenaktivität diagnostiziert werden. Es zeigt sich eine erhöhte Vaskularisierung. Auch die Größe des Organs, die Echogenität und mögliche Knoten können anhand der Untersuchung festgestellt werden. Ein positiver Aspekt der Schilddrüsen-Sonographie ist, dass keine radioaktive Substanz dafür zum Einsatz kommen muss. Weiteres ist es eine sehr praktische und billige Art der Bildgebung (30). Nachteile der Sonographie sind, dass die Untersuchungsqualität und das Ergebnis vom untersuchenden Arzt oder der untersuchenden Ärztin abhängen. Zusätzlich kann während der Sonografie die „peak systolic velocity“ gemessen werden. Hierbei wird der Blutfluss in der Schilddrüse oder von der A. thyroidea inferior/superior quantitativ gemessen. Mithilfe des Wertes kann Morbus Basedow von einer destruktiven Thyreoiditis differenziert werden (25).

Szintigrafie: Es wird das radioaktive ^{99m}Technetium-Per technetat verabreicht. Anhand der Bestimmung der Radionuklidaufnahme der Schilddrüse kann die Aktivität in dem Organ dargestellt werden. Gemessen wird das TcU (=Technetium

Uptake). Im Falle von Morbus Basedow ist die Technetium-Aufnahme homogen erhöht. Die Szintigrafie rückt als Diagnosemittel immer mehr in den Hintergrund (2).

Klinik: Die Klinik der Erkrankung wurde schon zuvor in der Arbeit ausführlich beschrieben. Dennoch ist sie auch im Rahmen der Diagnostik zu erwähnen. Oft sind die Symptome der Auslöser dazu, eine genauere Diagnostik durchzuführen und sind ausschlaggebend für die Diagnosestellung.

7.2.6 Therapie

Für die Behandlung des Morbus Basedow stehen drei evidenzbasierte Therapieoptionen zur Auswahl:

- medikamentöse Therapie mit Thyreostatika
- Radioiodtherapie
- Thyreoidektomie

Therapie der ersten Wahl ist die Thyreostatika-Behandlung. Ein wesentlicher Nachteil der medikamentösen Therapie mit Thyreostatika besteht in der hohen Rückfallrate der Autoimmunerkrankung, da die Remissionsrate nach einem Behandlungszyklus bei nur 30-50% liegt. Um schon vor Beginn der medikamentösen Therapie das Rezidivrisiko der Betroffenen einschätzen zu können, wurde der „Graves‘ Recurrent Events After Therapy Score“, auch als GREAT-Score bezeichnet, konzipiert. Dieser Score bezieht sich rein auf die klinischen Parameter. Der erweiterte „GREAT+-Score“ beinhaltet zusätzlich noch genetische Faktoren bezüglich HLA-Polymorphismen. Intention hinter dem Score ist, Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko herauszufiltern, um zeitnah eine definitive Therapie starten zu können (25).

GREAT-Score: Parameter	Punkte
Alter unter 40 Jahren	+1
Alter über 40 Jahre	+0
fT ₄ ≥ 40 pmol/L	+1
fT ₄ < 40 pmol/L	+0

TRAK <6 IU/L	+0
TRAK 6–19,9 IU/L	+1
TRAK ≥ 20 IU/L	+2
Strumagröße 0-I	+0
Strumagröße II-III	+2

Tabelle 1: GREAT-Score

(25)

Auswertung: Maximal sind bei dem GREAT-Score 6 Punkte zu erreichen. Die unterschiedlichen Summen werden in Klasse I-III eingeteilt.

Klasse I: 0-1 Punkte entspricht einem Rezidivrisiko von 16%

Klasse II: 2-3 Punkte entspricht einem Rezidivrisiko von 44%

Klasse III: 4-6 Punkte entspricht einem Rezidivrisiko von 68% (25)

Bei dem erweiterten Score GREAT+ können insgesamt 10 Punkte erreicht werden, eingeteilt werden die Summen in Klasse I+-IV+. Für den klinischen Alltag ist der GREAT-Score relevanter, da er eine leichtere Bewertung und Einteilung ermöglicht (38).

Thyreostatika:

Thyreostatika haben eine hemmende Wirkung auf die Schilddrüsenhormonproduktion und sind deshalb für die Therapie einer Hyperthyreose geeignet. Schwefelhaltige Thyreostatika, auch Thiamide genannt, sind dabei von zentraler Bedeutung. Propylthiouracil, Thiamazol (Methimazol) und Carbimazol sind wirksame Thiamide, welche als Therapie in Frage kommen. Thiamide haben eine hemmende Wirkung auf die Oxidation des aufgenommenen Iodids zu Iod in den Schilddrüsenepithelzellen. Weiters verhindern sie den Einbau von Iod in Thyrosinreste von Thyreoglobulin und die Synthese von T₃- und T₄-Vorstufen im Thyreoglobulin. Es wird also die Synthese von Schilddrüsenhormonen gehemmt. Verantwortlich für diese Mechanismen ist die Inhibierung der Thyreoperoxidase. Auf bereits in der Schilddrüse oder Körpergewebe vorhandenen Hormone haben Thiamide keinen Einfluss, weshalb die gesamte Wirkung erst einsetzt, wenn diese Hormone verbraucht sind (39). Carbimazol ist eine inaktive Vorstufe von Methimazol und wird bei der Resorption und im Blut schnell in den

eigentlichen Wirkstoff, Methimazol, metabolisiert. Dies geschieht durch Abspaltung der Ethoxycarbonyl-Gruppe. Carbimazol wirkt ungefähr nur halb so stark wie Methimazol. Propylthiouracil ist um circa das 10-fache schwächer als Methimazol, bewirkt in der Peripherie aber eine zusätzliche Hemmung von T₄ zu T₃. Methimazol wird am häufigsten angewendet und zeigt auch die längste Halbwertszeit der drei Thiamide. Zudem hat der Wirkstoff auch ein günstiges Nebenwirkungsprofil (40). Thyreostatika entfalten offenbar klinisch relevante immunsuppressive Effekte. So sinken nach Medikamenteneinnahme die TRAK-Konzentrationen der Patientinnen und Patienten. Die Dosierung hängt vom Schweregrad der Hyperthyreose und dem angewandten Therapie-Schema ab und orientiert sich am Anstieg der freien Schilddrüsenhormone. Initial wird mit einer hochdosierten Therapie gestartet. Je nach fT₄-Wert wird Thiamazol 5-10mg (fT₄ 1-1,5x über dem oberen Referenzbereich), 10-20mg (fT₄ 1,5-2x) und 30-40mg (fT₄ 2-3x). Thiamazol muss aufgrund der langen Halbwertszeit nur 1x täglich eingenommen werden, Propylthiouracil hingegen muss 3x täglich eingenommen werden. Es wird empfohlen, 2-6 Wochen nach Therapiestart die erste Kontrolle durchzuführen. Weitere Kontrollintervalle können individuell gewählt werden, liegen aber häufig bei 4 Wochen. Wird ein euthyreoter Zustand erreicht, so wird empfohlen die Dosis wieder zu reduzieren. Von Expertinnen und Experten wird eine Reduktion von 30-50% der Dosis empfohlen. Die gewöhnliche Erhaltungsdosis von Thiamazol liegt bei 2,5-10 mg täglich, für Propylthiouracil liegt sie bei 50-100 mg täglich und bei Carbimazol liegt die Erhaltungsdosis bei 5-15 mg täglich. Es gibt, basierend auf den sehr individuellen Verläufe der verschiedenen Patientinnen und Patienten zur weiteren Reduktion der medikamentösen Therapie keine genauen Empfehlungen. Für gewöhnlich beträgt die Dauer der thyreostatischen Therapie 12 bis 18 Monate. Ein vorzeitiges Absetzen ist nur dann empfohlen, wenn die TRAK-Werte im Normbereich liegen, weil sonst das Risiko für ein Rezidiv steigt. Ist in Absetzen aufgrund der Werte nach den erste 12-18 Monaten kontraindiziert, so ist eine definitive Therapie in Betracht zu ziehen oder ein weiterer Versuch mit Thiamazol für 12 Monate durchzuführen. Nach weiteren 12 Monaten ist erneut eine TRAK-Bestimmung empfohlen (39)(25). Eine Langzeittherapie mit niedrig dosierten Thyreostatika ist bei Patientinnen und Patienten, welche die Medikamente gut tolerieren, eine Alternative zu einer Radioiodtherapie oder einer operativen

Thyreoidektomie. Bei niedrigen Erhaltungsdosen von zum Beispiel Thiamazol kommen Nebenwirkungen merkbar seltener vor (41).

Eine Tablette Carbimazol 20 mg \cong 15 mg Thiamazol \cong 200 mg Propylthiouracil, werden von der „französischen Gesellschaft für Endokrinologie“ als Äquivalenzen gehandelt (42). Das evidenzbasierte Titrationsschema mit Methimazol als Monotherapie wird präferiert angewandt, da das Block-and-Replace-Schema, welches eine Kombination mit Levothyroxin wäre, keine Verbesserung hinsichtlich der Remissionsrate oder Rückfallrate zeigt. Bei nur maximal 50% der Patientinnen und Patienten, welche eine 12-18 monatelange Therapie mit Methimazol erhalten, gelingt eine dauerhafte Remission. Remission bezieht sich auf eine biochemische Euthyreose und negative TRAK (40). Generell ist es wichtig vor der Therapie mit Thyreostatika ein Differentialblutbild zu machen, um die Ausgangswerte, besonders die der weißen Blutkörperchen, festzustellen. Weiteres ist die Bestimmung der Transaminasen (ALT, AST) und Bilirubin wichtig. Bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow ist eine leichte Leukopenie vor Therapiebeginn häufig (41).

Nebenwirkungen: Um Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, wird empfohlen, die kleinste noch wirksame Dosis anzuwenden (41). Wie anfangs schon erwähnt, ist aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofil und der langen Halbwertszeit Thiamazol die primäre Wahl zur medikamentösen Therapie von Morbus Basedow. Unter der Einnahme von Thiamazol sind bei rund 15% der behandelten Patientinnen und Patienten von Nebenwirkungen auszugehen, im Vergleich dazu sind bei Propylthiouracil 20% betroffen (25). Die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie kann in leichte und schwere Nebenwirkungen unterteilt werden. Zu den leichten Nebenwirkungen zählen Hautreaktionen wie zum Beispiel Exantheme oder Urtikaria, Gelenk-, Muskel- oder Sehnenbeschwerden. Exantheme oder Urtikaria lassen sich bei 5-10% feststellen, können aber mit Antihistaminika gut therapiert werden. Ein Absetzen der Thyreostatika ist nicht notwendig, es sei denn es entwickelt sich eine schwere allergische Reaktion oder die Beschwerden lindern sich nicht auf die antiallergische Therapie. Von Beschwerden der Muskel, Gelenke und Sehnen sind 1-5% der Patientinnen und Patienten betroffen. Diese Beschwerden sind selten schwerwiegend, sollten aber beobachtet werden, da sie die Vorboten einer Vaskulitis sein können. Schwere Nebenwirkungen der thyreostatischen Therapie können eine Agranulozytose,

Vaskulitis oder Leberschädigung (schwere bis fulminante Hepatitis) sein. Das Risiko einer Vaskulitis oder einer Leberschädigung ist unter der Einnahme von Propylthiouracil höher als bei Thiamazol. Eine Vaskulitis kann sich durch Fieber, Gelenkschmerzen oder auch Hautveränderungen zeigen. In schweren Fällen kann sich ein Multiorganversagen zeigen. Eine ANCA-Testung (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) ist nicht sinnvoll, da die Antikörper auch schon vor Therapiebeginn oder unter der Therapie positiv sein können. 1-1,2% der Patientinnen und Patienten mit Propylthiouracil-Einnahme zeigen eine klinisch manifeste Hepatitis. Fulminante Verläufe zeigen sich fast ausschließlich unter Propylthiouraciltherapie. Vermutlich gibt es unterschiedliche Mechanismen der Leberschädigung. Diese kann sich als unkomplizierte Transaminaseerhöhung bis hin zu einer schweren klinischen Hepatitis präsentieren. Die Komplikation tritt meistens in den ersten drei Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Blutwertkontrollen können dieser Nebenwirkung aufgrund des fulminanten Eintretens nicht entgegenwirken (42). Sollten Patientinnen oder Patienten unter der Therapie Symptome wie Juckreiz, Übelkeit, Ikterus, hellen Stuhl oder dunklen Urin feststellen, sind die Leberwerte umgehend zu kontrollieren (41).

Eine besonders schwerwiegende Nebenwirkung ist die Agranulozytose. Sie tritt unter thyreostatischer Therapie bei 0,15-0,45% auf. Die Agranulozytose entwickelt sich vermutlich durch immunallergische Prozesse. Ein erhöhtes Risiko korreliert anscheinend mit höheren Dosen der Thyreostatika. Auch hier treten die Symptome in den ersten drei Monaten der Behandlung auf. Es ist von großer Wichtigkeit, Patientinnen und Patienten über das Risiko, die Symptome und das Verhalten bei Auftreten der Symptome aufzuklären und zu sensibilisieren. Sollten Symptome wie Fieber, Ulzera der Mundschleimhaut oder Pharyngitis bestehen ist eine Laborkontrolle indiziert. Die Medikamente müssen in diesen Fällen sofort abgesetzt werden. Aufgrund von möglichen Kreuzallergien ist eine Umstellung auf ein anderes Thyreostatikum kontraindiziert (42).

-Therapie bei thyreotoxischer Krise (thyroid storm): Bei der thyreotoxischen Krise muss bei der Therapie auf mehrere Aspekte geachtet werden. Dazu gehören:

- Unterstützende Maßnahmen
- Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese

- Hemmung der Freisetzung von gespeicherten Hormonen
- Blockade peripherer beta-adrenerger Rezeptoren
- Verhinderung der peripheren Umwandlung von T₄ in T₃
- Identifikation und Behandlung der auslösenden Faktoren (34)

Zu den unterstützenden Maßnahmen gehören Flüssigkeitszufuhr, Sauerstoffgabe, kontinuierliche Kontrolle der Vitalparameter. Liegen niedrige Blutzuckerwerte vor, wird zusätzlich zu der Flüssigkeit auch Glukose verabreicht. Im Falle einer thyreotoxischen Krise ist eine medikamentöse Hemmung der Hormonsynthese indiziert. Dabei greift man auf Thiamide zurück. Es wird mit einer Initialdosis gestartet und die Therapie wird kontinuierlich (rund alle 4 Stunden) fortgesetzt. Von Methimazol wird eine Initialdosis von 40-100 mg oral verabreicht, von Propylthiouracil wird 600-1000 mg oral initial gegeben. Vierstündlich werden 20 mg von Methimazol oder 200-250 mg Propylthiouracil verordnet. Mindestens eine Stunde nach der Thiamid-Gabe ist eine Hemmung der Hormonfreisetzung durch Iodpräparate vorgesehen. Dafür wird dem betroffenen Patienten oder der betroffenen Patientin Lugol'sche Lösung verabreicht. Pro Tag ist eine Gabe von gesamt 30-40 Tropfen empfohlen. Dabei sollte die Lösung so dosiert sein, dass ein Tropfen ungefähr 8 mg Iodid enthält. Liegt bei der Patientin oder dem Patienten eine Iodunverträglichkeit beziehungsweise eine Allergie vor kann auch Lithium zum Einsatz kommen. Um die Umwandlung von T₄ zu T₃ zu hemmen, können Glukokortikoide gegeben werden. Glukokortikoide sind bei schweren Hyperthyreosen mit Hypotonie indiziert. Propranolol wird für die β -adrenerge Blockade eingesetzt. Das Medikament kann intravenös oder oral verabreicht werden. Intravenös sollten 1-2 mg als Bolus gegeben werden, alle 10-15 Minuten kann die Gabe wiederholt werden. Oral sind 20-120 mg pro Gabe vorgesehen. Die Gabe von Propranolol sollte solange die unter Behandlung stehende Person thyreotoxisch ist, fortgeführt werden (34).

Neben der symptomorientierten Therapie ist es von großer Wichtigkeit, den Auslöser der Krise zu identifizieren. Erschließt sich dieser nicht durch die Anamnese (OP, Traumata,...) ist eine Infektsuche (Blut, Urin, Sputum) oder weitere Diagnostik wie zum Beispiel ein EKG durchzuführen, bis der Auslöser gefunden wurde.

Bessert sich die Symptomatik auf die therapeutischen Maßnahmen kann eine Iodgabe beendet werden und die Glukokortikoide können ausgeschlichen werden.

Die Gabe von Thyreostatika soll weitergeführt werden und erst nach Wochen/Monate reduziert werden.

Weiteres kann nach Ausklingen der Krise eine definitive Therapie (Thyreoidektomie) in Betracht gezogen werden (34).

Therapie in und nach der Schwangerschaft: Wird bei einer schwangeren Frau eine Hyperthyreose festgestellt, ist eine Therapie indiziert, um fetalen Auswirkungen zu verhindern. Primär wird eine medikamentöse Therapie empfohlen, welche an die Schwangerschaftswoche angepasst wird. Eine Therapie mit radioaktivem Iod ist während der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Auch eine operative Therapie wird nur in Ausnahmefällen und bei fehlendem Ansprechen auf medikamentöse Therapie durchgeführt (43).

Ziel ist es, die schwangere Patientin mit der niedrigsten noch wirksamen Dosis eines Thyreostatikums so einzustellen, dass die Schilddrüsenwerte am oberen Rand des Normbereiches sind. So wird versucht eine fetale Hypothyreose und mögliche Kropfbildung zu verhindern (3). Die Hypothyreose kann bei dem Fötus durch die plazentagängigen Thyreostatika ausgelöst werden. Weiteres soll durch die medikamentöse Therapie auch das Risiko für eine intrauterine Wachstumsretardierung und fetale Tachykardien reduzieren. Aktuell kommt im ersten Trimester Propylthiouracil und im zweiten und dritten Trimenon Methimazol zum Einsatz. Patientinnen unter Therapie mit Propylthiouracil sollten regelmäßig ihre Leberwerte kontrollieren lassen, da das Medikament mit einem gesteigerten Risiko für Lebertoxizität verbunden ist. Die Frau muss auch über das erhöhte Risiko für angeborene Fehlbildungen aufgeklärt werden. Trotz der möglichen Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung, ist das Risiko für maternale und fetale Komplikationen bei unbehandelten Patientinnen höher.

Eine engmaschige Kontrolle alle 2 bis 4 Wochen wird am Therapiebeginn empfohlen, um die mütterlichen Werte regelmäßig zu kontrollieren und mögliche Dosisänderungen vorzunehmen (44)(45).

Im Falle eines postpartalen Rückfalles oder zu einem postpartal neu aufgetretenen Morbus Basedow ist ebenso eine Therapie nötig, auch wenn die Patientin stillt. Wie auch während der Schwangerschaft, ist auch während der Stillzeit eine Radioiodtherapie kontraindiziert. Postpartal können, wie auch während der Schwangerschaft, Propylthiouracil und Methimazol zum Einsatz kommen.

Propylthiouracil ist aufgrund der Hepatotoxizität auf maternaler Seite, nicht die Erstlinientherapie und wird nur bei Methimazol-Unverträglichkeit angewendet (46).

Weitere medikamentöse Therapien:

-Eine Therapie mit Betablockern kann besonders am Krankheitsbeginn notwendig sein. Das Medikament der ersten Wahl ist dabei Propranolol, welches manchmal in hohen Dosen (Gesamttagesdosis 160 mg) verabreicht wird. Dies soll Symptome wie zum Beispiel Tachykardie reduzieren.

-Möglicherweise kann die Supplementierung von Selen bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow zu einer rascheren Remission und einer Lebensqualitätssteigerung führen. Daten dazu sind Stand jetzt nicht konsistent. Weiteres soll es bei Patientinnen und Patienten mit Augenbeteiligung durch die Einnahme zu einer Verbesserung der Augensymptomatik kommen (25).

Radioiodtherapie: Seit mehr als 80 Jahren kann eine Hyperthyreose, auch in Rahmen eines Morbus Basedow, mit einer Radioiodtherapie mit Iod-131 behandelt werden (47). Das radioaktive Iod wird entweder als Kapsel oder als Flüssigkeit verabreicht. Das Medikament wird in die Schilddrüse absorbiert und bewirkt dort in den Folgewochen den Untergang der Schilddrüsenzellen. Daraus resultiert eine Hypothyreose (48). Eine Behandlung mit radioaktivem Iod ist nicht für alle Betroffenen geeignet. Indiziert ist es, wenn kein Therapieerfolg nach 12-18 Monaten thyreostatischer Therapie eintritt, bei schweren Nebenwirkungen unter der Thyreostatika-Einnahme oder auch bei einem Rezidiv. Patientinnen oder Patienten können sich natürlich auch, in Absprache mit den Ärztinnen und Ärzten, bewusst für diese Art der Therapie entscheiden (40). Kontraindiziert ist die Behandlung während der ganzen Schwangerschaft und Stillzeit. Zwischen einer Therapie und einer neuen Schwangerschaft sollten mindestens 6 Monate liegen. Erhöhtes Risiko für Fehl- oder Totgeburten gibt es nach dieser Therapie nicht (11). Eine relative Kontraindikation ist eine schwere und/oder aktive Orbitopathie (42). Wie eine australische Studie bestätigte, ist eine Behandlung des Morbus Basedow mit Radioiod sicher und effektiv (49).

Vor der Therapie müssen die Patientinnen und Patienten genau aufgeklärt werden und sich nach der Behandlung genau an die Anweisungen halten. Aktuelle Metaanalysen konnten eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigen (47). Mögliche

Nebenwirkungen können Mundtrockenheit, eine Schwellung der Speicheldrüsen oder Halsbeschwerden durch eine Strahlenentzündung der Schilddrüse sein (50). Es ist auch wichtig zu wissen, dass es kurz nach der Behandlung zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Hyperthyreose kommen kann.

Als Dosierungsmethode kann entweder die ablativ oder angepasste ausgewählt werden. Die angepasste Variante basiert dem ALARA-Prinzip (=“as low as reasonably achievable“), die Anpassung der Dosis sollte theoretisch einen Vorteil für die Betroffenen bringen. Ein euthyreoter Zustand wird dabei selten erreicht. Bei der angepassten Methode kann auch eine höhere Dosis berechnet und verabreicht werden als bei der ablativen Dosis. Bei hohen ablativen Dosen zeigt sich bei über 80% ein Erfolg. Eine gesteigerte Rate an Hypothyreosen geht damit einher (42). Bei den meisten Patientinnen und Patienten, welche eine ablativ Dosis erhalten, entwickelt sich in den ersten 3 Monaten nach der Therapie eine Hypothyreose. Diese kann vorübergehend sein oder bestehen bleiben. Nachdem eine Hypothyreose wahrscheinlich ist, sollte eine Substitution begonnen werden (42).

Thyreoidektomie: Der operative Eingriff ist eine effektive Art der Behandlung von Morbus Basedow. Sie kann zum Einsatz kommen, wenn Patientinnen oder Patienten eine medikamentöse Therapie mit Thyreostatika vermeiden möchte, diese keinen Erfolg bringt oder bei den Betroffenen schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Wenn Patientinnen oder Patienten eine Radioiodtherapie vermeiden wollen oder diese kontraindiziert ist, ist die Operation eine sehr gute Alternative. Eine Operation kann auch bei Patientinnen und Patienten mit großem Kropf oder einem gleichzeitig vorliegenden primären Hyperparathyreoidismus durchgeführt werden. Die Kosten einer Thyreoidektomie sind im Vergleich zu den anderen Methoden aufgrund der Narkose, Operation und dem damit verbundenen Krankenhaus höher (11). Durch den Eingriff kann es natürlich auch zu Komplikationen wie zum Beispiel Hypoparathyreoidismus, Schädigung des rekurrenten Larynxnervs, Hypokalzämie und Blutungen kommen. Der intraoperative Blutverlust kann durch eine Lösung mit Kaliumiodid, welches präoperativ verabreicht wird, verringert werden. Ebenso kann das Risiko einer Hypokalzämie durch eine Kalziumsubstitution gesenkt werden. Um unkontrollierte Schilddrüsenfunktionsstörungen zu vermeiden, sollten die Patientinnen und Patienten vor dem Eingriff Thyreostatika einnehmen. Besonders wichtig ist die

präoperative Einnahme der Medikamente bei Patientinnen und Patienten mit schweren Hyperthyreosen (40). Eine totale Thyreoidektomie hat ein höheres Risiko für Komplikationen als eine subtotale Thyreoidektomie (3). Wird die Operation von einem erfahrenen Chirurgen oder einer erfahrenen Chirurgin durchgeführt, so ist der Eingriff sehr sicher und effektiv (51).

Vergleicht man die Ergebnisse der totalen und subtotalen Schilddrüsenentfernung sieht man, dass die totale Entfernung wirksamer einen Rückfall in die Hyperthyreose vermeidet als die subtotale (52).

Substitution der Schilddrüsenhormone: Eine Hypothyreose kann nach einer Radioiodtherapie oder nach einer Thyreoidektomie auftreten. Durch eine unbehandelte Hypothyreose kann es zu Asthenie, Gewichtszunahme, Depression und/oder einer Verschlechterung/Neuaufreten einer endokrinen Orbitopathie kommen. Eine frühzeitige Substitution ist angezeigt (42). Um den Substitutionsbedarf von L-Thyroxin abschätzen zu können, sollte man den physiologischen Bedarf der Patientinnen und Patienten kennen. Der Bedarf wird von dem Lebensalter, dem Körpergewicht, Medikamenten, weiteren Erkrankungen und einer Schwangerschaft beeinflusst. Standardmäßig wird L-Thyroxin mit 1,5 µg/kg/Körpergewicht substituiert werden. Bei einer Hypothyreose nach einer Therapie von Morbus Basedow ist eine L-Thyroxin-Substitution ohne Iodid empfohlen. Die Tabletten sollte morgens ungefähr 30-60 Minuten vor der ersten Nahrungsaufnahme mit Wasser eingenommen werden. Der TSH-Wert sollte im Abstand von 4-6 Wochen kontrolliert werden. Der Zielbereich liegt zwischen 1-2 mU/L, ist jedoch sehr altersabhängig. (53).

Alter	L-Thyroxin-Bedarf
Jugendliche	2-3 µg/kg Körpergewicht
Erwachsene	1,5 µg/kg Körpergewicht
Ältere Menschen	1-1,2 µg/kg Körpergewicht
Schwangere	1,8-2 µg/kg Körpergewicht

Tabelle 2: Bedarf von L-Thyroxin

(53)

	Thyreostatika	Radioiodtherapie	Totale Thyreoidektomie
Wirkmechanismus	Hemmen Schilddrüsenhormonsynthese; Propylthiouracil hemmt $T_4 \rightarrow T_3$ - Konversion	Zerstörung von Thyreozyten durch radioaktives Iod	Operative Entfernung der Schilddrüse
Vorteile	-Keine Strahlenbelastung -Kein OP-/Narkoserisiko -In Schwangerschaft/Stillzeit möglich -Konservative Therapie -Geringes Hypothyreose-Risiko	-Definitive Therapie -Hohe Wirksamkeit -Kein OP-/Narkoserisiko -Moderate Kosten	-Definitive Therapie -Höchste Wirksamkeit -Rasche Kontrolle der Hyperthyreose -Keine Strahlenbelastung
Nachteile	-Hohe Rückfallrate -Regelmäßige Kontrollen nötig -Therapietreue erforderlich -Nebenwirkungen möglich, aber selten schwerwiegend	-Langsame Wirkung -Lebenslange Hypothyreose -Strahlenexposition -Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert -Empfängnisverzicht für 6–12 Monate nach der Therapie notwendig	- OP-/Narkoserisiko -Permanente Hypothyreose -Hospitalisierung notwendig -Hohe Kosten -Narbe -Erfordert erfahrene Chirurgen
Wichtige Nebenwirkungen	-Agranulozytose -Hepatotoxizität -Vaskulitis	-Sialadenitis -Strahlenschilddrüsenentzündung	-Blutung -Stimmbandlähmung (Nervverletzung) -Hypopara- thyroidismus -Hypokalzämie -Narkose- komplikationen

Tabelle 3: Die 3 Therapiemöglichkeiten im Vergleich

Therapieentscheidung: Ein Erfolg kann mit jeder der drei Therapiemöglichkeiten erreicht werden. Im Vergleich zu den definitiven Therapien, zeigt die Thyreostatika-Therapie eine höhere Rückfallrate. Ein möglicher Vorteil der thyreostatischen Therapie ist, die Chance auf eine wieder normal funktionierende Schilddrüse, ohne Therapie. Eine Radioiodtherapie und eine Operation sind effektiv, führen aber zu einem hypothyreoten Zustand. Die Patientinnen und Patienten sind also auf eine Substitution der Schilddrüsenhormone angewiesen. Die Nebenwirkungen der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten wurden bereits zuvor beschrieben.

Bei der Wahl der Therapie müssen die Patientinnen und Patienten individuell beraten und aufgeklärt werden, um gemeinsam mit dem behandelnden Ärzteteam den bestmöglichen Weg für den jeweiligen Patienten oder die jeweilige Patientin zu finden (54).

8 Case Report 1

Folgend werden unterschiedliche Fälle und deren therapeutischer Verlauf präsentiert. Morbus Basedow ist eine sehr mannigfaltige Erkrankung und benötigt deshalb eine genau an die Patientinnen und Patienten angepasste Therapie. Anhand der verschiedenen Verläufe soll die Notwendigkeit einer individuellen Therapie zum Ausdruck gebracht werden.

Die Patient*innen haben der Datenerhebung und der Datenverwendung für wissenschaftliche Zwecke im Rahmen der Endokrinologie Register Studie (Ethikkommissions-Nummer: 29-277 ex 16/17) schriftlich zugestimmt.

8.1 Case Report 1

Anamnese:

Die junge Patientin wurde an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie vorstellig. Die Patientin berichtet von innerer Unruhe, Herzrasen und einem Gewichtsverlust von ungefähr 4 kg. Die Symptome würden seit rund 6 Wochen von der Patientin bemerkt werden. Keine Vorerkrankungen, keine Dauermedikation, negative Familienanamnese.

Symptome:

- Gewichtsverlust: 3-4 kg
- Hyperhidrosis
- Tachykardie
- Agitiertheit

Diagnostik:

-Labor mit folgenden Werten abgenommen:

LABORPARAMETER	EINHEIT	MESSWERT
TSH BASAL	µU/mL	0,01 (-)

FREIES THYROXIN (FT₄)	pmol/mL	45,4 (++)
FREIES TRIIODTHYRONIN (FT₃)	pmol/mL	26,3 (++)
THYREOPEROXIDASE-ANTIKÖRPER (TPO-AK)	U/mL	25
TSH-REZEPTOR-ANTIKÖRPER (TRAK)	U/L	45,5 (+)
THYREOGLOBULIN-ANTIKÖRPER (TG-AK)	U/mL	<20

Tabelle 4: Ausgangslaborwerte Case Report 1

Ansonsten zeigt das Labor keine Auffälligkeiten.

-Schilddrüsenultraschall: orthotrope Lage, beidseits deutliche Echoinhomogenität mit echoarmen Arealen, Hypervaskularisation in beiden Lappen

-Schilddrüsen-Szintigraphie: homogen speichernde Schilddrüse mit deutlich erhöhter Technetium-Aufnahme. Gesamt-Uptake: 8,18%.

Durch die Untersuchungen konnte die Diagnose „manifeste Hyperthyreose bei Immunthyreopathie Typ Basedow“ gestellt werden.

Procedere:

Eine thyreostatische Therapie wird eingeleitet: Thiamazol 20 mg 1x1 Tablette, Inderal 10 mg 3x1 Tablette

Kontrolltermin wurde vereinbart.

Verlauf:

Datum	Aktuelle Medikation	TSH (pU/mL)	fT ₃ (pmol/mL)	fT ₄ (pmol/mL)	Procedere
Nach 2 Wochen	Thiamazol 20 mg 1x tgl. Inderal 10mg 3x tgl.	0,00	11,0	22,3	Reduktion von Thiamazol auf ½ Tabletten täglich und Inderal auf 1-0-1, Kontrolle in 4 Wochen

Datum	Aktuelle Medikation	TSH (pU/mL)	fT ₃ (pmol/mL)	fT ₄ (pmol/mL)	Procedere
Nach gesamt 6 Wochen	Thiamazol 20 mg täglich ½ Tablette, Inderal 10mg 2x tgl.	0,00	5,1	12,7	Reduktion von Thiamazol auf ½ Tabletten 3x pro Woche, Inderal absetzen, Kontrolle in 4 Wochen
Nach gesamt 10 Wochen	Thiamazol 20 mg ½ Tablette 3x pro Woche	0,00	5,5	18,2	Thiamazol weiter ½ Tabletten 3x pro Woche, Kontrolle in 4 Wochen
Nach gesamt 14 Wochen	Thiamazol 20 mg ½ Tablette 3x pro Woche	0,00	4,9	13,4	Reduktion: Thiamazol auf ¼ Tabletten 3x pro Woche, Kontrolle in 4 Wochen
Nach gesamt 18 Wochen	Thiamazol 20 mg 1/4 Tablette 3x pro Woche	0,17	4,1	15,8	Thiamazol absetzen, Kontrolle in 4 Wochen
Nach gesamt 22 Wochen	Keine	0,21	4,1	14,4	Regelmäßige Kontrollen bei der Hausärztin/dem Hausarzt

Tabelle 5: Verlauf-Case Report 1

Die Patientin zeigte unter der initialen Therapie mit Thiamazol rasch ein gutes Ansprechen mit rückläufigen Schilddrüsenhormonen und deutlicher Besserung der Symptome, weshalb Inderal nach kurzer Zeit abgesetzt werden konnte. Im weiteren Verlauf besserte sich der Zustand kontinuierlich. Gelegentlich berichtete die Patientin über leichte Müdigkeit, welche sich aber schlussendlich legte. Die Laborwerte zeigten im Verlauf zuerst eine latente Hyperthyreose, die sich unter schrittweiser Dosisreduktion immer weiter stabilisierte. Nach dem Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage konnte die medikamentöse Therapie abgesetzt werden. Auch nach dem Absetzen der Medikation blieb die Patientin symptomfrei, laborchemisch zeigte sich ein stabiler euthyreoter Zustand. Die TSH-Rezeptor-Antikörper lagen im Normbereich. Ein Rezidiv trat nicht auf. Weitere Verlaufskontrollen sind im hausärztlichen Bereich vorgesehen.

Zusammenfassung:

Dieser Fall zeigt einen lehrbuchartigen Verlauf. Die Patientin konnte durch die schnelle und genaue Diagnostik adäquat und rasch therapiert werden. Durch die

stetige Kontrolle konnte der Verlauf gut beobachtet werden und dementsprechend die Therapie angepasst werden. Die Patientin wurde aufgrund der Symptomatik mit Inderal und Thiamazol therapiert. 18 Wochen nach Therapiebeginn konnte ein euthyreoter Zustand erreicht werden. Durch das gute Ansprechen auf die Therapie wurde die Patientin schnell beschwerdefrei. Erfreulicherweise kam zu keinen Nebenwirkungen. Schlussendlich konnten beide Medikamente abgesetzt werden und es kam bis jetzt zu keinem Rezidiv.

8.2 Case Report 2

Anamnese:

Bei der jungen Patientin wurde auf der Notaufnahme eine manifeste Hyperthyreose festgestellt, es wurde eine Therapie mit Thiamazol 20 mg 2x täglich bei Verdacht auf Morbus Basedow eingeleitet. Zwei Tage später wird die Patientin an der Abteilung vorstellig, um eine genaue Diagnostik durchzuführen. Die Patientin berichtet von vermehrtem Schwitzen, Palpitationen und Hitzegefühl seit ungefähr 6 Wochen. Eine Gewichtsveränderung wäre der Patientin nicht aufgefallen. Keine Vorerkrankungen, keine Dauermedikation, negative Familienanamnese.

Symptome:

- Hyperhidrosis
- Tachykardie
- Hitzegefühl

Diagnostik:

-Labor mit folgenden Werten abgenommen:

LABORPARAMETER	EINHEIT	MESSWERT
TSH BASAL	µU/mL	0,00 (-)
FREIES THYROXIN (FT ₄)	pmol/mL	40,9 (++)
FREIES TRIIODTHYRONIN (FT ₃)	pmol/mL	19,1 (++)
THYREOPEROXIDASE-ANTIKÖRPER (TPO-AK)	U/mL	67 (+)
TSH-REZEPTOR-ANTIKÖRPER (TRAK)	U/L	304,4 (+)
THYREOGLOBULIN-ANTIKÖRPER (TG-AK)	U/mL	<20

Tabelle 6: Ausgangslaborwerte Case Report 2

Das Labor der Patientin zeigte eine manifeste Hyperthyreose. Weiteres konnte ein Vitamin-D-Mangel festgestellt werden. Das restliche Labor zeigt sich unauffällig.

-Schilddrüsenultraschall: Orthotrop gelegenes Organ, echoarm, inhomogen, erhöhte Vaskularisation vereinbar mit Immunthyreopathie Typ Morbus Basedow, keine Knoten, keine Zysten.

Anhand der Anamnese und der durchgeführten Diagnostik konnte eine Immunthyreopathie Typ Morbus Basedow mit einer derzeit manifesten Hyperthyreose festgestellt werden.

Procedere:

Die bereits eingeleitete Therapie mit Thiamazol 20 mg 2x1 täglich soll von der Patientin weiterhin eingenommen werden. Als symptomatische Therapie wird der Patientin Inderal 10 mg bis zu 3x täglich verordnet. Dieses soll die Patientin bei Palpitationen einnehmen. Zusätzlich wird der Vitamin-D-Mangel mittels Oleovit D3 behandelt.

Ein Kontrolltermin wird vereinbart.

Verlauf:

Datum	Thiamazol	Inderal	Procedere
Nach 3 Wochen	Thiamazol 20 mg 2x tgl.	Inderal 10mg bis zu 3x tgl.	Reduktion von Thiamazol und Inderal bei Bedarf, Kontrolle in 4 Wochen
1. Monat	20 mg 2x täglich	Bei Bedarf	Guter AZ, leichte Gewichtsabnahme
2. Monat	20 mg 1-0-0 im Wechsel mit 1,5-0-0	10 mg 3x täglich (fix)	Palpitationen, manifeste Hyperthyreose
3. Monat	20 mg 0,5-0-0 täglich	Abgesetzt	Euthyreose, symptomfrei
4. Monat	20 mg 3/4-0-0 im Wechsel mit 1/2-0-0	-	T ₃ -Hyperthyreose, weiterhin
5. Monat	20 mg 1-0-0 im Wechsel mit 1/2-0-0	-	T ₃ -Hyperthyreose, keine
6.-8. Monat	20 mg 1-0-0 täglich	-	Werte schwankend, keine

9.–25. Monat	20 mg 1–2 Tabletten täglich	-	Schwankende Werte, kurzzeitig
26. Monat	Fortsetzung Thiamazol-Therapie	-	Radioiodtherapie wird geplant
32. Monat	Thiamazol abgesetzt	-	Radioiodtherapie durchgeführt
33. Monat	20 mg 1-0-0	10 mg 3× täglich	Rezidiv nach Radioiodtherapie, starke Symptome
35.–36. Monat	20 mg 1-0-0 täglich	Abgesetzt	Keine Besserung im Labor, Therapieoptionen diskutiert
37.–41. Monat	20 mg 0,5–1 Tablette täglich	-	Fortsetzung Thiamazol, unzureichende Kontrolle
42. Monat	20 mg 0,5-0-0	-	Entscheidung für Operation
44. Monat	keine	-	Postoperativ:Euthyrox 75 µg 1-0-0
46. Monat	keine	-	Euthyrox 100 µg 1-0-0, stabile Euthyreose

Tabelle 7: Verlauf-Case Report 2

Nach Beginn der Therapie zeigte die Patientin ein gutes Allgemeinbefinden, berichtete lediglich über eine leichte Gewichtsabnahme. Unter der initialen Behandlung mit Thiamazol besserten sich die Laborwerte zunächst, sodass die Dosis reduziert werden konnte. Im weiteren Verlauf kam es jedoch wiederholt zu Schwankungen in der Schilddrüsenfunktion mit laborchemisch nachgewiesener latenter oder manifester Hyperthyreose. Begleitend traten gelegentlich Palpitationen auf, die zeitweise mit Inderal behandelt wurden. Die Thiamazol-Dosierung wurde in dieser Phase mehrfach angepasst, schwankte zwischen einer halben und zwei Tabletten täglich, je nach Laborverlauf.

Die medikamentöse Einstellung der Patientin gestaltete sich schwierig, trotz regelmäßiger Anpassungen und Kontrollen. Über eineinhalb Jahre hinweg zeigte sich ein wechselhafter Verlauf mit immer wieder auffälligen TRAK-Werten und instabilen Schilddrüsenhormonspiegeln. Ein langfristig anhaltender euthyreoter Zustand ließ sich vorerst nicht erreichen.

Nach über zwei Jahren Therapie mit Thiamazol wurde eine Radioiodtherapie durchgeführt. Kurz nach der Behandlung entwickelte die Patientin aber erneut eine manifeste Hyperthyreose mit Symptomen wie Herzrasen, Nervosität und Zittern. Es erfolgte eine erneute Therapieeinleitung mit Thiamazol und Inderal, wobei sich die Symptome rasch besserten, die Laborwerte jedoch weiterhin pathologisch blieben. Eine zweite Radioiodtherapie oder eine Operation wurden mit der Patientin besprochen.

Nach insgesamt 3,5 Jahren Therapie entschloss sich die Patientin schließlich zur operativen Therapie. Die totale Thyreoidektomie konnte komplikationslos durchgeführt werden. In der Folge kam es jedoch zu einer ausgeprägten Hypothyreose mit starker Müdigkeit und Muskelkrämpfen, sodass eine Substitution mit Euthyrox begonnen wurde. Diese wurde schrittweise gesteigert. Sechs Wochen nach der Operation zeigte sich eine stabile Euthyreose unter Euthyrox 100 µg täglich. Eine sonographische Kontrolle ergab geringe Schilddrüsenreste beidseits. Die Patientin ist derzeit beschwerdefrei, regelmäßige Kontrollen im niedergelassenen Bereich sind empfohlen.

Zusammenfassung:

Auch wie bei Case Report 1, handelt es sich um eine junge Patientin ohne Vorerkrankungen. Die Diagnostik wurde ebenso genau und schnell durchgeführt und eine Therapie adäquat begonnen. Trotz der monatlichen Kontrollen und Dosisanpassungen, musste die medikamentöse Therapie zuerst durch eine Radioiodtherapie und schlussendlich durch eine operative Therapie ersetzt werden. Eine lebenslange Substitution der Schilddrüsenhormone durch Euthyrox ist notwendig.

Der Unterschied zu Fall 1 und die Besonderheit an diesem Fall ist, dass die Krankheit der Patientin trotz guter Voraussetzungen schwer zu therapieren war und man auf weitere, definitive Therapiemaßnahmen zurückgreifen musste. Durch den Fall soll veranschaulicht werden, wie langwierig und kompliziert sich eine therapeutische Einstellung von Morbus Basedow gestalten kann. Eine individuelle und intensive Betreuung der unterschiedlichen Patientinnen und Patienten ist unabdingbar.

8.3 Case Report 3

Anamnese:

Die Patientin, Mitte 30, kommt mit Beschwerden an die Abteilung. Sie bemerke seit einigen Wochen eine starke Müdigkeit, Zittern, eine Gewichtsabnahme und starkes Schwitzen. Herzrasen hätte sie nicht. Die Patientin gibt an Raucherin zu sein (5-19 Zigaretten am Tag).

Keine Vorerkrankungen, keine Dauermedikation, negative Familienanamnese.

Symptome:

- Hyperhidrosis
- Müdigkeit
- Tremor
- Gewichtsverlust

Diagnostik:

-Labor mit folgenden Werten abgenommen:

LABORPARAMETER	EINHEIT	MESSWERT
TSH BASAL	µU/mL	0,00 (-)
FREIES THYROXIN (FT ₄)	pmol/mL	52,1 (++)
FREIES TRIIODTHYRONIN (FT ₃)	pmol/mL	30,4 (++)
THYREOPEROXIDASE-ANTIKÖRPER (TPO-AK)	U/mL	53
TSH-REZEPTOR-ANTIKÖRPER (TRAK)	U/L	241,7
THYREOGLOBULIN-ANTIKÖRPER (TG-AK)	U/mL	<20

Tabelle 8: Ausgangslaborwerte Case Report 3

Im Labor der Patientin konnte eine manifeste Hyperthyreose festgestellt werden. Das restliche Labor zeigt sich unauffällig. Neutrophile Granulozyten: 66%, absolut: $4,1 \cdot 10^9/L$

-Schilddrüsenultraschall: Orthotrop gelegene Schilddrüse, inhomogenes Parenchym, reduzierte Echogenität, erhöhte Vaskularisation. Vereinbar mit Immunthyreopathie Typ Morbus Basedow.

Anhand der Anamnese und der durchgeführten Diagnostik (erhöhte TSH-R-AK, typisches sonographisches Bild), konnte eine Immunthyreopathie Typ Morbus Basedow mit einer derzeit massiv manifesten Hyperthyreose festgestellt werden.

Procedere:

Einleiten einer Therapie mit Thiamazol 20 mg 2-0-0 für 2 Wochen. Nach den zwei Wochen soll das Medikament reduziert werden auf Thiamazol 20 mg 1-0-0. Der Patientin wird empfohlen, den Nikotinkonsum zu reduzieren bzw. zu unterlassen. Ein Kontrolltermin wurde vereinbart.

Verlauf:

Datum	Aktuelle Medikation	TSH (pU/mL)	fT ₃ (pmol/mL)	fT ₄ (pmol/mL)	Procedere
Nach 4 Wochen	Thiamazol 20 mg 1x tgl.	0,00	5,9	8,6	Sofortiges pausieren/absetzen von Thiamazol, Kontrolle in 2 Wochen
Nach 6 Wochen	KEINE	0,00	13,6	27,0	Prothiucil 20mg 2-2-2 wird eingeleitet, Nikotin- und Jodkarenz, Kontrolle in 2 Wochen
Nach 2 Monaten	Prothiucil 20 mg 2-2-2	0,00	5,9	11,6	Prothiucil 20mg auf 1-1-1 reduziert, Kontrolle in 4 Wochen
Nach 3 Monaten	Prothiucil 20 mg 1-1-1	0,00	9,0	19,3	Prothiucil 20mg auf 2-2-2 gesteigert, Kontrolle in 4 Wochen
Nach 5 Monaten	Prothiucil 20 mg 3-3-3	7,55	3,4	6,1	Prothiucil 20mg auf 1-1-1 reduziert, Kontrolle in 4 Wochen
Nach 10 Monaten	Prothiucil 20 mg ½-0-0	0,24	5,0	13,7	Therapie für die nächsten 4 Wochen auf ½ Tablette 4 mal die Woche reduzieren, darauffolgend soll die Medikation von der Patientin abgesetzt werden. Kontrolle in 8 Wochen

Datum	Aktuelle Medikation	TSH (pU/mL)	fT ₃ (pmol/mL)	fT ₄ (pmol/mL)	Procedere
Nach 12 Monaten	keine	0,30	5,2	13,7	Regelmäßige Kontrollen bei der Hausärztin/dem Hausarzt

Tabelle 9: Verlauf-Case Report 3

Zu Beginn sprach die Patientin gut auf die medikamentöse Behandlung an, entwickelte jedoch bereits nach wenigen Wochen eine ausgeprägte Neutropenie. Die Zahl der absoluten neutrophilen Granulozyten sank dabei auf $1,0 \times 10^9/L$ der relative Anteil auf 35%. Das initial eingesetzte Medikament Thiamazol musste umgehend abgesetzt werden. Darauf folgend kam es zu einem Wiederauftreten der typischen Symptome wie Zittern, Schwitzen und Müdigkeit. Eine Umstellung auf ein alternatives Medikament, Prothiucil, erfolgte. Dieses wurde von der Patientin gut vertragen.

Im weiteren Verlauf schwankte die Schilddrüsenfunktion mehrfach zwischen Über- und Unterfunktion, was wiederholte Adaptionen der thyreostatischen Therapie erforderte. Die Patientin blieb dabei überwiegend beschwerdefrei, das Blutbild war stabil. Die Frau entwickelte keine weitere Neutropenie. Parallel zu der medikamentösen Therapie wurde ihr zu einer konsequenten Iod- und Nikotinkarenz geraten. Ihren Nikotinkonsum konnte die Patientin langsam, aber stetig reduzieren.

Ab dem sechsten Monat stellte sich eine stabile Euthyreose ein, dies über mehrere Monate. Die TSH-Rezeptor-Antikörper zeigten sich aber weiterhin erhöht. Nach schrittweiser Reduktion der Medikation konnte diese nach 11 Monaten abgesetzt werden. Bei der Abschlusskontrolle nach zwölf Monaten war die Patientin weiterhin beschwerdefrei und laborchemisch euthyreot. Weitere Laborkontrollen werden der Patientin empfohlen. Bei Wiederauftreten der Beschwerden ist eine baldige Wiedervorstellung empfohlen.

Zusammenfassung:

Auch bei diesem Fall handelt es sich, wie im Fall 1 und 2, um eine junge Patientin ohne Vorerkrankungen. Diese Patientin konsumiert jedoch Nikotin. Dieser Konsum kann sich negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken. Wie auch bei den anderen zwei Patienten wurde nach der Diagnostik eine Therapie mit Thiamazol 20 mg

eingeleitet. Im Falle dieser Patientin kam es jedoch schnell zu einer schweren Nebenwirkung, der Neutropenie. Die Therapie mit Thiamazol musste sofort abgesetzt werden. Nach wenigen Wochen wurde die Therapie auf Prothiucil umgestellt. Diese medikamentöse Therapie verlief daraufhin unauffällig und führte schnell zu einem Therapieerfolg.

Die Neutropenie ist eine zwar seltene aber gefährliche Nebenwirkung bei thyreostatischer Therapie. Die Patientinnen und Patienten werden deshalb vor Therapiestart genau über mögliche Nebenwirkungen und deren Anzeichen aufgeklärt. Durch die kontinuierlichen Kontrollen wurde die Neutropenie bei der Patientin schnell erkannt und durch das Absetzen der Medikamente, konnte sich diese auch rasch wieder zurückbilden. Das Blutbild der Patientin wurde nach dem Auftreten der Neutropenie weiterhin engmaschig kontrolliert und es kam nach einer Medikamentenumstellung zu keinen weiteren Komplikationen.

8.4 Case Report 4

Anamnese:

Erstvorstellung in der Schilddrüsenambulanz eines Patienten mit vorbekanntem Morbus Basedow. Die Diagnose wurde 2006 gestellt. Von 2006 bis November 2018 war der Patient unter Therapie mit Thiamazol. Bei dem Patienten wurde jetzt (Juni 2019) ein Vorhofflattern festgestellt. Eine elektrophysiologische Untersuchung mit Ablation wurde durchgeführt. Im Rahmen der Vorhofflatter-Abklärung wurde ein Labor abgenommen. Ebenda konnte eine wieder aufgetretene Hyperthyreose festgestellt werden. Eine Therapie mit Thiamazol 20 mg 1-0-0 wurde eingeleitet. Der Patient gibt Beschwerden wie Zittern und eine Erhöhung der Ruhfrequenz von normal 40-45 Schläge pro Minute auf aktuell 65-70 Schläge pro Minute an. Die Leistungsfähigkeit sei nicht eingeschränkt.

Vorerkrankungen: Morbus Basedow (seit 2006), Intermittierendes Vorhofflattern (2019), Dauermedikation: Eliquis 5 mg 1-0-1, Thiamazol 20mg 1-0-0 (seit festgestellter Hyperthyreose 6/2019)

Symptome:

- Zittern
- Ruhfrequenzerhöhung
- Intermittierendes Vorhofflattern

Diagnostik:

-Labor mit folgenden Werten abgenommen:

LABORPARAMETER	EINHEIT	MESSWERT
TSH BASAL	µU/mL	0,00 (-)
FREIES THYROXIN (FT ₄)	pmol/mL	20,3
FREIES TRIIODTHYRONIN (FT ₃)	pmol/mL	9,2 (+)

Tabelle 10: Ausgangslaborwerte Case Report 4

Im aktuellen Labor zeigte sich, nach Absetzen der thyreostatischen Therapie knapp 6 Monate zuvor, erneut eine manifeste Hyperthyreose. Ansonsten zeigten sich erhöhte Leberwerte, die restlichen Werte lagen im Normbereich.

-Schilddrüsenultraschall: Orthotrop gelegene Schilddrüse, etwas inhomogenes echoarmes Parenchym wie bei Immunthyreopathie, deutlich gesteigerte Durchblutung, links das Parenchym knotig transformiert.

Procedere:

Reduktion auf Thiamazol 20 mg ½-0-0 im täglichen Wechsel mit 1-0-0. Eine definitive Therapie, eine totale Thyreoidektomie, wurde mit dem Patienten besprochen, vorerst aber medikamentöse Therapie. Kontrolltermin in 4 Wochen wird vereinbart.

Verlauf:

Datum	Aktuelle Medikation	TSH (pU/mL)	fT ₃ (pmol/mL)	fT ₄ (pmol/mL)	Procedere
Nach 4 Wochen	Thiamazol 20 mg 1-0-0 / ½-0-0 Eliquis 5 mg 1-0-1	0,00	6,1	16,9	Reduktion von Thiamazol 20 mg auf ½-0-0 jeden Tag! Kontrolle in 4 Wochen
Nach 8 Wochen	Thiamazol 20 mg ½-0-0 Eliquis 5 mg 1-0-1	0,00	6,4	13,2	Thiamazol 20 mg 5x/Woche ½-0-0; 2x/Woche 1-0-0, Kontrolle in 4 Wochen
Nach 4 Monaten	Thiamazol 20 mg 5x/Woche ½-0-0; 2x/Woche 1-0-0 Eliquis 5 mg 1-0-1	0,00	6,4	13,2	Thiamazol 20 mg ½-0-0, Kontrolle in 4 Wochen im niedergelassenen Bereich
Nach 11 Monaten	Euthyrox 100 µg 1-0-0 Eliquis 5 mg 1-0-1	6,13	3,5	17,2	Steigerung von Euthyrox auf 112 µg 1-0-0, Kontrolle in 2-3 Monaten im niedergelassenen Bereich

Tabelle 11: Verlauf-Case Report 4

Schon 4 Wochen nach Therapiebeginn zeigte der Patient bereits eine deutliche Besserung seiner Beschwerden und konnte sein körperliches Training als Leistungssportler wieder aufnehmen. Laborchemisch zeigte sich unter laufender Therapie eine periphere Euthyreose bei supprimiertem TSH, begleitet von deutlich

verbesserten Leberwerten. Gleichzeitig bestand das intermittierende Vorhofflattern. Eine definitive Therapie wurde in Aussicht gestellt und für den Herbst 2019 geplant.

Im weiteren Verlauf blieb der Patient klinisch weitgehend stabil und bis auf das gelegentlich auftretende Vorhofflattern beschwerdefrei. Die Schilddrüsenwerte entwickelten sich in Richtung Euthyreose mit leicht ansteigendem TSH, sodass eine weitere Reduktion der Therapie möglich war. Ein Termin zur definitiven operativen Behandlung wurde schlussendlich für Februar 2020 vereinbart.

Die im Februar 2020 durchgeführte totale Thyreoidektomie verlief ohne Komplikationen. Bei der Abschlusskontrolle wenige Wochen nach der Operation war der Patient weiterhin subjektiv beschwerdefrei. Das zuvor bestehende Vorhofflattern hat sich in seiner Häufigkeit deutlich reduziert. Unter laufender Substitution mit Euthyrox zeigte sich laborchemisch eine latente Hypothyreose, weshalb eine Dosisanpassung erfolgte. Weitere Kontrolle der Schilddrüsenwerte, die nächste in ungefähr 2-3 Monaten, soll im niedergelassenen Bereich erfolgen.

Zusammenfassung:

Die Besonderheit bei dem Patient von Case Report 4 ist, dass ein halbes Jahr nach Absetzen der thyreostatischen Therapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Zusätzlich entwickelte der Patient im Rahmen des Rezidivs ein intermittierendes Vorhofflattern unter der Hyperthyreose. Wie schon im theoretischen Teil erwähnt, leiden rund 10-20% der Patientinnen und Patienten unter Vorhofflimmern. Männer über 60 Jahren sind häufiger betroffen (27). Die medikamentöse Therapie, welche zuvor bei dem Patienten eine Einstellung bewirkte, musste im Falle des Rezidivs durch eine definitive Therapie ersetzt werden. Aufgrund der belastenden Symptomatik ist eine effiziente und definitive Therapie unerlässlich. Durch die totale Thyreoidektomie konnte ein deutlich selteneres Auftreten von Vorhofflattern beobachtet werden. Weiteres wurden jegliche andere Symptome dadurch behoben. Die Lebensqualität des jungen und sehr sportlichen Patienten konnte durch die Operation deutlich verbessert werden. Eine lebenslange Substitution der Schilddrüsenhormone durch Levothyroxin ist notwendig.

9 Diskussion

Die Arbeit befasst sich mit der Autoimmunerkrankung Morbus Basedow. Von der Pathophysiologie, über die Symptome und die Diagnostik bis hin zu den unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten und den möglichen Nebenwirkungen.

Insbesondere sollen durch die Arbeit die Herausforderungen, die sich bei der individualisierten Behandlung von Patientinnen und Patienten ergeben kann, dargestellt werden. Anhand von vier ausgewählten Fallberichten aus der Praxis kann veranschaulicht werden, dass sowohl der Krankheitsverlauf als auch die Therapieansprache stark variieren können. Die Komplexität und die Notwendigkeit eines patientenzentrierten Behandlungsansatzes werden dadurch verdeutlicht.

Die Fallberichte bieten praxisnahe Einblicke in typische und atypische Verläufe, illustrieren aber auch die Grenzen standardisierter Therapie.

Der erste Fall soll einen komplikationsfreien Verlauf zeigen. Die junge Patientin konnte direkt nach der Diagnostik die medikamentöse Therapie beginnen, es kam zu keinen Nebenwirkungen. Innerhalb eines Jahres konnte eine euthyreotische Stoffwechsellage erreicht werden. Bei der Patientin im ersten Case report entwickelte sich im weiteren Verlauf auch kein Rezidiv. Vergleicht man die diese Patientin mit der ebenso jungen und weiblichen Patientin aus dem 2. Fall gestaltet sich der Verlauf und die medikamentöse Einstellung des 2. Falls deutlich komplizierter. Die Schilddrüsenparameter regulierten sich nicht ausreichend auf die thyreostatische Therapie, weshalb eine Therapie mit Radioiod durchgeführt werden musste. Nachdem auch diese ohne Erfolg war, musste schlussendlich eine definitive Therapie mit einer totalen Thyreoidektomie durchgeführt werden. Erst nach insgesamt knapp 4 Jahren konnte bei der Patientin aus Case report 2 ein zufriedenstellender Zustand erreicht werden. Bei der Patientin aus dem Case report 3, trat kurz nach Therapiebeginn mit Thiamazol eine schwere Komplikation, die Neutropenie, auf. Ein sofortiges Absetzen der Therapie war notwendig und eine neue thyreostatische Therapie konnte nach Besserung des Zustandes eingeleitet werden. Bei der Patientin aus dem 3. Fall konnte nach ungefähr einem Jahr ein euthyreotischer Zustand erreicht werden. Case report 4 zeigt einen Patienten, welcher 6 Monate nach Absetzen seiner zuvor jahrelangen thyreostatischen

Therapie ein Rezidiv mit zusätzlichem Vorhofflattern entwickelte. Im Falle des Patienten wurde schlussendlich eine totale Thyreoidektomie durchgeführt und ein zufriedenstellender Zustand konnte erreicht werden.

Solche Verläufe zeigen, dass Therapieentscheidungen regelmäßig überprüft und individuell angepasst werden müssen. Eine Herausforderung besteht darin, die richtige Balance zwischen evidenzbasierter Medizin und individueller Patientenführung zu finden. Nebenwirkungen, Therapietreue und persönliche Präferenzen der Patientinnen und Patienten spielen dabei eine wichtige Rolle.

Neben den aktuell etablierten Therapiemöglichkeiten, der medikamentösen Therapie, der Radioiodtherapie und der Thyreoidektomie, rücken zunehmend neue Behandlungsansätze in den Fokus der Forschung. Künftig könnten genetische und immunologische Marker genutzt werden, um vor Therapiebeginn eine Prognose über die individuelle Ansprechbarkeit zu erstellen. Dies könnte helfen, Rückfälle zu vermeiden beziehungsweise die Wahrscheinlichkeit für Rezidive zu senken und Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.

Weiteres gibt es auch Forschungen in Richtung immunmodulatorischer Therapie. Ein möglicher Einsatz von Biologika, etwa monoklonalen Antikörpern gegen TSH-Rezeptor-Antikörper, kann einen vielversprechenden Ansatz darstellen, um direkt in die Pathophysiologie der Erkrankung einzugreifen. Es konnten durch Studien schon positive Ergebnisse verzeichnet werden (40)(3).

Die medikamentösen Therapieoptionen könnten also in Zukunft noch individueller und gezielter für die betroffenen Patientinnen und Patienten werden.

10 Literaturverzeichnis

1. Wémeau J louis, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol.* Dezember 2018;79(6):599–607.
2. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung: 2020: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2020. 1002 S.
3. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. Longo DL, Herausgeber. *N Engl J Med.* 20. Oktober 2016;375(16):1552–65.
4. Arastéh K. Innere Medizin. 3., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. 1516 S. (Duale Reihe).
5. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. 1 S.
6. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer: Anatomie des Menschen ; Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19. Aufl. s.l.: Walter de Gruyter GmbH Co.KG; 2012. 210308 S. (De Gruyter Studium).
7. Horn F, Herausgeber. Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium. 6., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015. 704 S. (Thieme ElectronicBook Library).
8. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H. Physiologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. 1 S. (Thieme Electronic Book library).
9. Rasso J, Herausgeber. Biochemie. 2., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008. 836 S. (Duale Reihe).
10. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klink R, Brenner B, Gay R, u. a., Herausgeber. Physiologie. 8., unveränderte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 1024 S. (Thieme Electronic Book Library).
11. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167–86.
12. Göring HD. Dr. med. Carl Adolph von Basedow – berühmter Arzt und Spross einer angesehenen Familie. *Aktuelle Dermatol.* 5. Juni 2014;40(06):244–50.
13. Göring HD. *Deutsches Ärzteblatt* 15. Dtsch Ärztebl Int. 4. März 2014;637–8.

14. Feliciano DV, DuBose JJ. Robert James Graves (1796-1853), The Irish School of Medicine, and Graves' Disease. *Am Surg*. Dezember 2023;89(12):6282–3.
15. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, u. a. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Januar 2020;34(1):101387.
16. Brix TH, Hegedüs L. Twins as a tool for evaluating the influence of genetic susceptibility in thyroid autoimmunity. *Ann Endocrinol*. April 2011;72(2):103–7.
17. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: From epidemiology to etiology. *J Autoimmun*. Februar 2008;30(1–2):58–62.
18. Brooks WH. X Chromosome Inactivation and Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. August 2010;39(1):20–9.
19. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *J Autoimmun*. Mai 2009;32(3–4):231–9.
20. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. April 2015;3(4):286–95.
21. Brix TH, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. April 2012;76(4):457–64.
22. Heufelder E, Hofbauer C, Hörmann R. *Deutsches Ärzteblatt* 42. *Dtsch Ärztebl Int*. 4. September 1996;7310.
23. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, u. a. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Januar 2020;34(1):101388.
24. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 26. Oktober 2000;343(17):1236–48.
25. Theiler-Schwetz V, Trummer C, Pilz S. Hyperthyreose – Fokus Immunthyreopathie Basedow. *J Für Klin Endocrinol Stoffwechs*. September 2020;13(3):96–105.
26. Brent GA. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 12. Juni 2008;358(24):2594–605.
27. Mattesi G, Di Michele S, Mele D, Rigato I, Bariani R, Fiorencis A, u. a. Thyroid dysfunction on the heart: clinical effects, prognostic impact and management strategies. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. 24. März 2022;92(4).
28. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The

- 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):149–63.
29. Toft AD. GENERAL CARDIOLOGY: Thyroid disease and the heart. *Heart.* 1. Oktober 2000;84(4):455–60.
30. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1. April 2023;11(4):282–98.
31. Ehlers M, Schott M, Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Front Biosci.* 2019;24(1):35–47.
32. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev.* April 2014;13(4–5):398–402.
33. Song Y, Wang X, Ma W, Yang Y, Yan S, Sun J, u. a. Graves' disease as a driver of depression: a mechanistic insight. *Front Endocrinol.* 20. April 2023;14:1162445.
34. Idrose AM. Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Med Surg.* Juli 2015;2(3):147–57.
35. Illouz F, Luton D, Polak M, Besançon A, Bournaud C. Graves' disease and pregnancy. *Consens Fr Soc Endocrinol Graves' Dis.* 1. Dezember 2018;79(6):636–46.
36. Chaker L, Cooper DS, Walsh JP, Peeters RP. Hyperthyroidism. *The Lancet.* Februar 2024;403(10428):768–80.
37. Cooper DS. Hyperthyroidism. *The Lancet.* August 2003;362(9382):459–68.
38. Jansen HI, Heuveling Van Beek C, Bisschop PH, Heijboer AC, Bruinstroop E, Boelen A. The need for the GREAT+ score to predict relapse in Graves' disease: a questionnaire among patients and internal medicine specialists. *J Endocrinol Invest.* 25. März 2024;47(10):2499–505.
39. Lüllmann H, Hein L, Mohr K, Kuschinsky G. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker; 130 Tabellen.* 17., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. 666 S.
40. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Dezember 2020;105(12):3704–20.
41. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical

Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Juni 2022;51(2):287–304.

42. Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, u. a. Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol.* Dezember 2018;79(6):618–35.

43. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, u. a. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. August 2012;97(8):2543–65.

44. Petca A, Dimcea DAM, Dumitraşcu MC, Şandru F, Mehedinţu C, Petca RC. Management of Hyperthyroidism during Pregnancy: A Systematic Literature Review. *J Clin Med.* 24. Februar 2023;12(5):1811.

45. Hackmon R, Blichowski M, Koren G. Motherisk Rounds. *J Obstet Gynaecol Can.* November 2012;34(11):1077–86.

46. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1. November 2013;1(3):238–49.

47. Campenni A, Avram AM, Verburg FA, Iakovou I, Hänscheid H, De Keizer B, u. a. The EANM guideline on radioiodine therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* September 2023;50(11):3324–48.

48. Lane LC, Wood CL, Cheetham T. Graves' disease: moving forwards. *Arch Dis Child.* April 2023;108(4):276–81.

49. Fanning E, Inder WJ, Mackenzie E. Radioiodine treatment for graves' disease: a 10-year Australian cohort study. *BMC Endocr Disord.* Dezember 2018;18(1):94.

50. Sharma M, Aronow WS, Patel L, Gandhi K, Desai H. Hyperthyroidism. *Med Sci Monit.* 2011;17(4):RA85–91.

51. Cipolla C, Graceffa G, Calamia S, Fiorentino E, Pantuso G, Vieni S, u. a. The value of total thyroidectomy as the definitive treatment for Graves' disease: A single centre experience of 594 cases. *J Clin Transl Endocrinol.* Juni 2019;16:100183.

52. Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 25. November 2015 [zitiert 16. November 2023]; Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010576.pub2>

53. Schäffler A. Deutsches Ärzteblatt 47. Dtsch Ärztebl Int. 4. Oktober 2010;827–34.
54. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, u. a. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. September 2013;98(9):3671–7.