
SCHILDDRÜSEN KONSENS WIEN-NIEDERÖSTERREICH

AUTOIMMUNTHYREOIDITIS (chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis, Hashimoto Thyreoiditis)

(organisiert von der Fachgruppe Nuklearmedizin, Wien und NÖ)

Autoren: Auinger, Bauer, Baumgartner, Brustbauer, Dam, Dümpelfeld-Liebentritt, Dworak-Gammauf, Greifeneder, Grossegger, Hurlt, Koriska, Krotla, Leitha, Lengauer, Lzicar, Meghdadi, Mirzaei, Pflieger, Prasch, Rettensteiner, Rudolph, Rodrigues-Radischat, Schmidl, Schreier, Sadik, Stangl, Staudenherz, Weiss, Wogritsch, Zehetner, Zettinig

Methodik:

Konsens der in Wien und Niederösterreich thyreologisch tätigen Nuklearmediziner auf Basis von EBM und bei Fehlen entsprechender Daten durch Konsens der Teilnehmer

Zielsetzung:

Praxisnahe Anleitung zur Diagnostik und Therapie der chronisch-lymphozytären Autoimmunthyreoiditis (AIT).

Inhalt:

I. Definitionen:	2
II. Problembereich:	2
III. Diagnostik:	4
III. a. Anamnese:	4
III. b. Klinische/physikalische Untersuchung:	5
III. c. Apparative Diagnostik:	5
III. c. 1. Ultraschalldiagnostik:	5
III. c. 2. Schilddrüsenszintigramm:	5
III. c. 3. Weitere bildgebende Verfahren:	6
III. e. Laborchemische Diagnostik:	6
III. e. 1. Basales TSH:	6
III. e. 2. TRH-Test:	6
III. e. 3. Schilddrüsenhormone:	6
III. e. 4. Thyreoglobulinbestimmung:	7
III. e. 5. Antikörperbestimmung:	7
III. e. 6. Punktionszytologie, Feinnadelaspiration der Schilddrüse (FNA)	8
III. f. Differentialdiagnosen, Pitfalls:	8
III. f. 1. Zerfallshyperthyreose:	8
III. f. 2. Negative Autoantikörper:	9
III. f. 3. Differenzialdiagnose:	9
III. f. 4. „Die Schilddrüse zerfrisst sich selbst.“	9
IV. Therapie:	9
IV. a. Medikamentöse Therapie:	9
IV. b. Chirurgische Therapie:	11
IV. c. Diätetische Therapie, Lifestyle	11
IV. d. Komplementärmedizin	12
V. Verlauf:	12
VI. Follow up:	13
VII. Spezielle Fragen:	14

I. Definitionen:

1. **Ziel der Diagnostik** ist die Klärung der Schilddrüsenerkrankung und Beschreibung der morphologischen und/oder funktionellen Veränderungen unter Berücksichtigung der therapeutischen Möglichkeiten und der Prognose.
2. Die **morphologische Beurteilung** der Schilddrüse erfolgt in erster Linie durch das **Schilddrüsenultraschall**. Dieses hat die Abschätzung des Schilddrüsenvolumens, die Beurteilung der Echogenität (Vaskularisierung) des Schilddrüsenparenchyms und eine Beschreibung der Lage, Echogenität (verkalkt, echoreich, isoechogen, echoarm-flüssigkeitsgefüllt), Abgrenzbarkeit und Größe allfälliger Knoten zu umfassen. In der Diagnostik und Observanz der Autoimmunthyreoiditis ist das Sonogramm oft pathognomonisch.
3. Die **Stoffwechsellage des Gesamtorganismus** (Hypothyreose, Euthyreose, Hyperthyreose) wird durch die Bestimmung von TSH und der **peripheren Hormone** im Blut (fT3, fT4) geklärt.
4. Unter **Zerfallshyperthyreose** versteht man einen Zustand mit peripher erhöhtem Schilddrüsenhormonspiegel und klinischen Symptomen des Hormonüberschusses, der durch den krankheitsbedingten Zerfall von Schilddrüsenzellen und die dadurch bedingte vermehrte Freisetzung von thyreoidal gespeichertem Schilddrüsenhormon eintritt. Dadurch können zu Krankheitsbeginn der Autoimmunthyreoiditis verschiedene periphere Hormonzustände rasch abwechseln. Die typische thyreostatische Therapie, die die Bildung und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen verhindert, ist im Falle einer Zerfallshyperthyreose wirkungslos und daher kontraindiziert, da sie, wenn der Zellzerfall sistiert, rasch zu einer schweren Hypothyreose führt.
5. Die **funktionstopografische Beurteilung** der Schilddrüse (einzelner Abschnitte bzw. Knoten) erfolgt durch das **Schilddrüsen Szintigramm**, in dem die Traceraufnahme (Uptake) im Vergleich zum umgebenden Schilddrüsenparenchym (relativer Uptake: „kalte“ bzw. „warme“ Bezirke) und zum extrathyreoidalen Hintergrund beschrieben wird. Zur Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis ist bei typischem Sonogramm ohne Knoten und erhöhten Schilddrüsen-Autoantikörpern ein Szintigramm nicht erforderlich. In diagnostischen Grenzfällen ist es hilfreich zur Abgrenzung zu anderen Thyreoididen und dem M. Basedow.
6. Die **chronisch-lymphozytäre Autoimmunthyreoiditis (AIT)** gehört zur Gruppe der Autoimmunthyreopathien. Die Autoimmunthyreoiditis ist durch verschiedene zelluläre und humorale autoimmunologische Prozesse charakterisiert, die zu einer Zerstörung von Schilddrüsenzellen führen. Histologisch ist die Krankheit durch eine lymphozytäre Organinfiltration charakterisiert. Die autoimmunologischen Antikörper richten sich gegen verschiedene Antigene, wobei solche gegen die thyreogene Peroxydase (Anti-TPO) und gegen Thyreoglobulin (Anti-TG) im Routinelabor bestimmbar und somit diagnostisch verwendet werden können. TSH Rezeptor blockierende Antikörper und zytotoxische Antikörper kommen seltener vor. Das Krankheitsbild tritt in Europa meist in seiner primär atrophischen Form auf, während die Erstbeschreibung (M. Hashimoto) die hypertrophe Verlaufsform beschrieben hat.
7. Bei der **Feinnadelaspirationspunktion** werden über eine dünne Nadel, die (ggf. unter Ultraschallkontrolle) in das Gewebe vorgeschoben wurde, unter Aspiration zytologisch beurteilbares Material aus einem Schilddrüsenknoten gewonnen.

II. Problembereich:

1. Die Prävalenz von Schilddrüsenantikörpern ist hoch. Der Nachweis von Autoantikörpern belegt noch keine Autoimmunthyreoiditis.

TPO-AK sind ⁽¹⁾ in 10-15% der Gesunden, 45-80% bei M. Basedow und 80-99% bei Autoimmunthyreoiditis zu erwarten. TG-AK sind in ca. 3% der Gesunden, 12-30% bei M. Basedow und 35-60% bei Autoimmunthyreoiditis zu erwarten. TRAK sind in 1-2% der Gesunden, 70-100% bei M. Basedow und 6-60% bei Autoimmunthyreoiditis zu erwarten. Mit steigendem Lebensalter steigen auch bei Gesunden die Serumspiegel der Schilddrüsenautoantikörper.

2. Die Autoimmunthyreoiditis ist eine häufige Erkrankung.

Die Inzidenz der AIT wird weltweit mit 0,3-1,5 Fällen/1000 Personen pro Jahr geschätzt. Frauen leiden 10-15x häufiger an dieser Erkrankung ⁽²⁾. Die Erkrankungshäufigkeit einer Hashimoto-Thyreoiditis mit Hypothyreose liegt in Westeuropa bei 1-2%; subklinische Verläufe sind jedoch

¹⁾ Sravanan P, Dayan CM.. Thyroid antibodies. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001; 30:315-337

²⁾ Odeke S, Nagelberg SB. Hashimoto Thyroiditis; eMedicine: <http://www.emedicine.com/med/topic949.htm>

häufiger und liegen vermutlich im Bereich von 6-8%. Für ein Jodmangelgebiet in Italien wurde eine Häufigkeit von 3,5% beschrieben³⁾.

3. Die Autoimmunthyreoiditis ist die häufigste Ursache einer erstdiagnostizierten Hypothyreose.

Mögliche Ursachen der chronisch-lymphozytären Autoimmunthyreoiditis:

- a. in sporadischen Fällen meist unklar
- b. familiäre Häufung (genetische Faktoren) bekannt
- c. Jodexposition oder Stresssituationen kann Krankheitsbild auslösen
- d. oft (25%) mit anderen Autoimmunerkrankungen (Diabetes mellitus Typ I, Perniziosa, Vitiligo) assoziiert**
- e. Bestimmte medikamentöse Therapien können Autoimmunthyreoiditis auslösen, so dass vor und während der Therapie ein Screening (Minimal: TSH in 6 monatigem Abstand) empfohlen wird:
 - i. Interferon alpha Therapie von Hypernephrom, Melanom und der Hepatitis C⁴⁾.
 - ii. Für die Kombinationstherapie der Hepatitis C mit Interferon alpha und Ribavarin ist ein noch höheres Risiko beschrieben worden⁵⁾.
 - iii. Interferon-beta Therapie der Multiplen Sklerose⁶⁾
 - iv. Langzeit Lithiumtherapie⁷⁾
 - v. Amiodaron⁸⁾

4. HAART (highly active anti-retroviral th Mögliche Ursachen der chronisch-lymphozytären Autoimmunthyreoiditis:

- a. in sporadischen Fällen meist unklar
- b. familiäre Häufung (genetische Faktoren) bekannt
- c. Jodexposition oder Stresssituationen kann Krankheitsbild auslösen
- d. oft (25%) mit anderen Autoimmunerkrankungen (Diabetes mellitus Typ I, Perniziosa, Vitiligo) assoziiert**
- e. Bestimmte medikamentöse Therapien können Autoimmunthyreoiditis auslösen, so dass vor und während der Therapie ein Screening (Minimal: TSH in 6 monatigem Abstand) empfohlen wird:
 - i. Interferon alpha Therapie von Hypernephrom, Melanom und der Hepatitis C⁹⁾.
 - ii. Für die Kombinationstherapie der Hepatitis C mit Interferon alpha und Ribavarin ist ein noch höheres Risiko beschrieben worden¹⁰⁾.
 - iii. Interferon-beta Therapie der Multiplen Sklerose¹¹⁾
 - iv. Langzeit Lithiumtherapie¹²⁾
 - v. Amiodaron¹³⁾
 - vi. HAART (highly active anti-retroviral therapy) der HIV Infektion¹⁴⁾
 - vii. Alemtuzumab Therapie nach Transplantation¹⁵⁾
 - viii. erapy) der HIV Infektion¹⁶⁾

³⁾ Aghini-Lombardini F., Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A The Spectrum of Thyroid Disorders in an Iodine-Deficient Community: The Pescopagano Survey. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 561–566,

⁴⁾ Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA. Hepatology, 2006; 43(4):661-72

⁵⁾ Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Rotondi M, Cioffi M, Tuccillo C, Sorvillo F, Caporaso N, Amato G The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. Europ. J. Endo. 2002; 146 (6): 743-749

⁶⁾ Autoimmune Funktionsstörungen der Schilddrüse unter Interferon-β-1b-Therapie bei Patienten mit Multipler Sklerose Thyroid autoimmunity disorders during interferon β-1b treatment in patients with multiple sclerosis: review and case report Kasuistik und Literaturübersicht Journal Der Nervenarzt 2004; Issue Volume 75, Number 6 / June,

⁷⁾ Brochetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. Clin Pract Epiderm Ment Health 2006; 2:23

⁸⁾ Hoermann R. Amiodaron und Schilddrüsenfunktion. Der Nuklearmediziner 2004; 27: 78-85

⁹⁾ Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA. Hepatology, 2006; 43(4):661-72

¹⁰⁾ Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Rotondi M, Cioffi M, Tuccillo C, Sorvillo F, Caporaso N, Amato G The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. Europ. J. Endo. 2002; 146 (6): 743-749

¹¹⁾ Autoimmune Funktionsstörungen der Schilddrüse unter Interferon-β-1b-Therapie bei Patienten mit Multipler Sklerose Thyroid autoimmunity disorders during interferon β-1b treatment in patients with multiple sclerosis: review and case report Kasuistik und Literaturübersicht Journal Der Nervenarzt 2004; Issue Volume 75, Number 6 / June,

¹²⁾ Brochetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. Clin Pract Epiderm Ment Health 1006; 2:23

¹³⁾ Hoermann R. Amiodaron und Schilddrüsenfunktion. Der Nuklearmediziner 2004; 27: 78-85

¹⁴⁾ Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, Churchill D, de Ruiter A, Robinson S, Lacey CJ, Weetman AP. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease Medicine (Baltimore). 2005 Mar;84(2):98-106.

¹⁵⁾ Kirk AD, Hale DA, Swanson SJ, Mannon RB. Autoimmune thyroid disease after renal transplantation using depletion induction with alemtuzumab Am J Transplant. 2006; 6:1084-5.

- ix. Alemtuzumab Therapie nach Transplantation (¹⁷)
5. Die **Klinik der Autoimmunthyreoiditis** ist in vielen Fällen uncharakteristisch und die Diagnose wird meist zufällig gestellt. Zu Krankheitsbeginn können rasch aufeinander folgenden Phasen der Zerfallshyperthyreose das somatische und psychische Befinden der Patienten stark beeinträchtigen. Spontanremissionen sind im Gegensatz zur post partum Thyreoiditis selten. Ein lebenslanger, im Zeitverlauf eher zunehmender Schilddrüsenhormonbedarf ist zu erwarten.
 6. **Schilddrüsenfunktion, Ovarialfunktion, Fertilität, Schwangerschaft**
Hypothyreose und seltener Hyperthyreose als Folge einer Autoimmunthyreopathie können zu Zyklusstörungen, Anovulation und Infertilität führen (¹⁸).
Ebenso können mütterliche Hyper- oder Hypothyreosen den Ausgang einer Schwangerschaft durch erhöhte Fehlgeburtenraten, mütterliche Komplikationen und kongenitale Fehlbildungen beeinflussen. Die unbehandelte mütterliche Hypothyreose bei der AIT beeinträchtigt die neurologische Entwicklung des Feten in der Schwangerschaft. Die transplazentare Passage mütterlicher Schilddrüsenautoantikörper (im wesentlichen TSH-Rezeptorantikörper) stören das Wachstum und die neuropsychologische Entwicklung beim Feten.
 7. **Autoimmunthyreoiditis begünstigt das Auftreten von primären Schilddrüsenlymphomen:**
Schilddrüsenlymphome auf Basis einer vorbestehenden Autoimmunthyreoiditis sind zwar selten (^{19, 20}) aber gegenüber der Gesamtbevölkerung um den Faktor 40-80 gesteigert (²¹).
Schilddrüsenlymphome werden mit einem Altersmedian von 70 Jahren diagnostiziert.

III. Diagnostik:

Die Diagnose einer chronisch-lymphozytären Autoimmunthyreoiditis ist eigentlich eine **histologische Diagnose**. **In der Praxis beruht die Diagnose auf Klinik, Sonografie und Labordiagnostik.** In Fällen mit erhöhten Auto-Antikörpern, in denen die Sonografie keinen eindeutigen Befund zeigt, sind Differenzialdiagnosen zu überlegen. Gering erhöhte Serum-Antikörper allein, berechtigen noch nicht zur Diagnosestellung. Andererseits sind auch sonografisch typische Fälle einer Autoimmunthyreoiditis bekannt, in denen die in der klinischen Routine bestimmten Antikörper negativ ausfallen. Da es sich bei der Autoimmunthyreoiditis aber um eine in den meisten Fällen chronische und schließlich substitutionsbedürftige Erkrankung handelt, die das – wenn auch niedrige – Risiko von schweren Begleiterkrankungen hat, soll der Patient nicht mit einer Falschdiagnose beunruhigt werden. Diagnostisch anfangs unklare Differentialdiagnosen, lassen sich aber häufig durch eine Verlaufsbeobachtung klären.

III. a. Anamnese:

1. Häufig wird die Autoimmunthyreoiditis zufällig erkannt.
 - a. Erhöhtes TSH im Rahmen einer Durchuntersuchung (z. B. Abklärung weiblicher Infertilität)
 - b. Kleine, echoarme Schilddrüse im Ultraschall
2. Schmerzen im Schilddrüsenbett deuten eher auf eine De Quervain Thyreoiditis hin, sind aber in seltenen Fällen auch bei der Autoimmunthyreoiditis beschrieben (²²), wobei sie hier eher als „uncharakteristische Beschwerden, Organ- oder Globusgefühl“ auftreten und nicht als „heller Schmerz“ wie bei der De Quervain Thyreoiditis.
3. Initial oft schubhafte (Zerfalls-)Hyperthyreose mit entsprechend wechselnden klinischen Beschwerden
4. Prätibiale Myxödeme sind pathognomonisch für den M. Basedow und erlauben in Grenzfällen eine Differenzialdiagnose. Endokrine Ophthalmopathie kommt bei der Autoimmunthyreoiditis ungleich seltener als beim M. Basedow vor und ist somit differentialdiagnostisch hilfreich.
5. Das Auftreten einer Autoimmunerkrankung in einem Patienten oder in mehreren nahen Blutsverwandten erhöht die Wahrscheinlichkeit weiterer Autoimmunkrankheiten.
Anamnestisch ist auf folgende klinische Zeichen zu achten:

¹⁶⁾ Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, Churchill D, de Ruiter A, Robinson S, Lacey CJ, Weetman AP. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease *Medicine (Baltimore)*. 2005 Mar;84(2):98-106.

¹⁷⁾ Kirk AD, Hale DA, Swanson SJ, Mannon RB. Autoimmune thyroid disease after renal transplantation using depletion induction with alemtuzumab *Am J Transplant*. 2006; 6:1084-5.

¹⁸⁾ Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril*. 2000;74(6):1063-70.

¹⁹⁾ Übersicht in: U. Dührsen: Immunthyreopathien und Lymphome in Schilddrüse. 2001; Schilddrüse und Autoimmunität 15. Konferenz über die menschliche Schilddrüse Heidelberg Herausg. K. Mann, B. Weinheimer, O.E.Janßen; W de Gruyter Berlin New York 2002: p 310 -315

²⁰⁾ Pedersen RKN, Pedersen NT. Primary non-hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996; 28: 25-32

²¹⁾ Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T: Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 601-604

²²⁾ Kon YC; DeGroot, LJ. Painful Hashimoto's thyroiditis as an indication for thyroidectomy: clinical characteristics and outcome in seven patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2667-2672,

- a. blutige Durchfälle: **Colitis ulcerosa, Morbus Crohn**
- b. Bauchschmerzen, Durchfall übelriechender und graugefärbter Stuhlgang: **Zoeliakie**
- c. Blutarmut, Schwäche, Zungenbrennen: **Perniziöse Anämie**
- d. erneute Gewichtsabnahme, Durst: **Diabetes mellitus (juveniler IDDM, Typ I)**
- e. fleckige Entfärbung der Haut: **Vitiligo** (Weißfleckenerkrankung)
- f. Schmetterlingsförmiger roter Ausschlag im Gesicht, Fieber: **Lupus Erythematoses**
- g. Gelenkschmerzen mit oder ohne Rheumafaktoren: **Rheumatische Erkrankung**
- h. Muskelschwäche die auch nach Einstellung der Schilddrüsenwerte bestehen bleibt: **Myasthenia gravis**
- i. Dunkelfärbung der Haut, Schwäche: **Morbus Addison** (Autoimmunerkrankung der Nebenniere). **Diese Kombination ist besonders zu beachten, da Gabe von Schilddrüsenhormonen bei gleichzeitig bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz eine Addison Krise auslösen kann!**
- j. juckende Hautquaddeln: **Urtikaria**
- k. kreisrunder Haarausfall: **Alopecia areata**
- l. Pilzbefall von Haut und Schleimhäuten: **muco cutane Candidiasis**
- m. blasenbildende Hauterkrankung: **Pemphigoid**

III. b. Klinische/physikalische Untersuchung:

1. Die Trefferquote der klinischen **Palpation rechtfertigt auch beim Geübten nicht den Verzicht auf eine ergänzende Sonografie**. Die Palpation ist jedoch zur Beurteilung der Konsistenz, Schluckverschieblichkeit und Schmerzhaftigkeit des Organs unbedingt erforderlich.
2. Ergibt bei gesicherter Autoimmunthyreoiditis die Anamnese und klinische Untersuchung den **Verdacht auf weitere Autoimmunerkrankungen** sind diese entsprechend abzuklären. **Bei folgenden Autoimmunerkrankungen ist routinemäßig auch nach einer Autoimmunthyreoiditis zu fahnden**, um rechtzeitig eine Schilddrüsen substitution einzuleiten:
 - i. Juveniler Diabetes mellitus (IDDM, Typ I)
 - ii. Vitiligo
 - iii. Perniziöser Anämie
 - iv. gehäuftes familiären Auftreten einer Autoimmunthyreoiditis

III. c. Apparative Diagnostik:

III. c. 1. Ultraschalldiagnostik:

1. Apparative Voraussetzungen gemäß (²³, ²⁴).
2. Für eine zwingende Ausstattung mit Doppler-US liegen keine evidenzbasierten Daten vor.
3. Ein diagnostisch verwertbarer Ultraschall der Schilddrüse hat prinzipiell und somit auch für die Diagnostik der Autoimmunthyreoiditis folgende Parameter zu enthalten:
 - i. Echogenität des Schilddrüsenparenchyms
 - ii. Volumen jedes Lappens
 - iii. Beschreibung allfälliger Strukturalterationen mit Angabe der exakten Lage, Echogenität, Abgrenzbarkeit und des maximalen Durchmessers.
4. In der Befundung ist darauf zu achten, dass nicht jede „Strukturalteration“ als „Knoten“ bezeichnet wird. Gerade bei florider Autoimmunthyreoiditis kann es zu rasch wechselndem Parenchymbild kommen, was Patienten, die „Knoten“ mit „Malignom“ gleichsetzen, häufig verunsichert.

III. c. 2. Schilddrüsenzintigramm:

1. **Apparative** Voraussetzungen gemäß (²⁵) und (²⁶).

²³) http://www.univie.ac.at/oegum/oeg_ht33.htm

²⁴) Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner N, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O. Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik (Version 2) Nuklearmedizin 2003; 42: 109

²⁵) Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Leisner B, Reiners C, Schicha H. Verfahrensanweisung für die Schilddrüsenzintigraphie (Version 2) Nuklearmedizin 2003;42:120

²⁶) <http://www.ogn.at/protokolle/endokrinologie/50216194cc1411201.html>

2. **Indikationen** für eine Schilddrüsenszintigraphie mit Tc-99m-Perthecnetat:
 - Tastbare und/oder sonographisch abgrenzbare Herdbefunde (Knoten ≥ 1 cm).
 - Verdacht auf fokale oder disseminierte Autonomie bei manifester oder latenter Hyperthyreose.
 - **Diagnostisch unklare Fälle in der Abklärung M. Basedow gegen chronisch lymphozytäre Thyreoiditis (Autoimmunthyreoiditis), insbesondere bei Vorliegen einer ausgeprägten Zerfallshyperthyreose.**
3. **TcTU (Technetium Thyroid Uptake):**
Der TcTU hilft in der Differentialdiagnose zwischen disseminierter Autonomie, Autoimmunthyreoiditis und M. Basedow.

III. c. 3. Weitere bildgebende Verfahren:

1. Andere bildgebende Verfahren, wie Halsröntgen, Computertomografie, Magnetresonanz haben keine evidenzbasierte differenzialdiagnostische Bedeutung für die Diagnostik der Autoimmunthyreoiditis.

III. e. Laborchemische Diagnostik:

III. e. 1. Basales TSH:

1. Indikationen:
 - Bestandteil jeder Schilddrüsenfunktionsdiagnostik.
 - TSH-Screening bei Neugeborenen.
Cave: physiologisch niedriges TSH in der Frühschwangerschaft bei sehr hohen Beta-hCG Spiegel
2. Referenzbereich: laborspezifisch meist 0,4-4,0 mU/l.
Beachten der Altersabhängigkeit: Physiologisch nimmt TSH mit zunehmendem Alter ab, so dass bei Betagten ein hoch normales TSH im Zusammenhang einer entsprechenden Klinik zu einer Hypothyreose passen kann! Bei abnormem TSH muss immer das freie Schilddrüsenhormon fT4 (in manchen Fällen auch fT3) mitbestimmt werden.
3. Für die Beurteilung des Schilddrüsenhormonstatus in der Schwangerschaft ist zu beachten, dass Beta-hCG mit dem TSH Rezeptor kreuzreagiert. Einerseits stimuliert dies die Produktion von Schilddrüsenhormon, andererseits führt dies zu einem Absinken des Serum TSH.

III. e. 2. TRH-Test:

1. Indikationen:
 - In der Diagnostik der funktionellen Autonomie nur noch in Problemfällen.
 - Non-Thyroidal-Illness (NTI) und gleichzeitig Verdacht auf Schilddrüsenkrankheit.
 - Zur Optimierung der Substitutionstherapie einer Hypothyreose wird der TRH-Test trotz Verwendung hoch sensitiver TSH Bestimmungskits von einigen Autoren^(27, 28) noch empfohlen. Dies wird auch von einigen Konsensteilnehmern, insbesondere bei Diskrepanzen zwischen auswärtigen und eigenen Laborbestimmungen befürwortet.
 - Verschiedene Autoren verweisen auch auf eine diagnostische Bedeutung des TRH-Testes in der Fertilitätsdiagnostik⁽²⁹⁾ und –therapie hin.

III. e. 3. Schilddrüsenhormone:

1. Heute i.d.R. Bestimmung der freien Hormonspiegel, insbesondere bei gleichzeitiger Hormontherapie (orale Kontrazeptiva)
2. Indikationen:

²⁷⁾ Takasu N, Komiya I, Asawa T, Nagasawa Y, Yamada T. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. Lancet 1990; 336:1084-1086,

²⁸⁾ Evliyaoglu O, Berberoglu M, Ocal G, Adiyaman P, Aycan Z. Exaggerated TSH Responses to TRH in Patients with Goiter and 'Normal' Basal TSH Levels. Horm Res 2005;64:299-302

²⁹⁾ Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binsdorfer, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 238 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. Human Reproduction, 2003; 18 (4), 707-714

- Nachweis einer Dysfunktion (Hypo- oder Hyperthyreose) insbesondere bei bereits bekanntem abnormen TSH
- 3. Bei Kindern liegen höhere, bei älteren Erwachsenen niedrigere Hormonspiegel vor, deshalb sind altersentsprechende Referenzbereiche zu beachten!
- 4. Fehlbestimmung freier Schilddrüsenhormone in Abhängigkeit der verwendeten Bestimmungsmethode in folgenden Situationen möglich:
 - Bestimmte Medikamente (z.B. Heparin, Barbiturate, Azetylsalizylsäure usw.).
 - Schwerkranke Patienten mit NTI-Syndrom.
 - Schilddrüsenantikörper.
 - angeborene Anomalien der Schilddrüsenhormonbindungsproteine (bei Index-Methoden!).
 - Proteinanomalien, Alkoholiker, Dialysepatienten (u.a. dialysebedingte Dysproteinämie)

III. e. 4. Thyreoglobulinbestimmung:

1. Hat i.d.R. keine Bedeutung in der Diagnose und Verlaufsbeobachtungen der Autoimmunthyreoiditis
2. In der Differenzialdiagnose zwischen missbräuchlicher Einnahme von Schilddrüsenhormon (z.B. zur Gewichtsreduktion, psychiatrische Patienten) und Zerfallshyperthyreose kann es jedoch hilfreich sein.

III. e. 5. Antikörperbestimmung:

1. Antikörper gegen den TSH-Rezeptor (TSH-R-AK)
 - Indikationen:
 - i. Abgrenzung immunogene/nicht-immunogene Hyperthyreose
 - ii. Bei Hyperthyreose und gleichzeitiger endokriner Orbitopathie entbehrlich.
 - iii. Bei Schwangeren mit bestehendem oder zurückliegendem M. Basedow⁽³⁰⁾, um das Risiko einer neonatalen oder fetalen Antikörper-Übertragung und konsekutiven Schilddrüsendysfunktion abschätzen zu können. Dies gilt auch für thyreoidektomierte oder mit Radiojod behandelte Patientinnen.
 - Beurteilung: In etwa 80% bei Patienten mit unbehandeltem M. Basedow TSH-R-AK nachweisbar, bei den Assays der zweiten Generation mit humanem Antikörper in mehr als 90% der Patienten. Selten bei Patienten mit Thyreoiditis Hashimoto oder atrophischer Thyreoiditis.
2. Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK)
 - Indikationen:
 - i. Verdacht auf chronisch lymphozytäre Thyreoiditis
 - ii. Bei echoarmer Parenchymstruktur im Sonogramm
 - iii. Vor Beginn einer Interferon-Therapie
 - iv. Vor Beginn einer Therapie mit Jodid
 - v. Bei latenter oder manifester Hypothyreose
 - vi. Abgrenzung einer immunogenen von einer nicht-immunogenen Hyperthyreose
 - vii. Evtl. Screening in der Frühschwangerschaft, um das Risiko einer postpartalen Schilddrüsendysfunktion (PPTD) zu erkennen⁽³¹⁾
 - Beurteilung: Bei Hashimoto-Thyreoiditis oder atrophischer Thyreoiditis in etwa 90% der Fälle erhöht. Inzidenz bei M. Basedow geringer. Mäßig erhöhte Titer auch bei nicht-immunogenen Schilddrüsenenerkrankungen. Leicht erhöhte Titer gelegentlich bei älteren Menschen ohne Schilddrüsenenerkrankungen.
 - Zur Bestimmung sollte als Antigen humane Schilddrüsenperoxidase (TPO) und nicht ungereinigte Mikrosomenfraktionen (MAK) verwendet werden, da letzteres zu Kreuzreaktionen und unspezifischen Ergebnissen führt⁽³²⁾.

³⁰⁾ Clinical Value of Measurement of Thyrotropin Receptor Antibodies in Werner and Ingbar's "The Thyroid" (Braverman, Utiger) 9. Auflage 2005, S 367

³¹⁾ Norh SB, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in prgnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe?. J ClinEndocrin Metab 2000;85(9)3191-8

³²⁾ Pfannenstiel P, Hotze LA, Sailer B Schilddrüsen-Hrkrankheiten 4. Auflage Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH S 63,64

3. Antikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-AK)
 - Indikationen:
 - i. Verdacht auf chronisch lymphozytäre Thyreoiditis, wenn TPO-AK negativ sind.
 - Beurteilung: Bei etwa 60-70% der Patienten mit Hashimoto- oder atrophischer Thyreoiditis nachweisbar. Bei etwa 20-40 % der Patienten mit M. Basedow nachweisbar.

III. e. 6. Punktionszytologie, Feinnadelaspiration der Schilddrüse (FNA)

(siehe auch Konsens Der kalte Knoten ⁽³³⁾)

1. Die FNA ist ein **wesentliches Hilfsmittel im Nachweis von Schilddrüsenmalignomen** und ihre Indikation sollte großzügig gestellt werden ^(34, 35).
2. Die FNA ist **nebenwirkungsarm und ungefährlich**.
3. Als **Indikation** gelten ⁽³⁶⁾:
 - a. Klinisch und/oder sonografisch malignomverdächtige Knoten > 1 cm (in Ausnahmefällen auch kleinere Knoten, z.B. bei Primärtumorsuche)
 - b. Schnell wachsende umschriebene Veränderungen der Schilddrüse
 - c. V.a. Tumorrezidiv bei Patienten mit behandeltem Schilddrüsenkarzinom
 - d. V.a. intrathyreoidale Metastasen
 - e. Umschriebener Herdbefund und Metastasen eines unbekanntem Primärtumors
 - f. Entlastungspunktion im Sinne einer Therapie bei großen, mechanisch wirksamen Schilddrüsenzysten oder schmerzhaften Blutungszysten
 - g. Diagnostisch unklare Fälle zur Sicherung der Diagnose einer subakuten Thyreoiditis
 - h. Diagnostisch unklare Fälle bei der chronisch lymphozytären Thyreoiditis
4. **Zwei bis vier Aspirationen** pro Knoten erscheinen sinnvoll ⁽³⁷⁾
5. Eine **inkonklusive FNA muss einmal repunktiert** werden. Weitere Repunktionen scheinen die Trefferquote jedoch nicht wesentlich zu erhöhen.
6. Das zytologische Ergebnis einer **follikulären oder onkozytären Proliferation schließt ein Malignom jedoch nicht aus**. Falsch negative Befunde sind in 7-28% und falsch positive Diagnosen in 0-2% beschrieben ^(38, 39).
7. **Eine beurteilbare und negative FNA** schließt trotz mäßigem Knotenwachstum im Verlauf ein **Malignom mit hoher Wahrscheinlichkeit aus** ^(40, 41).
8. Eine Differenzierung zwischen Autoimmunthyreoiditis und Lymphom ist zytologisch jedoch nicht sicher möglich!

III. f. Differentialdiagnosen, Pitfalls:

III. f. 1. Zerfallshyperthyreose:

1. Die rasch wechselnden Hormonspiegel und der dadurch bedingt rasche Wechsel zwischen hyper- und hypothyreoter Stoffwechsellage können das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient belasten und müssen hinsichtlich der medikamentösen Therapie bedacht werden. Eine eingehende Aufklärung des Patienten, dass der oszillierende TSH Spiegel charakteristisch für die Frühphase der Erkrankung sind, erhöht die Compliance beträchtlich.

³³⁾ <http://www.bv-nuklearmedizin.at/downloads/konsenskalterknotenfinal25102004.pdf>

³⁴⁾ AWMF Leitlinie: Nuklearmedizin 1999; 38. Jg. Heft 6a: 215

³⁵⁾ Stellungnahme der Österr. Gesellschaft für Nuklearmedizin unter www.ogn.at

³⁶⁾ Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner N, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O. Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik (Version 2) Nuklearmedizin 2003; 42: 109-15

³⁷⁾ Baloch, Z, Sack, M, Livolsi, V, Gupta, P Fine-needle aspiration of thyroid. an institutional experience. 1998; Thyroid 8:565-9

³⁸⁾ Willems, JS, Lowhagen, T. Fine needle aspiration cytology in thyroid disease. Clin Endocrinol Metab 1981;2:247-66

³⁹⁾ Willems JS, Lowhagen T. The role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid disease. Clin Endocrinol Metab. 1981; 2:267-73.

⁴⁰⁾ Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, Marqusee E. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. Ann Intern Med. 2003 18;138(4):315-8.

⁴¹⁾ Erdogan, M, Kamel, N, Aras, D, Akdogan, A, Baskal, N, Erdogan, G Value of reaspirations in benign nodular thyroid disease. 1998; Thyroid 8:1087

III. f. 2. Negative Autoantikörper:

1. In Abhängigkeit der verwendeten Bestimmungsmethoden haben 6 – 15% der Patienten mit Autoimmunthyreoiditis keine erhöhten Schilddrüsenantikörper (⁴²).

III. f. 3. Differenzialdiagnose:

1. Atrophische Thyreoiditis
 - häufig Endzustand einer chronisch atrophischen Verlaufsform der Autoimmunthyreoiditis mit negativem Antikörpernachweis
 - Diagnose im Rahmen einer (oft zufällig erkannten) Hypothyreose
2. Post partum Thyreoiditis
 - Zuerst Hyperthyreose, dann Hypothyreose
 - Subakut, spontane Remission
 - Assoziation mit postpartaler Depression
 - DD zu M. Basedow: verminderter Uptake im Scan, verminderte Durchblutung
3. Klassische silent Thyreoiditis
 - Bis zu 10% aller Hyperthyreosen, v.a. Frauen zwischen 30. – 50. LJ
 - Subakut, spontane Remission
 - DD zu M. Basedow: verminderter Uptake im Scan, verminderte Durchblutung
4. Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom und primäres Schilddrüsenlymphom:
 - Die seltenen primären Lymphome in einer Autoimmunthyreoiditis und das anaplastische Schilddrüsenkarzinom manifestieren sich durch ihr rasches Wachstum und sonografische Hypoechogenität. Die für das therapeutische Vorgehen wichtige Differenzialdiagnose kann weder nicht-invasiv noch zytologisch sicher gestellt werden. In diesen Fällen muss an eine **Stanzbiopsie** gedacht werden.

III. f. 4. „Die Schilddrüse zerfrisst sich selbst.“

1. Diese oder ähnliche Sätze im Aufklärungsgespräch führen erfahrungsgemäß beim Patienten zu unnötiger Panik und sollten vermieden werden!

IV. Therapie:

Folgende Therapieoptionen stehen zur Verfügung:

IV. a. Medikamentöse Therapie:

1. **Thyroxinsubstitution** bei Hypothyreose
 - a. Eine Reihe von Nahrungsmitteln und Medikamenten stört die **Resorption** der Schilddrüsenmedikamente.
 - b. Die Tabletteneinnahme **wird i.d.R. mindestens 30 Minuten vor der ersten Nahrungsaufnahme empfohlen**, da eine parallele Nahrungsaufnahme die Resorption des Wirkstoffes zum Teil stark reduzieren kann. In der Praxis ist dies vor allem bei Einnahme weiterer Medikamente (siehe unten) oder unregelmäßigen Lebensbedingungen (Wechseldienst) schwierig. Aus diesem Grund weisen die Konsensteilnehmer darauf hin, dass sie bei einzelnen Patienten eher auf reproduzierbare Einnahmebedingungen (z.B. gleichzeitige Einnahme von Thyroxintabletten und gleich bleibende Zusammensetzung des Frühstücks) und gegebenenfalls höhere Thyroxindosis achten.
 - c. Folgende **Medikamente** müssen in mind. 4 stündigem Abstand zur Thyroxinmedikation stehen:
 - i. Cholestyramine
 - ii. Acetylsalicylsäure
 - iii. Eisensulfat
 - iv. Sucralfate
 - v. Calciumcarbonat
 - vi. Antacida (Aluminiumhydroxid)
 - vii. Eisenhaltige Multivitaminpräparate

⁴²) Tozzoli R, Villalta D, Kodermaz G, Bagnasco M, Tonutti E, Bizzaro N. Autoantibody profiling of patients with autoimmune thyroid disease using a new multiplexed immunoassay method. Clin Chem Lab Med. 2006; 44(7):837-42.

- viii. Nahrung auf Sojabasis
 - d. Medikamente die eine **beschleunigte Verstoffwechslung von Thyroxin** bewirken sind zu beachten:
 - i. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampizin
 - e. Der **Thyroxinbedarf** kann durch eine Reihe physiologischer und pathologischer Zustände erhöht sein bei:
 - i. Schwangerschaft
Deshalb sind Kontrollen der Schilddrüsenfunktion zumindest 3 x während einer Schwangerschaft erforderlich
 - ii. Postmenopausale Hormonersatztherapie
 - iii. Malabsorption im Rahmen gastrointestinaler Erkrankungen
 - iv. Nephrotisches Syndrom
 - v. atrophischer Gastritis, H.pylori-Infektion oder PPI-Therapie⁽⁴³⁾
 - f. **Am Tag der Blutabnahme soll das Schilddrüsenhormon erst NACH der Blutabnahme eingenommen werden, um falsch erhöhte T4-Werte zu verhindern.**
 - g. **Ziel der Substitutionstherapie der Hypothyreose** im Rahmen einer Autoimmunthyreoiditis ist in der Regel ein TSH im unteren Normalbereich. Bei anfänglich stark schwankender Krankheitsintensität oder zusätzlichen Komorbiditäten (KHK, Rhythmusstörung, Osteoporose, ältere multimorbide Patienten) streben manche Konsensteilnehmer ein TSH im mittleren Normalbereich an.
2. **Thyreostatika** bei Hyperthyreose:
- a. Bei der Hyperthyreose einer floriden Autoimmunthyreoiditis handelt es sich um eine Zerfallshyperthyreose, die nicht auf konventionelle Thyreostatika anspricht. Sistiert der Zellzerfall, dann führen Thyreostatika rasch zu einer schweren Unterfunktion!
3. **Betablockade** bei Hyperthyreose:
- a. Betablocker (Propranolol, Atenolol und Metoprolol, nicht das Sotalol können indiziert sein, um:
 - i. die klinische Symptomatik der passageren Hyperthyreose zu beherrschen und
 - ii. wirken ursächlich, indem sie die Konversion vom schwach wirksamen T4 in das stärker wirksame T3 blockieren^(44, 45, 46)
4. **Cortisontherapie:**
- a. hat keine Indikation in der Therapie der chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis
 - b. Ausnahme: Therapie der Amiodaron-induzierten Autoimmunthyreoiditis (Typ II)
5. **Nicht evidenzbasierte Therapieoptionen der Autoimmunthyreoiditis:**
- a. **Selentherapie:**
 - i. In den letzten Jahren wurden zum Teil sehr widersprüchliche Aussagen zu diesem Thema verfasst, die dazu geführt haben, dass viele PatientInnen die nicht kassenfreie Präparate einnehmen und z.T. dann die Schilddrüsenhormontherapie verweigern.
 - 1. **Argumente der Befürworter:**
 - a. In Österreich⁽⁴⁷⁾ und anderen Ländern besteht ein alimentärer Selenmangel. Die mittlere Aufnahme von Selen liegt mit 47,8 mg etwas unter dem vom National Research Council der USA empfohlenen Mindestwert für die Selenaufnahme von 50-200 mg pro Tag.
 - b. Schwerer Selenmangel kann in der Schilddrüse aufgrund verminderter Aktivität des Seleno-Enzyms Glutathion-Peroxydase zu oxydativen Schäden und schließlich zu einer Fibrose der Schilddrüse⁽⁴⁸⁾ und zu einer Störung der Immunkompetenz führen⁽⁴⁹⁾.
 - c. Die antioxidative, entzündungshemmende und immunmodulierende Wirkung von Selen (aber auch Nicotinamid, Vitamin C, Vitamin E,

⁴³⁾ Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, Annibale B. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. N Engl J Med. 2006; 27;354(17):1787-95

⁴⁴⁾ Perrild H, Hansen JM, Skovsted L, Christensen LK. Different effects of propranolol, alprenolol, sotalol, atenolol and metoprolol on serum T3 and serum rT3 in hyperthyroidism Clin Endocrinol (Oxf). 1983;18(2):139-42.

⁴⁵⁾ Franklyn JA, Wilkins MR, Wilkinson R, Ramsden DB, Sheppard MC The effect of propranolol on circulating thyroid hormone measurements in thyrotoxic and euthyroid subjects Acta Endocrinol (Copenh). 1985;108(3):351-5.

⁴⁶⁾ Wiersinga WM. Propranolol and thyroid hormone metabolism. Thyroid. 1991; 1(3):273-7.

⁴⁷⁾ <http://www.ilct.tugraz.at/diplom.htm>

⁴⁸⁾ Contempre B, Dumont JE, Denef JF, Many MC: Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism Eur J Endocrinol. 1995 Jul;133(1):99-109

⁴⁹⁾ Taylor EW Selenium and cellular immunity. Evidence that selenoproteins may be encoded in the +1 reading frame overlapping the human CD4, CD8, and HLA-DR genes. Biol Trace Elem Res 1995; 49: 85-95

N-Acetyl-Cystein, Alpha-Liponsäure, Bioflavonoiden, Omega-3-Fettsäuren, Pentoxiphyllin u.a.) könnte pathophysiologisch begründbar eine prophylaktische und/oder therapeutische Wirkung in der Autoimmunthyreoiditis haben.

- d. In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Autoimmunthyreoiditis und M. Basedow die Gabe von Selen zu einem Abfall der Schilddrüsenperoxydase-Antikörper führt und bei wenigen Patienten die TPO-AK in den Normbereich zurückgeführt werden können. Der TSH-Spiegel und die freien-Hormon-Spiegel normalisierten sich nicht. In einem entsprechenden Test zeigten die Parameter in der Selen-behandelten Gruppe eine Besserung der Lebensqualität. Die Autoren (⁵⁰) folgern, dass die Entzündungsaktivität und der Immunprozess durch Selen offensichtlich positiv beeinflusst werden kann.

2. Argumente der Gegner:

- a. In der Praxis stehen oft keine exakten Labormethoden zur Verfügung, die einen vermuteten Selenmangel beweisen können, so dass eine medizinische Begründung für eine Substitution schwer zu führen ist.
- b. Eine Überdosierung von Selen kann Nieren- und Leberfunktionsstörungen bewirken.
- c. Die bisher vorliegenden Daten beweisen zwar Änderungen im Serum- Spiegel der Autoantikörper, jedoch ist der Schluss, dass dadurch die Krankheit ursächlich beeinflusst wird, weder zwingend noch bisher in ausreichend langen Beobachtungen bewiesen.

Die Konsensteilnehmer sehen derzeit, insbesondere bei Patienten ohne nachgewiesenem Selenmangel keine zwingende Indikation für eine Selentherapie der Autoimmunthyreoiditis und verweisen auf ein Konsenspapier der Österreichischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (⁵¹).

Besonders hervorzuheben ist jedoch, dass eine allfällige Selentherapie bei substitutionspflichtiger Hypothyreose keinesfalls die Thyroxinsubstitution der Hypothyreose ersetzen kann!

- b. **Immunsuppressiva und „immunstimulierende Maßnahmen“** (z.B. Bronchovaxom, Echinacin, ...) haben keine gesicherte Indikation bei der Autoimmunthyreoiditis

IV. b. Chirurgische Therapie:

1. Indikation:
 - a. hoher Malignitätsverdacht: Knoten, Volumszunahme (Lymphom)

IV. c. Diätetische Therapie, Lifestyle

1. Eine ausreichende Jodversorgung ist für eine normale Schilddrüsenfunktion notwendig. Eine erhöhte Jodzufuhr geht mit einer erhöhten Inzidenz der Autoimmunthyreoiditis einher (⁵²).
2. Während der negative Effekt des Zigarettenrauchens auf den M. Basedow gesichert ist, sind die Daten zum Effekt auf die Autoimmunthyreoiditis widersprüchlich (^{53, 54}). Bei bestehender Autoimmunthyreoiditis scheint Rauchen die Entstehung einer Hypothyreose zu begünstigen (⁵⁵).

⁵⁰) Gartner R, Gasnier B, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm M Selenium Supplementation in Patients with Autoimmune Thyroiditis Decreases Thyroid Peroxidase Antibodies Concentrations, J Clin Endocrinol Metab 87: 1687–1691, 2002)

⁵¹) <http://www.ogn.at/downloads/selenundschildddruese.pdf>

⁵²) Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR: Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 765–9.

⁵³) Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders--a meta-analysis Eur J Endocrinol. 2002;146(2):153-61.

⁵⁴) Krassas GE, Wiersinga W. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. Eur J Endocrinol. 2006;154(6):777-80.

⁵⁵) Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis J Endocrinol Invest. 1996;19(9):607-12..

IV. d. Komplementärmedizin

1. Derzeit keine evidenzgesicherten Empfehlungen.

V. Verlauf:

1. **In der Regel chronisch**, jedoch nicht in allen Fällen zwingend mit einer substituionspflichtigen Hypothyreose endend. Über 20 Jahre betrug das jährliche Risiko für die Entwicklung einer Hypothyreose bei Frauen mit einem erhöhten Serum TSH-Wert und positiven Antikörperbefunden 4%, die kumulative Inzidenz der Hypothyreose über 20 Jahre lag in dieser Gruppe bei 55%⁽⁵⁶⁾.
2. **Übergänge zwischen Autoimmunthyreoiditis und M. Basedow** sind insbesondere im Zusammenhang mit der Schwangerschaft bekannt^(57, 58, 59, 60, 61).
3. Die Autoimmunthyreoiditis ist eine Autoimmunerkrankung und tritt häufig gemeinsam mit anderen **Autoimmunerkrankungen** auf. Bei Änderungen des klinischen Bildes ist an diesen Zusammenhang zu denken!

Polyendokrinopathie oder polyglanduläres Autoimmunsyndrom:

Es werden zwei Polyendokrinopathien (PAS) im Zusammenhang mit der Hashimoto-Thyreoiditis beschrieben:

- i. PAS I : Pilzkrankung von Haut und Schleimhäuten, Unterfunktion der Nebenschilddrüsen und Autoimmunerkrankung der Nebennierenrinde, selten Autoimmunkrankheit der Schilddrüse
- ii. PAS II : Autoimmunerkrankung der Nebennierenrinde, Autoimmunkrankheit der Schilddrüse (Hashimoto oder Basedow) und /oder Diabetes und /oder andere Autoimmunkrankheiten.
- iii. Das PAS II betrifft überwiegend Frauen und tritt häufiger auf als das PAS I. Das PAS I betrifft eher Kinder und Jugendliche. Das PAS II findet sich häufiger bei Erwachsenen.

⁵⁶⁾ Vanderpump M.P. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow up of the Wickham Survey. Clin Endocrinol 1995; 43: 55–68

⁵⁷⁾ Gola M, Doga M, Mazziotti G, Bonadonna S, Giustina A. Development of Graves' hyperthyroidism during the early phase of pregnancy in a patient with pre-existing and long-standing Hashimoto's hypothyroidism. J Endocrinol Invest. 2006; 29(3):288-90

⁵⁸⁾ Four cases of Graves' disease which developed after painful Hashimoto's thyroiditis. Intern Med. 2006; 45(6):385-9. Epub 2006 Apr 17.

⁵⁹⁾ Transient Graves' hyperthyroidism during pregnancy in a patient with Hashimoto's hypothyroidism. Thyroid. 2005;15(7):725-9.

⁶⁰⁾ Combined occurrence of hyperthyroid Graves' and Hashimoto's thyroiditis. Mymensingh Med J. 2006;15(1):102-4.

⁶¹⁾ Three patients who spontaneously developed persistent hypothyroidism during or following treatment with antithyroid drugs for Graves' hyperthyroidism. Arch Intern Med. 1990;150(5):1105-9.

4. Eine sehr seltene aber schwerwiegende Komplikation der Autoimmunthyreoiditis besteht in der Entwicklung eines **primären Lymphoms der Schilddrüse**: (Übersichten in ^{62, 63}),
 - a. Primäre Schilddrüsenlymphome sind selten: 1-2% aller Schilddrüsenmalignome, das sind 2% aller malignen Lymphome (⁶⁴).
In 10-20% aller Lymphome und Leukämien ist die Schilddrüse mitbeteiligt; hier besteht kein Zusammenhang mit der Autoimmunthyreoiditis.
 - b. Primäre maligne Lymphome der Schilddrüse entstehen aus dem im Rahmen einer Autoimmunthyreoiditis erworbenen Mukosa assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) und werden dementsprechend als MALT - Lymphome klassifiziert.
Es werden niedrig- und hoch maligne MALT - Lymphome unterschieden. Die in der Schilddrüse häufigeren hoch malignen Malt - Lymphome entstehen entweder per se oder entwickeln sich durch Transformation aus einem niedrig malignen Lymphom.
 - c. Typischerweise sind Frauen bei bekannter Autoimmunthyreoiditis erst in höherem Alter (⁶⁵) betroffen.
 - d. **Leitsymptom ist ein rasch zunehmendes Tumorwachstum (78 %) über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten, das oft zu Lokalbeschwerden führt** (⁶⁶).
 - e. Szintigrafisch stellen sich primäre Schilddrüsenlymphome "kalt" dar.
Die Diagnose wird erst durch eine offene Biopsie (Stanzbiopsie) mit anschließender histologischer Untersuchung gestellt.
 - f. Die Organgrenzen überschreitenden Tumoren sollten nicht chirurgisch behandelt werden. Die zurzeit bevorzugte Therapiestrategie ist die Kombination von Radio- und Polychemotherapie. In verschiedenen Studien wurden erkrankungsspezifische 5-Jahres-Überlebensraten von 65–75% erreicht.
5. Als **Hashimoto-Enzephalopathie** wird eine sehr seltene steroid-sensitive, schubförmig oder stetig progrediente Enzephalopathie bezeichnet, welche mit einer Hashimoto-Thyreoiditis assoziiert ist. Charakteristische klinische Befunde sind Verwirrtheit, epileptische Anfälle, Vigilanzminderung, schlaganfallähnliche Episoden, Myoklonien und Tremor (^{67, 68},). Sichere Angaben zur Prävalenz der Erkrankung sind nicht erhebbar. In zwei US- amerikanischen Zentren wurden zwischen 1995 und 2004 aber 20 Fälle gesehen (⁶⁹).

VI. Follow up:

1. **Regelmäßige Überprüfung von TSH und ft4** und ggf. Anpassung der Schilddrüsenhormonsubstitution.
2. Die **Abstände** richten sich nach dem individuellen Krankheitsverlauf. Bei (meist zu Krankheitsbeginn) stark schwankenden Hormonspiegeln (Zerfallshyperthyreose) sind bisweilen 2 –3 monatige Kontrollintervalle erforderlich: in stabilen Phasen (bei „ausgebrannter Thyreoiditis“) sind meist 6 – 12 monatige Intervalle ausreichend.
3. **Ziel der Substitution ist ein stabiler TSH Wert im unteren Normalbereich** (bezüglich Ausnahmen siehe auch IV.a.1.g).

⁶²⁾ Fehr-Merhofa A, Fluryb R, Rüttimanna S. Von der Hashimoto-Thyreoiditis zum B-Zell-Lymphom der Schilddrüse Schweiz Med Wochenschr 1999;129:883–89

⁶³⁾ Dührsen U. Immunthyreopathien und Lymphome in Schilddrüse und Autoimmunität Herg. K. Mann, B Weinheimer, OE Janssen Walter de Gruyter Berlin New York 2002; S 310 -320

⁶⁴⁾ ACO-ASSO: <http://www.aco-asso.at/main/manual.html>

⁶⁵⁾ Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama A et al. Clinical Aspects of Primary Thyroid Lymphoma: Diagnosis and Treatment Based on Our Experience of 119 Cases 1993; Thyroid 3: 93-99

⁶⁶⁾ Earnest LM ; Cooper DS ; Sciubba JJ ; Tufano RP Thyroid MALT lymphoma in patients with a compressive goiter. Head Neck. 2006 28(8):765-70

⁶⁷⁾ Hartmann M, Schaner B, Scheglmann K, Bücking A, Pfister R. Hashimoto-Enzephalopathie: Steroid-sensitive Enzephalopathie bei Hashimoto-Thyreoiditis. Nervenarzt 2000; 71: 489–94.

⁶⁸⁾ Chong JY, Rowland LP, Utiger. RD. Hashimoto Encephalopathy Syndrome or Myth? Arch Neurol. 2003;60:164-171

⁶⁹⁾ Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vermino S, Lucchinetti C, Swanson J, Noseworthy J, Aksamit A, Carter J, Sirven J, Hunder G, Fatourechi V, Mokri B, Drubach D, Pittock S, Lennon V, Boeve B. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. Arch Neurol. 2006;63(2):197-202

4. **Sonografische Kontrollen** (6-12 Monate) haben zwei Ziele:
 - a. Identifikation von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (diese sind jedoch bei Autoimmunthyreoiditis nicht signifikant häufiger als in der Normalbevölkerung, „kalte Knoten“ auf Basis von Fibrosierungen treten aber häufiger auf!
 - b. Identifikation der noch selteneren primären Lymphome (MALT) der Schilddrüse, die bei Hashimoto Thyreoiditis häufiger als in der Normalbevölkerung auftreten.
5. Tritt eine **Schwangerschaft** ein, so sollen TSH und fT4 mindestens einmal pro Trimenon und 3 und 6 Monate post partal kontrolliert und gegebenenfalls die Substitutionsdosis angepasst werden.

VII. Spezielle Fragen:

1. **Ist es korrekt eine atrophische Verlaufsform der Autoimmunthyreoiditis als Hashimoto zu bezeichnen?**
Nein, auch wenn dies häufig gemacht wird. Die richtige Bezeichnung ist „atrophische Form der chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis“. Die von Davies (2003; Thyroid 4:317) vorgeschlagene Bezeichnung als Ord-Thyreoiditis hat sich bislang nicht durchgesetzt.
2. **Wann ist eine Autoimmunthyreoiditis gesichert?**
Der Befund einer diffus echoarme Schilddrüse in Kombination mit erhöhten Anti-TPO AK macht eine Diagnose sehr wahrscheinlich. Typisch ist ein in Relation zum Lebensalter hohes TSH, wobei auch eine initiale Zerfallshyperthyreose mit Übergang in eine latente Hypothyreose die Diagnose erhärtet.
3. **Was sage ich, wenn mich ein Patient fragt, weshalb er an einer Autoimmunthyreoiditis erkrankt ist?**
In der Regel sind keine vermeidbaren Krankheitsursachen erhebbar, eine genetische Disposition mit zusätzlichen Auslösern (hormonelle Umstellung, Stress, ...) wird häufig gesehen.
4. **Was sage ich, wenn mich ein Patient fragt, was er außer der Thyroxinsubstitution zur Besserung seiner Autoimmunthyreoiditis tun kann?**
Zusätzliche, vermeidbare Jodexposition (jodhaltige Nahrungsergänzungsmittel, Vitaminpräparate, Roborantien) ist zu unterlassen. Ein Verzicht auf jodiertes Salz ist nicht erforderlich. Sollte eine Schwangerschaft eintreten ist zumindest in jedem Trimenon die Höhe der Hormonsubstitution zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen. Für die medizinisch notwendige Verabreichung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel ist im Gegensatz zur Schilddrüsenautonomie keine besondere Vorbereitung erforderlich. Für die Gabe von Selen oder anderer antioxidativ, entzündungshemmend oder angeblich immunmodulierenden Substanzen ohne labortechnisch einwandfreiem Nachweis eines bestehenden Mangels fehlt augenblicklich noch der Beweis einer dauerhaft positiven Beeinflussung des Krankheitsgeschehens. Vorübergehende Veränderungen der Antikörperkonzentrationen sind übrigens auch unter der Thyroxinsubstitution bekannt!
5. **Muss eine Autoimmunthyreoiditis durch Feinnadelaspirationszytologie abgeklärt werden?**
Nur selten in diagnostischen Spezialfällen erforderlich.
6. **Sind differenzierte Schilddrüsenkarzinome in Autoimmunthyreoiditis häufig?**
Die Malignitätswahrscheinlichkeit „kalter Knoten“ bei Autoimmunthyreoiditis entspricht der Karzinomhäufigkeit anderer Knotenstrumen⁽⁷⁰⁾. Bei Malignitätsverdacht gilt weiterhin, was im Konsens „Der kalte Knoten“ ausgeführt wurde.
7. **Wie häufig sollen Schilddrüsen Auto-Antikörper bei Autoimmunthyreoiditis bestimmt werden?**
Bei sicherer Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis sind weitere Bestimmungen i. d. R. nutzlos und haben für den Einzelfall (außer evtl. in der Schwangerschaft) keine prognostische Aussage.
8. **Wie häufig sollen Schilddrüsen-scans bei Autoimmunthyreoiditis durchgeführt werden?**
In der Regel besteht keine diagnostische Notwendigkeit. Mögliche Ausnahmen sind neu aufgetretene Knoten, Volumszunahme oder Lymphomverdacht vor Feinnadelaspiration.
9. **Wann ist ein Auslassversuch der Thyroxintherapie indiziert?**
Im Ggs. zum M. Basedow ist eine Remission der Autoimmunthyreoiditis ein äußerst seltenes Ereignis. Bei stabilen Schilddrüsenfunktionsparametern unter Substitution ist kein Auslassversuch indiziert.

⁷⁰⁾ Intidhar Labidi, S; M hiri Chaabouni, A; Kraiem, T; Attia, N; Gritli, S; El May, A; Ben Slimane, F Thyroid carcinoma and Hashimoto thyroiditis Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 2006; 123(4):175-8.

Inbesondere ist der häufige Fehler „jetzt sind die Werte ja normal, da können wir ja die Therapie wieder weglassen“, zu vermeiden!

10. **Ab wann und wie hoch soll eine Hypothyreose substituiert werden?**

Die Mehrzahl aller Leitlinien empfiehlt die Substitution einer manifesten Hypothyreose bis zu einem TSH Wert im unteren Normalbereich. Hinsichtlich der Substitutionsbedürftigkeit einer (in zwei Messungen bestätigten) subklinischen Hypothyreose gilt, dass die Substitution um so eher begonnen wird, je mehr zusätzliche Risikofaktoren (z.B. klinische Zeichen der Hypothyreose, Hypercholesterinämie, Infertilität, ...) bestehen. Mit der Behandlung der subklinischen Hypothyreose werden 3 Ziele verfolgt:

- a. Die Weiterentwicklung von subklinischer zu einer manifesten Hypothyreose und die damit verbundenen Morbidität soll verhindert werden.
- b. Durch eine Levothyroxin-Therapie können kardiovaskuläre Funktionsstörungen gebessert werden und die Serumlipide gesenkt werden.
- c. milde Allgemeinbeschwerden und kognitive Funktionsstörungen können sich im Einzelfall bessern

Da Endpunktstudien, die den Nutzen einer Levothyroxin-Therapie der subklinischen Hypothyreose zeigen, fehlen, sind wir weiterhin in der Therapieentscheidung auf klinische Evidenz und Expertenmeinung angewiesen. Es gibt doch zahlreiche klinische Studien, die nachweisen, dass bereits im Stadium der subklinischen Hyper- und Hypothyreose kardiovaskuläre und andere Funktionsstörungen bestehen, die bei euthyreoten Patienten nicht nachweisbar sind und bei manifesten Schilddrüsenfunktionsstörungen nur in einer graduell ausgeprägteren Form vorliegen (⁷¹).

11. **Was weiß man über die Compliance in der Thyroxintherapie?**

Ergebnisse von Community-Studien zeigen, dass bei bis zu 50 % der behandelten hypothyreoten Patienten TSH-Spiegel oberhalb oder unterhalb des Referenzbereiches lagen. So hatten in der Colorado-Studie (⁷²) von 1.525 Patienten unter Levothyroxin-Medikation 17,6 % eine subklinische Hypothyreose, 0,7 % waren manifest hypothyreot und in 2 weiteren Studien wiesen bis zu 25 % der Patienten unter Levothyroxintherapie ein supprimiertes TSH auf. Auch in Deutschland zeigte die Papillonstudie unter Levothyroxintherapie einen hohen Anteil pathologischer TSH-Werte.

12. **Bringt die frühzeitige Thyroxinsubstitution bei noch normalem TSH etwas für den weiteren Verlauf ?**

Es bestehen pathophysiologische Hinweise (^{73, 74}), dass eine Schilddrüsenhormonsubstitution der Autoimmunthyreoiditis auch immunologische Effekte hat. Ein Beweis, dass dadurch das Krankheitsgeschehen verkürzt oder terminiert wird, fehlt jedoch.

13. **Wie soll die Schilddrüsenhormonsubstitution erfolgen? T4 Monotherapie oder T3 + T4?**

Trotz z.T. in der Literatur unterschiedlicher Meinungen ist mit Ausnahme der sehr seltene Konversionsstörungen in der Regel eine Thyroxin-Monotherapie angezeigt (^{75, 76}).

⁷¹) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 2004; 14; 291(2):228-38.

⁷²) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000; 28; 160(4):526-34.

⁷³) Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. Department of Endocrinology, Hospital do Servidor Publico Estadual-IAMSPE, Sao Paulo, Brazil. Thyroid. 1996 Jun;6(3):183-8.

⁷⁴) Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, Canpinar H, Karaagaoglu E, Yetgin S, Kansu E, Gedik O. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. Endocr J. 2005 Jun;52(3):337-43.

⁷⁵) Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CI, Ward LC, Stuckey BGA, Dhaliwal SS, Chew GT, Bhagat MC, Cussons AJ 2003 Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 88:4543–4550

⁷⁶) Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT 2003 Does a combination regimen of thyroxine (T₄) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T₄ alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:4551–4555