

### Passagere Hypothyreose bei Hashimoto-Thyreoiditis

Die übliche Therapie-Empfehlung für Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis besteht in einer lebenslangen Substitution mit Schilddrüsenhormonen. Grundlage für dieses Regime ist die Annahme, daß die Schilddrüse durch den Krankheitsprozeß progredient und irreversibel zerstört wird und daß daraus ein bleibender Mangel an körpereigenen Schilddrüsenhormonen resultiert. Takasu und Mitarbeiter (1) beschrieben nun eine Methode, mit der Patienten identifiziert werden können, die keiner Dauersubstitution mit Thyroxin bedürfen.

Untersucht wurden 92 Patienten, bei denen eine Struma, eine eindeutige primäre Hypothyreose sowie Schilddrüsenantikörper nachzuweisen waren. Bei diesen unter der Diagnose »Hashimoto-Thyreoiditis« eingruppierten Patienten wurde über durchschnittlich 46 Monate eine Substitution mit Thyroxin durchgeführt. Dabei wurde die Dosis so gewählt, daß die zirkulierenden Thyroxin( $T_4$ )-, Trijodthyronin( $T_3$ )- und Thyreotropin(TSH)-Serumspiegel in den Normbereich rückten, ohne daß es zu einer vollständigen Suppression des TSH-Anstiegs im TRH-Test kam. Vor der Substitutionstherapie wurde ein TRH-Test (500  $\mu$ g TRH intramuskulär; Bestimmung von TSH sowie  $T_3$  und  $T_4$  nach 30, 60, 90 und 120 Minuten) durchgeführt. Damit sollte die Reaktion der Schilddrüse auf das endogen freigesetzte TSH beurteilt werden. Initial kam es dabei nach TRH in keinem der Fälle von primärer Hypothyreose zu einem Anstieg von  $T_3$  oder  $T_4$ . Bei der Überprüfung der Schilddrüsenfunktion mit dem genannten Test nach einer ein- bis achtjährigen Thyroxintherapie hatten jedoch 22 (23,9%) der Patienten die Ansprechbarkeit der Schilddrüse, gemessen an einem  $\Delta T_3$  oder  $\Delta T_4 > 0$  nmol/l, wiedererlangt. Diese 22 Patienten blieben auch nach Absetzen der Substitutionstherapie euthyreot, während alle 70 Patienten, die nicht mit einem Anstieg des  $T_3$  oder  $T_4$  reagierte hatten, nach dem Absetzen des Thyroxins innerhalb von drei Monaten klinisch und biochemisch hypothyreot wurden. Takasu und Mitarbeiter (1) diskutieren die Möglichkeit, daß diese Normalisierung durch die Substitutionstherapie herbeigeführt wurde oder daß sie eine spontane Erholung der Schilddrüsenfunktion widerspiegelt.

### Kommentar

Durch kasuistische Berichte ist belegt, daß sich die Schilddrüsenfunktion bei der Autoimmunthyreoiditis nach einer hypothyreoten Phase spontan erholen kann. Die japanischen Autoren (1) haben nun diese Beobachtung bei einer größeren Patientengruppe systematisch überprüft und zu zeigen versucht, daß die Hypothyreose bei der Hashimoto-Thyreoiditis nach einer Phase der Substitutionstherapie offenbar sehr viel häufiger reversibel ist, als ursprünglich angenommen. Es müßte demnach mit einer Reihe von überbehandelten Patienten gerechnet werden. – Vor einer weiteren Interpretation der eingangs referierten Ergebnisse sind einige kritische Anmerkungen zu den Basisdaten und zur Methodik angebracht.

Zur Beurteilung der genuinen Schilddrüsenfunktion unter der laufenden Thyroxintherapie wurde in der japanischen Studie ein intramuskulärer TRH-Test mit Bestimmung von  $T_3$  und  $T_4$  angewandt. Im europäischen und amerikanischen Raum wird in der Regel der TRH-Test durch intravenöse Bolus-Injektion von 200  $\mu$ g TRH (submaximale Stimulation) oder 400–500  $\mu$ g TRH (maximale Stimulation) durchgeführt. Mit dem oralen TRH-Test (40 mg TRH per os) und neuerdings auch mit dem intranasalen TRH-Test (1 mg  $\cong$  2 Spray-Hüben) bietet sich die Möglichkeit einer noch stärkeren Stimulation der endogenen TSH-Sekretion. Bezüglich der Bioverfügbarkeit des intramuskulär verabreichten TRH fehlt jegliche Angabe. Es ist nicht bekannt, welche TSH-Werte nach intramuskulär appliziertem TRH eine euthyreote Stoffwechsellage anzeigen, und das Niveau von  $\Delta$  TSH, das unter intramuskulärem TRH für eine thyreotrope Inhibition spricht, ist noch nicht definiert. Ein Ansprechen auf TSH nach Wiederherstellung der Euthyreose wurde bei einem  $\Delta T_4$  und (oder)  $\Delta T_3$  von über 0 nmol/l angenommen. Hier ist zu bemerken, daß nicht nur die Interassay-Varianz zu berücksichtigen ist, sondern daß auch die Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum Tagesschwankungen unterliegt, so daß diese Diskriminationswerte über 120 Minuten definitiv zu niedrig angesetzt sind. Außerdem sind die Zeitabstände von bis zu zwei Stunden zur Bestimmung von  $T_4$  und  $T_3$  nach intramuskulärer TRH-Gabe zu kurz, um die maximale Reaktion der Schilddrüse auf das endogen freige-

setzte TSH anzuzeigen. Das erschwert die Beurteilung der Ergebnisse von Takasu und Mitarbeitern. Ferner ist zu bemerken, daß in der Arbeit jegliche Angaben über das freie  $T_4$  und das freie  $T_3$  fehlen. Die Hypophyse reagiert außerordentlich empfindlich auf Veränderungen der freien Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum, so daß auch minimale Änderungen von  $fT_3$  und  $fT_4$ , die bei Patienten unter einer Thyroxinsubstitution häufig auftreten, zu einer Suppression des TSH im TRH-Test führen können.

Eine unnötige Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist für den Patienten nicht nur lästig und allgemein kostspielig, sondern sie birgt auch Risiken; am stärksten wird derzeit die Möglichkeit einer Reduktion der Knochensubstanz diskutiert. Auch bei einer einmal festgestellten primären Hypothyreose ohne dazugehörige klinische Symptomatik lohnt es sich oft, mit dem Beginn einer Substitutionstherapie etwas zuzuwarten: Es könnte sich zum Beispiel um eine adaptive, meist reversible Hypothyreose im Rahmen einer Allgemeinerkrankung handeln, die keine Substitutionstherapie rechtfertigt. Eine passagere Hypothyreose wird auch nach Schwangerschaften im Rahmen einer Postpartum-Thyreoiditis, nach einer Tumorthherapie mit Interferon- $\alpha$  oder Interleukin 2 und nach Zufuhr höherer Jodid-Dosen beobachtet. Diesen Verläufen liegt wahrscheinlich eine leichte Autoimmunthyreoiditis zugrunde.

Unter den Faktoren, welche die Entwicklung und den Verlauf der Hashimoto-Thyreoiditis beeinflussen können, spielt das Jod eine hervorragende Rolle. In einer früheren Untersuchung aus Japan war eine initial eindeutige primäre Hypothyreose mit Schilddrüsen-Antikörpern in über der Hälfte der Fälle ohne spezifische Therapie reversibel, wobei sich die Schilddrüsenhormonwerte meistens innerhalb von zwei bis zwölf Wochen normalisierten. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß die reversible Hypothyreose durch eine überhöhte Zufuhr von Jodid infolge Genusses von Seegras bedingt war mit der Folge einer reversiblen Hemmung der Jodid-Organifikation. Solche Verläufe sind auch nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln oder von jodhaltigen Medikamenten wie Amiodaron beschrieben worden. Außerdem kann die Organifikation des Jodids durch Medikamente wie Sulfonylharn-

stoffe oder Phenylbutazon reversibel gehemmt werden. In solchen Fällen helfen eventuell ein Auslaßversuch durch Absetzen störender Medikamente und die Bestimmung des Jod-Uptake weiter. Wenn das Uptake bei einer primären Hypothyreose mit Schilddrüsen-Antikörpern erhöht ist, so kann mit einer spontanen Reversibilität der Hypothyreose gerechnet werden. Auch Lithium kann bei vorbestehender asymptomatischer Autoimmunthyreoiditis eine Struma und eine Hypothyreose induzieren. Der Nachweis einer primären Hypothyreose mit Schilddrüsen-Antikörpern bei Patienten, die keine Struma aufweisen, spricht für eine atrophische Form der Autoimmunthyreoiditis, bei der die Hypothyreose in aller Regel nicht reversibel ist.

Was kann man also als praktische Konsequenz empfehlen? Man sollte daran denken, daß eine Hypothyreose bei Autoimmunthyreoiditis manchmal nur passager auftritt und daß man die laufende Substitutionstherapie in einigen Fällen versuchsweise absetzen kann. Langzeitstudien haben ergeben, daß die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen wahrscheinlich auf den Spontanverlauf, die Strumagröße und den Antikörperstatus bei Hashimoto-Thyreoiditis keinen Einfluß hat. Die Frage allerdings, ob die genuine Schilddrüsenfunktion unter laufender Thyroxintherapie ohne Auslaßversuch durch die alleinige Messung der peripheren Schilddrüsenhormone im TRH-Test beurteilt werden kann, ist meines Erachtens mit den von Takasu und Mitarbeitern vorgelegten Daten noch nicht zu beantworten.

W. Scherbaum, Ulm

1 Takasu, N., I. Komiya, T. Asawa, Y. Nagasawa, T. Yamada: Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 336 (1990), 1084.