

RATIONELLE DIAGNOSTIK UND  
THERAPIE IN DER INNEREN MEDIZIN

# Endokrinologie und Stoffwechsel

Leitlinien-basierte Empfehlungen für die Praxis

Günter K. Stalla (Hrsg.)

**@ G9 D F C 6 9**



Urban & Fischer

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Hypophyse, Hypothalamus</b>	
	Kathrin H. Popp, Michael Buchfelder und Günter K. Stalla. ....	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Prolaktinom, Hyperprolaktinämie</b> .....	<b>1</b>
1.1.1	Definition und Pathogenese .....	1
1.1.2	Häufigkeit und Bedeutung .....	1
1.1.3	Diagnostik .....	1
1.1.4	Therapie. ....	2
1.1.5	Prognose .....	5
<b>1.2</b>	<b>Akromegalie</b> .....	<b>5</b>
1.2.1	Definition und Pathogenese .....	5
1.2.2	Häufigkeit und Prognose .....	6
1.2.3	Diagnostik .....	7
1.2.4	Komorbiditäten .....	8
1.2.5	Therapie. ....	9
1.2.6	Prognose .....	10
<b>1.3</b>	<b>Cushing-Syndrom</b> .....	<b>10</b>
1.3.1	Definition und Pathogenese .....	10
1.3.2	Häufigkeit und Bedeutung .....	10
1.3.3	Diagnostik .....	11
1.3.4	Therapie. ....	14
<b>1.4</b>	<b>TSHom</b> .....	<b>16</b>
1.4.1	Definition und Pathogenese .....	16
1.4.2	Häufigkeit und Bedeutung .....	17
1.4.3	Diagnostik .....	17
1.4.4	Therapie. ....	17
<b>1.5</b>	<b>Hormoninaktive Tumoren und Inzidentalome</b> .....	<b>18</b>
1.5.1	Definition und Pathogenese .....	18
1.5.2	Häufigkeit und Bedeutung .....	18
1.5.3	Diagnostik .....	18
1.5.4	Therapie. ....	20
1.5.5	Prognose .....	21
<b>1.6</b>	<b>Hypophysenvorderlappeninsuffizienz</b> .....	<b>21</b>
1.6.1	Definition. ....	21
1.6.2	Häufigkeit und Bedeutung .....	22
1.6.3	Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz .....	22
1.6.4	Diagnostik .....	22
1.6.5	Substitutionstherapie .....	24
1.6.6	Prognose .....	25
1.6.7	Sonderfall: Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter. ....	25
<b>1.7</b>	<b>ADH-Mangel (Diabetes insipidus centralis)</b> .....	<b>27</b>
1.7.1	Definitionen, Ursache und Pathogenese .....	27
1.7.2	Diagnostik .....	27
1.7.3	Therapie. ....	28
<b>1.8</b>	<b>Syndrom der inappropriaten (inadäquaten) Überproduktion von ADH (SIADH)</b> .....	<b>29</b>
1.8.1	Pathogenese .....	29
1.8.2	Diagnostik .....	29
1.8.3	Ursachen .....	29
1.8.4	Therapie. ....	30
<b>2</b>	<b>Schilddrüse</b>	
	Gerhard Hintze und Klaus Mann .....	<b>33</b>
<b>2.1</b>	<b>Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen und Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen</b> .....	<b>33</b>
2.1.1	Anamnese und körperliche Untersuchung .....	33
2.1.2	Laborchemische Funktionsdiagnostik .....	33
2.1.3	In-vivo-Diagnostik .....	34
<b>2.2</b>	<b>Struma</b> .....	<b>36</b>
2.2.1	Definition. ....	36
2.2.2	Diagnostik .....	37
2.2.3	Prophylaxe. ....	37
2.2.4	Therapie. ....	38
2.2.5	Verlaufs kontrolle und Prognose .....	39
<b>2.3</b>	<b>Hypothyreose</b> .....	<b>39</b>
2.3.1	Definition. ....	39
2.3.2	Diagnostik .....	39
2.3.3	Therapie. ....	40
<b>2.4</b>	<b>Hyperthyreose</b> .....	<b>40</b>
2.4.1	Definition. ....	40
2.4.2	Diagnostik .....	40
2.4.3	Differenzialdiagnostik. ....	41
2.4.4	Therapie. ....	41
2.4.5	Nachkontrolle und Prognose .....	43
2.4.6	Prophylaxe bei Jodexposition .....	43
<b>2.5</b>	<b>Thyreoiditiden</b> .....	<b>44</b>
2.5.1	Definition. ....	44
2.5.2	Diagnostik .....	44
2.5.3	Therapie. ....	44
2.5.4	Nachkontrolle und Prognose .....	45
<b>2.6</b>	<b>Maligne Schilddrüsentumoren</b> .....	<b>45</b>
2.6.1	Definition. ....	45
2.6.2	Diagnostik .....	45
2.6.3	Therapie. ....	46
2.6.4	Therapiekontrolle und Nachsorge .....	47
<b>3</b>	<b>Hyper- und hypokalzämische Erkrankungen, Nebenschilddrüsen Erkrankungen</b>	
	Stephan H.J. Scharla. ....	<b>49</b>
<b>3.1</b>	<b>Hyperkalzämie</b> .....	<b>49</b>
3.1.1	Definition und Basisinformation .....	49
3.1.2	Symptomatik und klinisches Bild. ....	49
3.1.3	Symptomatik bei primärem Hyperparathyreoidismus .....	49

3.1.4	Diagnostik und Differenzialdiagnose . . . . .	49	6.2	Primärer Hyperaldosteronismus . . . . .	90
3.1.5	Therapie der Hyperkalzämie . . . . .	51	6.2.1	Definition. . . . .	90
3.1.6	Nachsorge . . . . .	53	6.2.2	Diagnostik . . . . .	91
3.2	<b>Hypokalzämische Erkrankungen</b> . . . . .	54	6.2.3	Therapie. . . . .	91
3.2.1	Definition und Basisinformation . . . . .	54	6.2.4	Therapiekontrolle und Prognose . . . . .	91
3.2.2	Symptomatik und klinisches Bild. . . . .	54	6.3	<b>Androgen-/östrogenproduzierende</b>	
3.2.3	Diagnostik und Differenzialdiagnose . . . . .	55		<b>Nebennierentumoren</b> . . . . .	92
3.2.4	Therapie. . . . .	55	6.3.1	Definition und Basisinformation . . . . .	92
			6.3.2	Diagnostik . . . . .	92
			6.3.3	Therapie. . . . .	92
<b>4</b>	<b>Diabetes mellitus</b>		6.4	<b>Inzidentalome</b> . . . . .	92
	Klaus G. Parhofer . . . . .	61	6.4.1	Definition und Basisinformationen . . . . .	92
4.1	Definition und Basisinformation . . . . .	61	6.4.2	Symptomatik und klinisches Bild. . . . .	92
4.2	Diagnostik. . . . .	61	6.4.3	Diagnostik . . . . .	92
4.3	Therapie . . . . .	62	6.4.4	Therapie. . . . .	93
4.4	<b>Typ-2-Diabetes</b> . . . . .	62	6.4.5	Nachsorge . . . . .	94
4.4.1	Pharmakotherapie . . . . .	63	6.5	<b>Nebennierenrindenkarzinom</b> . . . . .	94
4.4.2	Insulinbehandlung beim Typ-2-Diabetes . . . . .	65	6.5.1	Definition und Basisinformation . . . . .	94
4.5	<b>Typ-1-Diabetes</b> . . . . .	66	6.5.2	Symptomatik und klinisches Bild. . . . .	94
4.6	<b>Therapie akuter Komplikationen</b> . . . . .	67	6.5.3	Diagnostik . . . . .	94
4.6.1	Ketoazidotisches Koma. . . . .	67	6.5.4	Therapie. . . . .	94
4.6.2	Hyperosmolares nichtketoazidotisches Koma. . . . .	68	6.5.5	Verlaufskontrolle und Prognose . . . . .	94
4.6.3	Hypoglykämie . . . . .	68	6.6	<b>Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz</b> . . . . .	95
4.7	<b>Therapie chronischer Komplikationen</b> . . . . .	69	6.6.1	Definition und Basisinformation . . . . .	95
4.7.1	Diabetische Retinopathie und Makulopathie. . . . .	69	6.6.2	Symptomatik und klinisches Bild. . . . .	95
4.7.2	Diabetische Nephropathie . . . . .	69	6.6.3	Diagnostik . . . . .	96
4.7.3	Diabetische Neuropathie . . . . .	69	6.6.4	Therapie. . . . .	96
4.7.4	Makroangiopathie . . . . .	70	6.6.5	Prognose und Therapieüberwachung . . . . .	98
4.7.5	Diabetisches Fußsyndrom . . . . .	72	6.7	<b>Adrenogenitales Syndrom (AGS)</b> . . . . .	98
			6.7.1	Definition und Basisinformation . . . . .	98
			6.7.2	Diagnostik . . . . .	98
			6.7.3	Therapie. . . . .	98
			6.7.4	Therapieüberwachung . . . . .	99
<b>5</b>	<b>Neuroendokrine Neoplasien des</b>		6.8	<b>Phäochromozytom (intraadrenales Paragangliom)</b> . . . . .	99
	<b>gastroenteropankreatischen Systems</b>		6.8.1	Definition und Basisinformation . . . . .	99
	Alexander von Werder . . . . .	75	6.8.2	Symptomatik und klinisches Bild. . . . .	99
5.1	Basisinformation . . . . .	75	6.8.3	Diagnostik und Differenzialdiagnose . . . . .	100
5.2	Epidemiologie. . . . .	76	6.8.4	Therapie. . . . .	100
5.3	Pathogenese und Pathophysiologie . . . . .	76	6.8.5	Nachsorge . . . . .	101
5.4	Pathologie. . . . .	76			
5.5	<b>Symptomatik und Diagnostik von funktionell</b>		<b>7</b>	<b>Erkrankungen der männlichen Gonaden</b>	
	<b>aktiven NET</b> . . . . .	78		Ivan Hoffmann und Hermann M. Behre . . . . .	103
5.5.1	Symptome . . . . .	78	7.1	<b>Hypogonadismus</b> . . . . .	103
5.5.2	Diagnostik . . . . .	81	7.1.1	Definitionen. . . . .	103
5.6	<b>Therapie von NET und NEC</b> . . . . .	82	7.1.2	Risiken und Folgeerscheinungen des	
5.6.1	Therapie bei funktionell aktiven NET . . . . .	82		Hypogonadismus . . . . .	105
5.6.2	Therapie zur Tumorkontrolle . . . . .	83	7.1.3	Diagnostik . . . . .	106
5.7	<b>Nachsorge</b> . . . . .	85	7.2	<b>Gynäkomastie</b> . . . . .	115
			7.2.1	Definition und Basisinformation . . . . .	115
<b>6</b>	<b>Nebenniere</b>		7.2.2	Ursachen . . . . .	115
	Stefanie Hahner und Irina Oana Chifu . . . . .	89	7.2.3	Diagnostik . . . . .	116
6.1	<b>Hyperkortisolismus</b> . . . . .	89	7.2.4	Therapie. . . . .	117
6.1.1	Definition. . . . .	89			
6.1.2	Diagnostik . . . . .	89			
6.1.3	Therapie. . . . .	90			
6.1.4	Verlaufskontrolle und Prognose . . . . .	90			

**8 Störungen von Ernährung und Stoffwechsel**

Klaus G. Parhofer und Hans Hauner ..... 121

**8.1 Fettstoffwechsel** ..... 121

8.1.1 Definition ..... 121

8.1.2 Diagnostik ..... 121

8.1.3 Therapie ..... 122

8.1.4 Therapiekontrolle und Prognose ..... 123

**8.2 Adipositas** ..... 124

8.2.1 Definition ..... 124

8.2.2 Diagnostik ..... 124

8.2.3 Therapie ..... 125

8.2.4 Verlaufskontrolle und Prognose ..... 126

**8.3 Anorexie, Bulimie** ..... 126

8.3.1 Definition ..... 126

8.3.2 Diagnostik ..... 127

8.3.3 Therapie ..... 127

8.3.4 Nachsorge und Prognose ..... 128

**8.4 Weitere Stoffwechselerkrankungen:**

Hyperurikämie, Gicht und Porphyrie ..... 128

8.4.1 Hyperurikämie und Gicht ..... 128

8.4.2 Porphyrie ..... 130

**9 Osteoporose**

Stephan H.J. Scharla ..... 133

**9.1 Definition und Basisinformation** ..... 133

9.1.1 Pathophysiologie ..... 133

9.1.2 Epidemiologie ..... 133

**9.2 Symptomatik und klinisches Bild** ..... 134

9.2.1 Diagnostik ..... 135

9.2.2 Differenzialdiagnose ..... 137

9.2.3 Therapie ..... 138

**9.3 Nachsorge** ..... 142**Appendix – die wichtigsten klinischen****Symptome** ..... 145**Register** ..... 147

# Hypophyse, Hypothalamus

## 1.1 Prolaktinom, Hyperprolaktinämie

### 1.1.1 Definition und Pathogenese

Eine Hyperprolaktinämie (erhöhtes Serum-Prolaktin) findet sich z. B. bei einer autonomen Sekretion von Prolaktin durch ein Hypophysenadenom (Prolaktinom). Wichtige Differenzialdiagnosen der Prolaktinerhöhung sind physiologische Prozesse wie Stress oder Schwangerschaft. Auch die Einnahme bestimmter Medikamente und Drogen können zu einer Prolaktinerhöhung führen. Eine Begleit- oder Enthemmungshyperprolaktinämie entsteht durch Läsionen des Hypophysenstiels, schwere primäre Hypothyreose, Niereninsuffizienz oder anderer Störungen. Selten entstehen Mischformen wie z. B. bei somatolaktotropen Hypophysenadenomen mit zeitgleicher Sekretion von Prolaktin und Wachstumshormon bei Akromegalie. Falsch hohe Prolaktinwerte entstehen durch das Laborphänomen der Makroprolaktinämie (IgG-Prolaktin-Komplexe) und sind für etwa 10–20 % aller Prolaktinerhöhungen verantwortlich. Makroprolaktin muss vom Labormediziner ausgeschlossen werden.

### 1.1.2 Häufigkeit und Bedeutung

Prolaktinome sind mit ca. 40 % die häufigsten hormonproduzierenden Hypophysentumoren und haben eine Prävalenz von 10–50/100.000 Einwohner (Melmed et al. 2011). Mit ca. 75 % sind v. a. Frauen im Alter von 25–34 J. betroffen (Kars et al. 2009, Agustsson et al. 2015).

Die häufigsten Hypophysenraumforderungen sind hormoninaktive Mikroadenome (< 10 mm) mit ca. 63 % in Autopsieserien (> Kap. 1.5; Agustsson et al. 2015). Im Gegensatz zu den Makroprolaktinomen (≥ 10 mm), die bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig vorkommen, ist das Mikroprolaktinom (< 1 cm) beim Mann sehr selten.

### 1.1.3 Diagnostik

#### Anamnese und Klinik

Die Indikation zur Diagnostik ergibt sich bei Symptomen wie Infertilität, Zyklusstörungen/Amenorrhö oder Galaktorrhö bei der Frau sowie bei Libidoverlust, Abnahme der Sekundärbehaarung, erektiler Funktionsstörung und bei einer Gynäkomastie beim Mann. Bei

Kindern ist ein Prolaktinom sehr selten, sollte bei einer Pubertas tarda aber in Betracht gezogen werden. Die Galaktorrhö ist keine unabdingbare Voraussetzung für die Diagnose eines Prolaktinoms.

Um eine medikamenten- oder drogeninduzierte Hyperprolaktinämie zu erkennen, erfordert es eine sorgfältige Anamnese. Eine Niereninsuffizienz oder Hypothyreose muss differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden (**Empfehlungsgrad A**; Melmed et al. 2011). Erst nach der Blutentnahme sollte eine körperliche Untersuchung mit Prüfung einer Galaktorrhö (Auspressen der Drüsenlappchen) sowie Anzeichen des Hypogonadismus erfolgen. Eine Stimulation der Mamillen führt zu einem physiologischen Anstieg der Serum-Prolaktinwerte und verfälscht die Präanalytik. Bei Makroprolaktinomen oder anderen suprasellären Raumforderungen müssen Zephalgien, Gesichtsfeld-/Visusstörungen und Symptome einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz abgefragt und ggf. durch klinische Untersuchungen und Funktionstests überprüft werden.

#### Differenzialdiagnostik

Wichtige Differenzialdiagnosen einer Prolaktinerhöhung sind physiologische Prozess wie Stress, Schwangerschaft und Stimulation der Brustwarzen. Auch die Einnahme bestimmter Medikamente und Drogen kann zu einer Prolaktinerhöhung führen.

Eine Begleit- oder Enthemmungshyperprolaktinämie entsteht durch Läsionen des Hypophysenstiels (z. B. durch große Hypophysen- oder supraselläre Tumoren, Entzündungen, Verletzungen oder Kompression) oder neurogene Störungen (Reizung von Thoraxnerven, z. B. bei Herpes zoster, Mamaimplantaten). Das hypothalamische Dopamin kann dann die hypophysäre Prolaktinsekretion nicht mehr ausreichend hemmen.

Differenzialdiagnosen zur Hyperprolaktinämie sind in > Tab. 1.1 aufgeführt.

#### Merke

Bei Fertilitätsstörungen/unerfülltem Kinderwunsch immer an eine Hyperprolaktinämie/Prolaktinom denken.

#### PRAXISTIPP

Beim Nachweis einer Hyperprolaktinämie ohne spezifische Symptome an eine Messinterferenz (Makroprolaktin) oder Einnahme dopaminantagonistisch wirksamer Medikamente denken.



**Tab. 1.1** Differenzialdiagnosen der Hyperprolaktinämie

<b>Physiologischer Prolaktinanstieg</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft (bis ca. 350 ng/ml)</li> <li>• Stillen (bis ca. 250 ng/ml)</li> <li>• Bruststimulation</li> <li>• Stress/Depressionen</li> <li>• Geschlechtsverkehr</li> </ul>
<b>Medikamentös induzierte Hyperprolaktinämie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroleptika (Phenothiazine, Haloperidol)</li> <li>• Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva)</li> <li>• Antiemetika</li> <li>• Magensäurehemmer (H<sub>2</sub>-Antagonisten)</li> <li>• Opiate</li> <li>• Östrogene</li> <li>• Progestine (Cyproteronacetat)</li> <li>• Antihistaminika</li> <li>• Antihypertensiva (Kalziumkanalblocker, Methyl dopa)</li> <li>• Alkoholzufuhr</li> </ul>
<b>Erkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terminale Niereninsuffizienz</li> <li>• Leberinsuffizienz</li> <li>• Schwere Hypothyreose (TSH &gt; 30 µU/ml)</li> <li>• Polyzystisches Ovarsyndrom</li> <li>• Nebennierenrindeninsuffizienz</li> <li>• Co-Sekretion bei anderen hormonaktiven Hypophysenadenomen (z. B. Akromegalie, Morbus Cushing, TSHom)</li> </ul>
<b>Enthemmungshyperprolaktinämie/ Begleithyperprolaktinämie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormoninaktive Hypophysenmakroadenome</li> <li>• Hypophysenstielerkrankungen (Hypophysitis, Sarkoidose, Histiozytose)</li> <li>• Supraselläre Raumforderungen (Lymphome, Metastasen, Kraniopharyngeome)</li> <li>• Verletzungen des Hypophysenstiels (Scher- verletzungen nach Schädel-Hirn-Trauma o. Schädelbasisfraktur)</li> </ul>

## Biochemische Diagnostik

Die Blutentnahme zur Bestimmung der basalen Prolaktinkonzentration im Serum (**Empfehlungsgrad A**; Melmed et al. 2011) sollte frühestens 1 h nach dem Aufwachen erfolgen (Prolaktin ist während des Schlafs erhöht). Geschlechtsverkehr am Morgen vor der Blutentnahme, Manipulation der Brustwarzen (forciertes Abtrocknen), physischer und psychischer Stress auf dem Weg zur bzw. während der Blutentnahme können zu erhöhten Werten führen. Die körperliche Untersuchung, insbesondere die Palpation der Mamma, sollte erst nach der Blutentnahme erfolgen.

Die Einheiten für Serum-Prolaktin (nach WHO-Standard 84/500) sind 1 ng/ml = 1 µg/l = 21,2 mIU/l. Die normale basale Prolaktinkonzentration ist assayspezifisch, Normalwert für Frauen meistens < 25 ng/ml und für Männer meistens < 20 ng/ml.

Bereits eine Hyperprolaktinämie > 40 ng/ml kann als Ursache einer Amenorrhö infrage kommen. Mäßige Hyperprolaktinämien finden sich bei schweren primären Hypothyreosen (erhöhte TRH-Spiegel stimulieren auch die Prolaktinsekretion). Eine TSH-Bestimmung gehört daher zur obligaten Basaldiagnostik. Auslöser erhöhter Prolaktinwerte bis 100 ng/ml (2000 mIU/l) können auch spezielle Medikamente (s. o.) oder supraselläre Prozesse/

Makroadenome anderer Ätiologie (sog. Begleit- oder Entzügelungs-hyperprolaktinämie) sein.

Bei Prolaktinwerten > 150 ng/ml (> 3000 mIU/l) ist ein Prolaktinom weitgehend gesichert. Makroadenome gehen meist mit hohen Serum-Prolaktinspiegeln > 250 ng/ml (> 5000 mIU/l), sogar bis > 500 ng/ml (> 10.000 mIU/l) einher (Casanueva et al. 2006). Das Laborphänomen der Makroprolaktinämie (IgG-Prolaktin-Komplexe) ist für etwa 10–20 % aller falsch hohen Prolaktinwerte verantwortlich. Dieser wird durch den Labormediziner durch einen Wiederfindungstest nach PEG-Fällung ausgeschlossen und im Laborbericht angegeben (Casanueva et al. 2006). Ebenfalls zu berücksichtigen ist der sog. **Hook-Effekt**: Liegt eine erhebliche Diskrepanz zwischen Tumorgroße und gemessenem Prolaktinwert vor, muss eine Verdünnungsreihe angelegt werden, um eine falsch niedrige Messung, wie sie bei sehr hohen Prolaktinwerten vorkommen kann, auszuschließen (Melmed et al. 2011).

Insbesondere beim Vorliegen eines Makroprolaktinoms müssen alle anderen Hypophysenfunktionen (> Kap. 1.5) teilweise in dynamischen Funktionstests überprüft werden (Casanueva et al. 2006).

## INFO

Cut-off der bildgebenden Diagnostik mittels cMRT sind ca. 3 mm.

## Lokalisationsdiagnostik und bildgebende Verfahren

Bei biochemisch nachgewiesener Hyperprolaktinämie (mehrfache Bestimmungen), die nicht auf Medikamenteneinnahme, Hypothyreose oder andere Differenzialdiagnosen zurückgeführt werden kann, muss eine Kontrastmittel-Kernspintomographie der Hypophyse und der suprasellären Region durchgeführt werden (> Abb. 1.1). Dieses Verfahren ermöglicht die zuverlässige Diagnose von Mikro- (< 10 mm) und Makroprolaktinomen (≥ 10 mm), die genaue Beurteilung der umgebenden Strukturen und der Richtung des Tumorwachstums sowie die Diagnose anderer hypophysennaher Tumoren (z. B. Kraniopharyngeom). Bei suprasellärer Ausdehnung eines Adenoms mit Nähe zum Chiasma opticum ist eine Gesichtsfelduntersuchung erforderlich (Casanueva et al. 2006).

## 1.1.4 Therapie

Eine Indikation zur Behandlung von Mikroprolaktinomen ergibt sich bei Kinderwunsch und störender Galaktorrhö und bei der Frau zur Vermeidung von Folgen des Mangels an Gestagen (anovulatorische Zyklen → Endometriumhyperplasie → Endometriumkarzinom) und Östrogen (Osteoporose, urogenitale Atrophie usw.) sowie beim Mann zur Vermeidung von Folgen des Androgenmangels (Libidoverlust, Impotenz, Osteoporose) (**Empfehlungsgrad A**; Melmed et al. 2011). Makroprolaktinome stellen i. d. R. bereits allein aufgrund der drohenden raumfordernden Wirkung (Chiasma-Syndrom usw.) eine klare Therapieindikation dar.

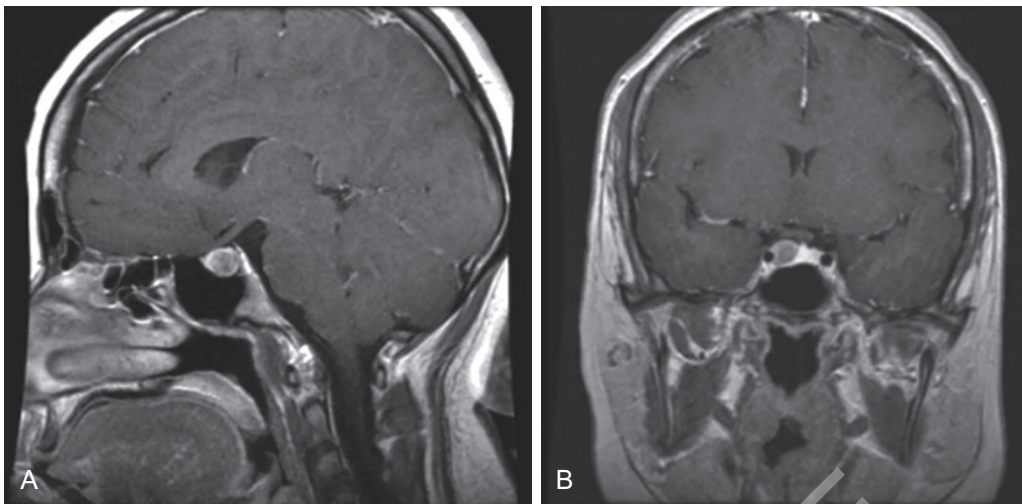


Abb. 1.1 T1-gewichtetes MRT in sagittaler (A) und koronarer (B) Schichtung eines prolaktinproduzierenden Hypophysenmikroadenoms auf der rechten Sellaseite [XXX]

Medikamentöse Therapie

Für symptomatische Patienten mit Mikro- und Makroprolaktinom ist eine medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten (DA) die Therapie der 1. Wahl mit dem Ziel einer Normalisierung des Serum-Prolaktinspiegels, zur Tumorregression und zur Behebung des Hypogonadismus (**Empfehlungsgrad A**; Casanueva et al. 2006; Melmed et al. 2011; > Tab. 1.2). Cabergolin ist dabei den anderen Dopaminagonisten vorzuziehen (**Empfehlungsgrad A**; Melmed et al. 2011).

- Bei Unverträglichkeit von Cabergolin und Bromocriptin oder Unwirksamkeit der dopaminagonistischen Therapie kann eine Therapie mit dem Non-Ergotamin-Derivat Quinagolid (Norprolac®) erfolgen. Die Therapie wird mit 25 µg/d begonnen und kann auf max. 300 µg/d gesteigert werden. Im Gegensatz zu Dopaminagonisten sind keine Nebenwirkungen auf das Myokard bekannt.
- **Mikroprolaktinome** zeigen meist keine Wachstumstendenz, daher kann bei Frauen mit Amenorrhö/Zyklusstörung ohne aktuellen Kinderwunsch/ohne Galaktorrhö als Alternative zur Therapie mit Dopaminagonisten lediglich eine Hormonsubstitution erwogen und angeboten werden (**Empfehlungsgrad B**; Casanueva et al. 2006; Melmed et al. 2011). Empfehlenswert ist bei ausgeprägter Corpus-luteum-Insuffizienz bzw. Anovulation die zyklische Substitution eines Gestagens in transformierender Dosierung, bei zusätzlichem Östrogenmangel die zyklische Östrogen-Gestagen-Substitution, die bei jüngeren Frauen auch durch ein niedrig dosiertes orales Kontrazeptivum erfolgen kann. Ein durch die Hormonsubstitution induziertes Tumorstadium der Mikroprolaktinome ist nach heutigen Erfahrungen nicht zu befürchten (Melmed et al. 2011). In analoger Weise kann bei Männern mit Mikroprolaktinom und Hypogonadismus bei fehlendem Kinderwunsch alternativ zur Therapie mit Dopaminagonisten auch eine Androgensubstitution erfolgen.
- **Makroprolaktinome** sollten mit dopaminagonistischen Substanzen therapiert werden, um eine Tumorstadiumsregression zu erreichen (**Empfehlungsgrad A**; Melmed et al. 2011). Unter medikamentöser Behandlung zeigt sich oft eine rasche Größenregression des Adenoms.

Tab. 1.2 Gebräuchliche Dopaminagonisten zur Behandlung der Hyperprolaktinämie (Einnahme grundsätzlich immer zu oder direkt nach einer Mahlzeit)

Wirkstoff	Dosierung	Einnahmeintervall	Bemerkungen
Cabergolin	0,5–3,5 mg/Wo.	Meist 1–2 ×/Wo., bis max. 1 ×/d	Therapie der 1. Wahl (First-line Treatment) DA der 2. Generation
Quinagolid	75–600 µg/d	1 ×/d	DA der 2. Generation
Bromocriptin	1,25–30 mg/d	1–3 ×/d	DA der 1. Generation

- Bei **medikamentös induzierten Hyperprolaktinämien** sollte interdisziplinär evaluiert werden, ob ggf. eine Beendigung der Medikation oder eine Therapieumstellung (z. B. von Haloperidol/ Risperidon auf Aripiprazol; Ajmal et al. 2014) erfolgen kann. Bei asymptomatischen Patienten mit Hyperprolaktinämie ohne Hypogonadismus muss keine Therapieumstellung erfolgen. Bei Hyperprolaktinämie und Hypogonadismus kann eine entsprechende Sexualhormonsubstitution sowie nach interdisziplinärer Diskussion (**cave**: mögliche Aufhebung der Effekte des aus anderer Indikation gegebenen Dopaminantagonisten) ggf. auch eine vorsichtige Therapie mit Dopaminagonisten erfolgen (**Empfehlungsgrad C**; Melmed et al. 2011).

PRAXISTIPP

Bei Frauen ohne Kinderwunsch kann lediglich eine Hormonsubstitution erwogen werden.

Therapie bei Kinderwunsch, Schwangerschaft und Laktation

Bei Frauen mit Prolaktinom/funktioneller Hyperprolaktinämie und aktuellem Kinderwunsch ist die Prolaktinsenkung mit Dopaminagonisten die Methode der 1. Wahl. Die gonadotrope Hypophysenachse erholt sich nach Beginn einer dopaminagonistischen Therapie

i. d. R. rasch. Bei einem Mikroprolaktinom kann gleich nach Therapiebeginn eine Konzeption angestrebt werden. Bei Makroprolaktinomen sollte zunächst eine sichere Kontrazeption erfolgen, um unter der Dopaminagonisten-Therapie zunächst eine ausreichende Tumorschrumpfung zu erreichen. Vor Eintritt einer Schwangerschaft sollte eine Operationsindikation ausgeschlossen sein. Stellen sich trotz Normalisierung der Prolaktinspiegel keine suffizienten Ovulationen ein, können diese durch zusätzliche Gaben z. B. von Clomifen (off-label auch Letrozol), pulsatilem GnRH oder Gonadotropinen induziert werden.

Bislang bestehen keine Hinweise auf einen schädlichen Effekt der Dopaminagonisten Bromocriptin (in >6200 dokumentierten Schwangerschaften) und Cabergolin (in >820 dokumentierten Schwangerschaften) in der Frühschwangerschaft. Daher werden diese üblicherweise erst abgesetzt, wenn die Schwangerschaft durch einen positiven Test gesichert ist (Casanueva et al. 2006). Die Raten an Spontanaborten, Extrauteringraviditäten, Schwangerschaftskomplikationen und kongenitalen Anomalien bei Schwangerschaften, die nach Bromocriptin bzw. Cabergolin auftreten, unterscheiden sich nicht von denen eines Normalkollektivs (Molitch 2010). Alle anderen Dopaminagonisten werden bei Kinderwunsch dagegen wegen des fehlenden Sicherheitsprofils aktuell nicht empfohlen oder sind kontraindiziert (Casanueva et al. 2006).

Ein Tumorwachstum während der Schwangerschaft ist ein seltenes Ereignis (<2 % bei Mikroadenomen etwa 15 % bei Makroprolaktinomen). Eine normale Laktation ist möglich, ohne dass eine Stimulation des Tumorwachstums befürchtet werden muss. Die Bestimmung von Serum-Prolaktin in Schwangerschaft und Stillzeit ist nicht sinnvoll, da es hier physiologischerweise zum Anstieg des Serum-Prolaktins kommt (**Empfehlungsgrad A**; Casanueva et al. 2006; Melmed et al. 2011). Eine MRT-Diagnostik ohne Kontrastmittel während der Schwangerschaft wird bei Symptomen wie unklaren Zephalgien oder neuen Gesichtsfelddefekten empfohlen (raumfordernde Wirkung). Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypophysenapoplexie (Petersenn et al. 2023).

### Merke

Während der Schwangerschaft/Stillphase vergrößert sich die Hypophyse physiologischerweise um ca. 135 %. Prolaktin steigt dabei bis zum 10-Fachen an. Eine Bildgebung wird erst bei Zephalgien oder Gesichtsfeldausfällen empfohlen.

### Dopaminagonisten und Dosierung

Bei 3–12 % aller Patienten kommt es zu einer DA-Unverträglichkeit. Wegen möglicher, teils ausgeprägter Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, depressive oder manische Symptome u. a.) sollte eine Therapie mit Dopaminagonisten einschleichend begonnen werden (vorzugsweise Einnahme des jeweiligen Präparats abends nach dem Essen). Die Dosierung wird langsam bis zum Erreichen eines normalen Prolaktinspiegels bzw. bis zur Höchstdosierung gesteigert (> Tab. 1.2). Die Dopaminagonisten der 2. Generation werden aufgrund spezifischerer Wirkung auf den Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor besser vertragen und sind besser wirksam.

Deshalb sollte insbesondere bei Makroadenomen bereits eine initiale Therapie mit Cabergolin erfolgen (Casanueva et al. 2006; Melmed et al. 2011). Aktuelle Leitlinien favorisieren aufgrund der besseren Verträglichkeit und Wirksamkeit generell den Einsatz von Cabergolin (**Empfehlungsgrad A**; Casanueva et al. 2006; Melmed et al. 2011). Lediglich bei Kinderwunsch oder Tumorwachstum während der Schwangerschaft wird aufgrund des besseren Sicherheitsprofils und der besseren Datenlage aktuell noch der Einsatz von Bromocriptin favorisiert (**Empfehlungsgrad C**; Melmed et al. 2011).

Bei einer Unverträglichkeit von Bromocriptin als Dopaminagonisten der 1. Generation ist eine Umstellung auf Cabergolin als Dopaminagonisten der 2. Generation notwendig (**Empfehlungsgrad A**; Casanueva et al. 2006; Melmed et al. 2011).

Bei gastrointestinalen Nebenwirkungen kann eine vaginale Applikation erwogen werden (Stumpf et al. 2023).

### Merke

Das Prolaktinom ist im Regelfall die einzige hormonproduzierende Raumforderung, die primär medikamentös behandelt werden kann.

### Kontraindikationen und Warnungen

Dopaminagonisten schwächen die Wirkung von Dopaminantagonisten (z. B. Neuroleptika bei Schizophrenie, Metoclopramid, Domperidon bei gastrointestinalen Motilitätsstörungen, Sulpirid bei Schwindelzuständen) ab bzw. heben sie auf. Hier ist ggf. in Absprache mit den entsprechenden Fachdisziplinen eine Dosisanpassung der Dopaminantagonisten zu erwägen bzw. die Indikationsstellung für Dopaminagonisten und -antagonisten zu überdenken (Melmed et al. 2011). Ist eine Schwangerschaft unerwünscht, müssen Frauen im reproduktiven Alter unter Therapie mit Dopaminagonisten auf die Notwendigkeit kontraceptiver Maßnahmen hingewiesen werden.

Für die Ergot-abstammenden Dopaminagonisten (Bromocriptin, Cabergolin) besteht über die Stimulation des 5-Hydroxytryptamin<sub>2B</sub>-Rezeptors (5-HT<sub>2B</sub>-R) das prinzipielle Risiko der Entwicklung einer Endokardfibrose und einer Valvulopathie des Herzens. Diese wurden bisher insbesondere unter Hochdosistherapie bei Patienten mit Morbus Parkinson beschrieben (z. B. Risiko einer Valvulopathie besonders hoch unter Cabergolin bei einer Tagesdosis von [!] >3 mg und einer mittleren kumulativen Dosis >2000 mg, mit einer Ereignishäufigkeit von 33/10.000). Bei den sehr viel niedrigeren Therapiedosen in der Endokrinologie (z. B. Cabergolin-Wochedosis von [!] 0,5–3,5 mg) ist das Risikopotenzial deutlich geringer, kann jedoch bislang nicht abschließend beurteilt werden. Die aktuelle Empfehlung ist, bei allen Patienten initial und unter Therapie mit Dopaminagonisten z. B. in jährlichen Abständen eine thorakale Echokardiographie zum Ausschluss einer Valvulopathie durchzuführen. Die aktuellen Leitlinien fordern bislang kein regelmäßiges Screening mittels Echokardiographie für Patienten mit niedrig dosierter Cabergolin-Medikation (Wochendosis <1–2 mg; Casanueva et al. 2006).

In seltenen Fällen kann es bei Makroprolaktinomen unter dopaminagonistischer Therapie zu Impulskontrollstörungen wie Hypersexualität, Spielsucht oder Kleptomanie kommen (Sanjan et al. 2023).



## 2.1 Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen und Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenerkrankungen sind charakterisiert durch Störungen der Funktion und der Morphologie. Pathogenetisch liegen unterschiedliche Krankheitsbilder zugrunde. Der klinische Schweregrad einer Funktionsstörung korreliert im Einzelfall nicht streng mit den Schilddrüsenhormonparametern und ist u. a. abhängig vom Alter und von Nebenerkrankungen des Patienten.

### 2.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die **Anamnese** berücksichtigt familiäre Struma- und Karzinomhäufigkeit, Risikofaktoren für ein Malignom, Jodexposition, Medikamente, Lokalbeschwerden, klinische Zeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung, Augensymptome, Rauchgewohnheiten sowie sonstige Vor- und Begleiterkrankungen.

Die **körperliche Untersuchung** beinhaltet die Inspektion und Palpation der Schilddrüse einschließlich Isthmusbereich und Jugulum, die Messung des Halsumfangs, die Beurteilung der Konsistenz der Schilddrüse und von Knoten, Schluckverschieblichkeit, Stridor, Einflusstauung, Heiserkeit, Halslymphknoten, einer möglichen Augenbeteiligung sowie die klinische Einschätzung der Stoffwechsellaage und von Begleiterkrankungen.

### 2.1.2 Laborchemische Funktionsdiagnostik

Die Schilddrüsenfunktion wird durch hypothalamische/hypophysäre Zentren gesteuert. Durch die enge Rückkoppelung der freien, ungebundenen Schilddrüsenhormone auf Hypothalamus und Hypophyse wird die Sekretion von Thyreotropin (TSH) aus thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) kontrolliert. Dies gilt unter der Voraussetzung, dass keine hypothalamische/hypophysäre Fehlregulation vorliegt. Schilddrüsenhormone liegen in freier, überwiegend aber in proteingebundener Form (Verhältnis 1 : 100) in der Zirkulation vor. Veränderungen der Proteinbiosynthese und insbesondere des thyroxinbindenden Globulins (TBG) unter Kontrazeptiva und in der Schwangerschaft können die Gesamthormonspiegel wesentlich verändern. Eine Fehlinterpretation solcher, für die Schilddrüsenfunktion nicht relevanten Veränderungen kann durch die Bestimmung der freien Hormonkonzentrationen ( $ft_3$ ,  $ft_4$ ) vermieden werden (**Empfehlungsgrad B**; Demers, Spencer 2003).

Zentrale Bedeutung für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion hat die Bestimmung des **basalen TSH**. Der TRH-Test ist entbehrlich geworden. Zum Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung und somit zum Nachweis einer euthyreoten Stoffwechsellaage ist unter der Voraussetzung einer normalen hypothalamischen/hypophysären Funktion die Bestimmung von TSH ausreichend.

#### Merke

Ein normaler TSH-Wert belegt die euthyreote Stoffwechsellaage.

Bei erniedrigtem TSH müssen die freien Hormone  $ft_4$  und  $ft_3$ , bei erhöhtem TSH  $ft_4$  bestimmt werden. Bei V. a. einer Immunit-hyreopathie mit Hyperthyreose wird die Bestimmung von TSH-Rezeptorantikörpern (TRAK), bei Hypothyreose von Schilddrüsenperoxidaseantikörpern (TPO-AK) empfohlen, bei akut-subakuter Thyreoiditis (de Quervain) BSG oder CRP.

Bei der Erstabklärung nodulärer Schilddrüsenveränderungen ist ein **Calcitonin-Screening** zum Ausschluss/Beleg eines medullären Schilddrüsenkarzinoms auch im Hinblick auf eine Kosten-Nutzen-Analyse gerechtfertigt (Cheung et al. 2008). Bei erhöhtem basalem Calcitonin ( $Ct > 10 \text{ pg/ml}$ ) ist zur weiteren Abklärung ein Stimulationstest erforderlich. Goldstandard war hierbei der Penta-gastrin-Test. Wegen der Schwierigkeit der Verfügbarkeit des Präparats wurde als mögliche Alternative eine Stimulation mit Kalzium vorgeschlagen (Doyle et al. 2009). Die Stimulation mit Kalzium ist vergleichsweise höher. Grenzwerte sind bisher nur für ein Referenzkollektiv evaluiert, der Test für die Tumordiagnostik ist noch nicht ausreichend abgesichert.

Bei erhöhtem Calcitonin  $> 100 \text{ pg/ml}$  besteht der dringende V. a. das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) und bei dessen Nachweis die Indikation zur genetischen Diagnostik (RET-Protoonkogen; Keimbahnmutation bei MEN 2). Ferner besteht die Indikation zur (bei Kindern prophylaktischen) Thyreoid-ektomie und Lymphknotendissektion. Bei MEN 2 muss präoperativ ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden (Wells et al. 2015). Unspezifisch erhöhte Calcitonin-Werte können durch Protonen-pumpen-Inhibitoren, Niereninsuffizienz, Sepsis und selten Immunit-hyreoiditiden bedingt sein.

**Thyreoglobulin (Tg)** wird nicht in der präoperativen, sondern lediglich in der postoperativen Diagnostik differenzierter Schilddrüsenkarzinome eingesetzt. Tg gilt als sensitiver und spezifischer Tumormarker. Bei der Messung sind mögliche Interferenzen mit Thyreoglobulin-Antikörpern zu berücksichtigen.

### 2.1.3 In-vivo-Diagnostik

Sie dient im Wesentlichen der Erfassung von Schilddrüsenkrankheiten durch funktionstopographische (Szintigraphie) und morphologische (Sonographie) Informationen. In der Primärdiagnostik ist die Schilddrüsenultraschalluntersuchung obligat, die Szintigraphie ist bei der Abklärung von Schilddrüsenknoten > 1,5 cm zusätzlich erforderlich. Seltener werden Zusatzinformationen durch Röntgenuntersuchungen, Computer- (CT), Kernspin- (MRT) oder Positronenemissionstomographie (PET) benötigt (**Empfehlungsgrad B**; Haugen et al. 2016; Lehnert 2015; Dietlein et al. 2016a; Garber et al. 2012).

### Schilddrüsenultraschall

Mit der Sonographie lassen sich unabhängig vom Funktionszustand und von einer schilddrüsenpezifischen Therapie in jedem Lebensalter die Topographie der Schilddrüse in allen drei Raumebenen – und damit auch das Volumen – sowie morphologische Veränderungen erfassen. Ihre zentrale Bedeutung in der Schilddrüsendiagnostik als risikolose und beliebig wiederholbare morphologische Untersuchungsmethode ist unumstritten.

#### Merke

Die Sonographie stellt die wichtigste bildgebende Untersuchung der Schilddrüse dar.

Die Untersuchung wird am liegenden Patienten bei leicht überstrecktem Hals durchgeführt. Für eine ausreichende Auflösung ist ein Schallkopf mit einer Frequenz > 7,5 MHz Voraussetzung.

Beurteilungskriterien, die formalisiert im Verlauf dokumentiert werden müssen, sind die Größe beider Lappen, die Echogenität im Vergleich zur angrenzenden Halsmuskulatur (echonormal, echoreich, echoarm, echokomplex, echofrei), Verkalkungen (Mikro-, Makrokalk), fokale Veränderungen (Größenbestimmung in drei Ebenen), die Randbegrenzung (scharf, unscharf), ein echoarmer Randsaum, Merkmale der Vaskularisation sowie die Größe und die Struktur zervikaler Lymphknoten. Zur Beschreibung von Knoten hat sich das Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) durchgesetzt. Hierzulande kommt zumeist das von der Europäischen Schilddrüsengesellschaft (ETA) 2017 publizierte EU-TIRADS zum Einsatz (➤ Abb. 2.1 ➤; Russ et al. 2017).

Die **Duplexsonographie** ist ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik geworden. Sie liefert entscheidende Zusatzinformationen über eine verstärkte Vaskularisation des Organs bei der Basedow-Hyperthyreose, der Immunitheoretis, der Differenzialdiagnose der amiodaroninduzierten Hyperthyreose (Typ I: verstärkte Vaskularisation, Typ II: verminderte Vaskularisation; Alexander et al. 2020). Eine verstärkte zentrale Durchblutung bei Knoten erhöht die Malignomwahrscheinlichkeit, auch wenn dies in den jüngsten Leitlinien der amerikanischen Schilddrüsengesellschaft nicht so beschrieben wird (Haugen et al. 2016). Die Durchblutung fokaler Läsionen sollte typisiert werden (Typen 0–4; ➤ Tab. 2.1).

#### Diagnostische Aussagekraft

➤ Tab. 2.2.

Diagnosen sind mit der Sonographie allein nicht möglich. Ebenso lassen sich keine Angaben zur Funktion oder Histologie treffen, jedoch kann der sonographische Befund auf bestimmte Schilddrüsenkrankheiten hinweisen. Die sonographische Volumetrie ist die exakteste Methode zur Größenbestimmung der Schilddrüse. Die Gradeinteilung der Struma nach den WHO-Kriterien hat nur

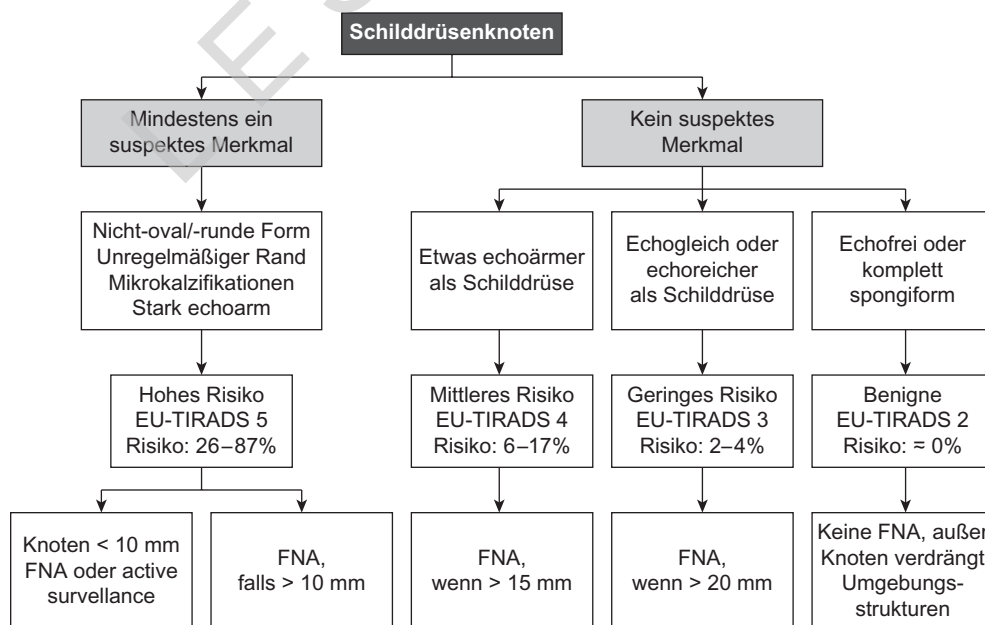


Abb. 2.1 EU-TIRADS-Klassifikation der Schilddrüsenknoten mit Angabe des ungefähren Malignitätsrisikos (aus Russ et al. 2017) [XXX]

**Tab. 2.1** Duplexsonographische Typisierung von Schilddrüsenknoten

Typ	Beurteilung
0	Kein sichtbarer Blutfluss
1	Schwacher intranodaler Blutfluss
2	> 25 % der äußeren Begrenzung (des Halo) sind durchblutet
3	> 25 % der äußeren Begrenzung (des Halo) sind durchblutet + schwacher intranodulärer Blutfluss
4	Sehr starke Durchblutung mit pathologischen Gefäßen („Blutseen“)

**Tab. 2.2** Echomuster und duplexsonographische Typisierung von Schilddrüsenveränderungen (Alexander et al. 2020)

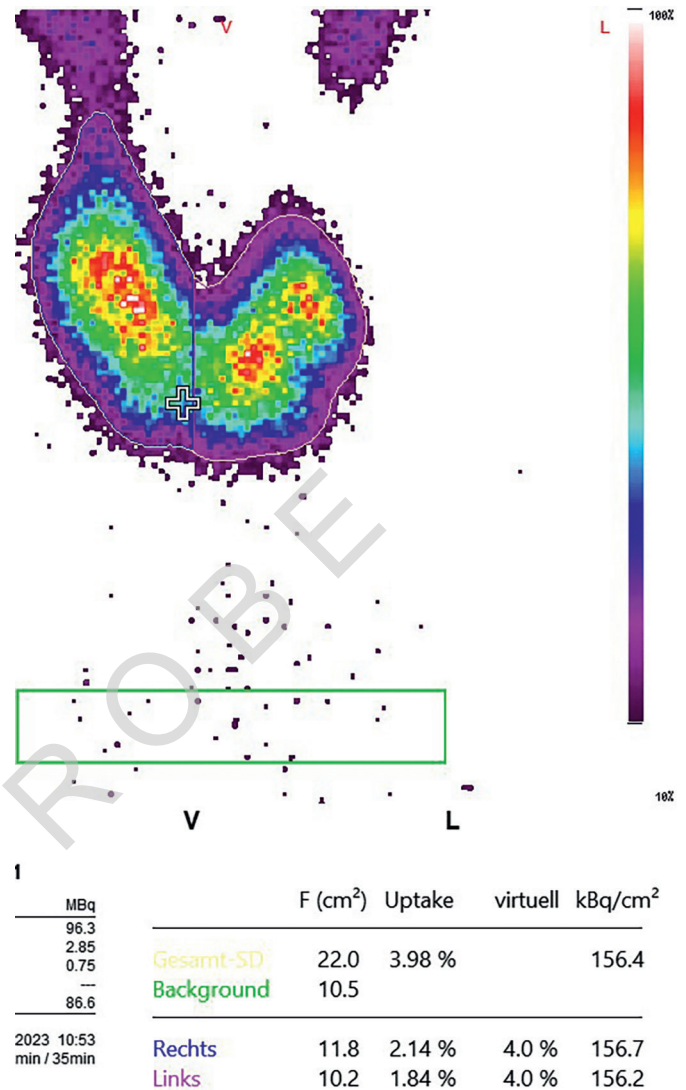
Krankheitsbild	Typisches Echomuster	Vaskularisation
<b>Autonomes Adenom o. inaktives Adenom</b>	Echoarme Knoten (mit echoarmem Randsaum, oft auch mit zystischen Anteilen)	Geringe/mäßige Randvaskularisation
<b>Multifokale Autonomie</b> (> Abb. 2.2)	Multiple echoarme Knoten (nicht immer scharf abgrenzbar), oft mit zystischen Veränderungen; echodichte Strukturen (Kalk)	
<b>Morbus Basedow</b>	Meist diffuse Echoarmut	Diffuse Hypervaskularisation
<b>Lymphozytäre Thyreoiditis</b>		Mäßige Hypervaskularisation
<b>Subakute Thyreoiditis (de Quervain)</b>	Umschriebene unscharf begrenzte, echoarme bis echokomplexe Areale, seltener Echoarmut der ganzen Schilddrüse	Regionale Hypovaskularisation
<b>Malignom</b>	Echoarme, echokomplexe Areale/Knoten, Mikrokalk	Zentrale Hypervaskularisation

noch orientierenden Charakter. Die Schilddrüsengröße lässt sich aus der Summe beider Lappenvolumina bestimmen, die sich jeweils aus dem Produkt der maximalen Dicke, Breite, Länge und des Faktors 0,5 errechnen. Der systematische Fehler der sonographischen Volumenbestimmung liegt bei etwa 10 %. Für die Intraobserver-Variabilität sind etwa 10 %, für die Interobserver-Variabilität bis zu 25 % zu veranschlagen. Bei der Verlaufsbeobachtung sollten deshalb sonographische Untersuchungen möglichst immer vom gleichen Beobachter vorgenommen werden.

Relativ neu in der sonographischen Diagnostik ist die **Real-time-Elastographie**. Sie erlaubt die Beurteilung des Härtegrads von Knoten. Weiche Knoten sind praktisch immer benigne, harte haben eine erhöhte Malignomwahrscheinlichkeit. Zusammen mit den anderen sonographischen Kriterien der Malignität hat sich die Spezifität der Diagnostik hierdurch deutlich verbessert (> 80 %; Hong et al. 2009; Rago et al. 2010; Razavi et al. 2013).

### Diffuse Strukturveränderungen

Je nach klinischem Befund und Schilddrüsenfunktion lassen echoreiche Schallbilder an regressive Veränderungen und diffus echoarme Bilder an immunogene Schilddrüsenerkrankungen (Morbus Basedow oder lymphozytäre Thyreoiditis) denken, seltener an ein Malignom. Unscharf begrenzte echoarme Bilder weisen ebenso wie

**Abb. 2.2** ((multifokale Autonomie [XXX] ##Wend##))**Tab. 2.3** Sonographische Kriterien zur Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten (aus Azizi, Malboosbaf 2017)

Kriterium	Benigner Knoten	Maligner Knoten
<b>Rand</b>	Scharf, abgrenzbar	Unscharf, schlecht abgrenzbar
<b>Form</b>	Regulär	Unregelmäßig konfiguriert
<b>Echostruktur</b>	Reine Zyste	Solider Knoten, solide u. zystische Areale
<b>Echogenität</b>	Echoreich o. echonormal	Echoarm o. echokomplex
<b>Verkalkung</b>	Keine	Mikro- u. Makroverkalkungen
<b>Randsaum</b>	Halozeichen	Kein Halo
<b>Durchblutung</b>	Geringe Vaskularisation, dominierende Randvaskularisation	Hypervaskularisation im Rand- u. Binnenbereich
<b>Zervikale Lymphknoten</b>	Keine, < 5 mm, oval; Vaskularisation: Zentralgefäß	Vergrößert > 1 cm, rundlich, kein Zentralgefäß

echokomplexe Bilder auf ein Malignom oder eine subakute Thyreoiditis hin. Zu typischen Malignomkriterien ➤ Tab. 2.3 (Haugen et al. 2016; Dietlein et al. 2016; Pacini et al. 2006; Gharib et al. 2016; Drake et al. 2013). Die Knotenbeurteilung richtet sich nach der TIRADS-Klassifikation (Russ et al. 2017).

## Nuklearmedizinische In-vivo-Diagnostik

Zur In-vivo-Diagnostik werden kurzlebige, ausschließlich  $\gamma$ -Strahlung emittierende Radionuklide in Form von  $^{99m}\text{Tc}$ -Per technetat oder  $^{123}\text{I}$ -Natriumjodid angewandt.  $^{99m}\text{Tc}$  weist als kurzlebiges Generatorknuklid den Vorteil der allgemeinen Verfügbarkeit und der geringsten Strahlenexposition auf. Für spezielle Fragestellungen (thyreoidale Jodid-Clearance, Darstellung dystopen Schilddrüsengewebes, Perchloratdepletionstest) ist  $^{123}\text{I}$  das Radionuklid der Wahl.  $^{131}\text{I}$  wird zur Vorbereitung einer Radiojodtherapie und im Rahmen der Ganzkörperszintigraphie bei der Verlaufskontrolle des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt.

Als Untersuchungsgerät ist heute generell die Gamma-Kamera wegen ihrer hohen Auflösung, der Möglichkeit zur Szintigrammnachbearbeitung und zur quantitativen Bestimmung der Jodid-Clearance bzw. von Clearance-Äquivalenten einzusetzen (Haugen et al. 2016; Dietlein et al. 2016a; Dietlein et al. 2016b).

Die wichtigste **Indikation** zur  $^{99m}\text{Tc}$ -Szintigraphie mit quantitativer Bestimmung des Uptakes (TcTu) ist die Abklärung von Schilddrüsenknoten >1 cm und zwar in Deutschland unabhängig vom TSH-Wert, da >60 % der funktionell relevanten Autonomien mit einem normalen TSH einhergehen (Görges et al. 2011; Graf et al. 2012). Kalte Knoten können erkannt und punktionszytologisch weiter abgeklärt werden. Nützlich ist die  $^{99m}\text{Tc}$ -Szintigraphie auch bei unklaren Fällen in der Differenzialdiagnose des Morbus Basedow, der Autonomie und dem Marine-Lenhart-Syndrom (Kombination aus beidem) sowie der Überprüfung des Erfolgs einer definitiven Therapie fokaler Autonomien (➤ Abb. 2.3; ➤ Abb. 2.4).

### Merke

Bei Schilddrüsenknoten mit einem Durchmesser >1 cm ist eine – i. d. R. einmalige – Szintigraphie indiziert.

## Feinnadelaspiration und Zytologie

In Verbindung mit Sonographie und Szintigraphie ist die zytologische Untersuchung von Schilddrüsenaspirationsmaterial ein wichtiges Instrument der morphologischen Diagnostik. Sensitivität und Spezifität der Zytologie liegen, abhängig von der Qualifikation des Punkteurs und Zytologen, zwischen 70 und 90 %. Jeder szintigraphisch kalte Knoten >1 cm und/oder sonomorphologisch verdächtige Knoten auch <1 cm sowie rasch wachsende Knoten sind sonographisch gezielt durch Feinnadelaspirationszytologie zu untersuchen (Haugen et al. 2016; Dietlein et al. 2016b; Pacini et al. 2006; Gharib et al. 2016; Drake et al. 2013). Dabei ist die gezielte Punktion kleiner Knoten zur selektiven Aspiration nodulären Gewebes je nach Lage des Knotens

häufig schwierig. Zur Beurteilung eines Schilddrüsenpunktsats hat sich die sog. Bethesda-Klassifikation durchgesetzt (Cibas, Alil 2009). Hier ergeben sich folgende Klassifikationen:

- Bethesda-Klasse 1: nichtdiagnostisch oder zystische Flüssigkeit
- Bethesda-Klasse 2: gutartig
- Bethesda-Klasse 3: Atypie oder follikuläre Läsion von unbestimmter Signifikanz
- Bethesda-Klasse 4: follikuläre Neoplasie
- Bethesda-Klasse 5: auf Malignität verdächtiger Befund
- Bethesda-Klasse 6: Malignom

Die jüngsten Zahlen aus Deutschland zur Inzidenz eines Malignoms wurden für Frauen mit 9,1 Fällen und für Männer mit 3,9 Fällen pro 100.000 angegeben (ZfKD 2017/18).

## Radiologische Untersuchungen

Konventionelle Röntgenaufnahmen des Thorax im p.-a. Strahlengang werden bei großen und/oder retrosternalen Knotenstrumae ergänzend zur Beurteilung von Verlagerungen und Einengungen der Trachea herangezogen. Retrosternale und intrathorakale Strumae sind i. d. R. besser auf seitlichen Aufnahmen zu erkennen. Die früher durchgeführte Tracheazielaufnahme wird heute oft durch eine CT-Untersuchung ersetzt. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Beeinträchtigung ist eine ganzkörperplethysmographische Bestimmung der Atemwegswiderstände erforderlich.

Der Ösophagusbreischluck kann zur Erkennung retrotrachealer Strumaanteile und oberer Ösophagusvarizen (sog. Downhill-Vari-zen) sowie zur Diagnostik von Divertikeln herangezogen werden.

Die MRT-Untersuchung eignet sich gut zur Darstellung retrosternaler und mediastinaler Schilddrüsenanteile und von Weichteilmastasen (Leber; Drake et al. 2013).

## 2.2 Struma

### 2.2.1 Definition

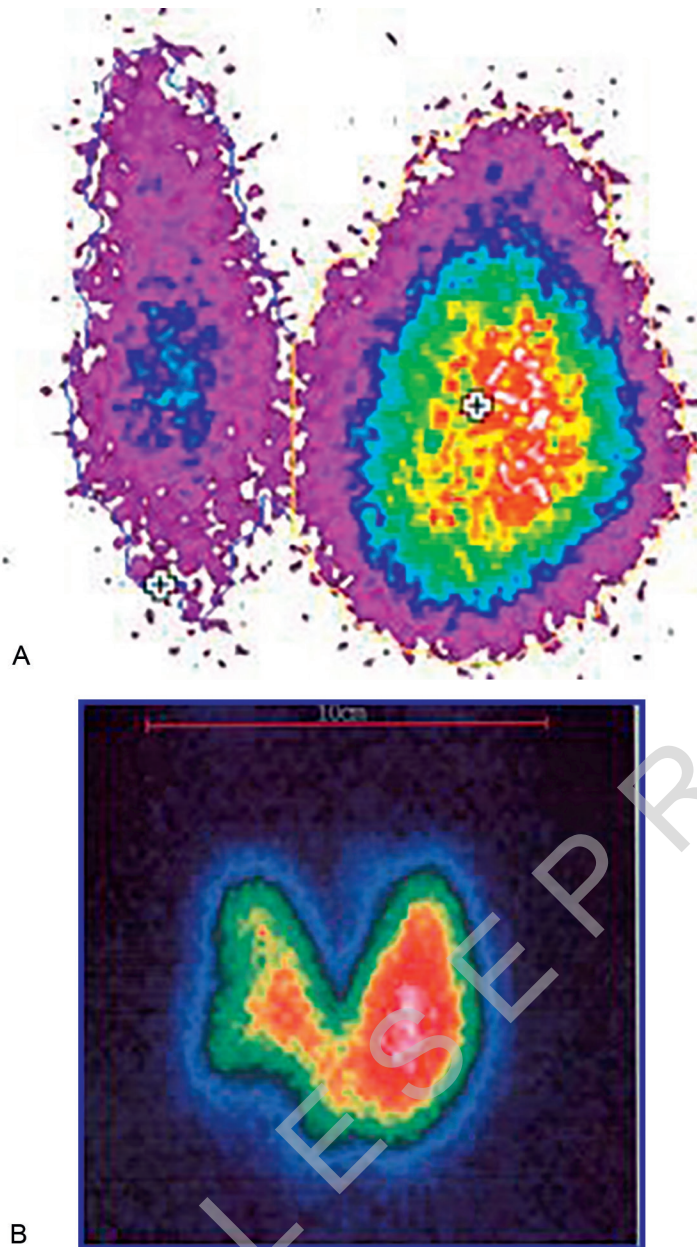
Grundsätzlich wird der Begriff Struma für die Schilddrüsenvergrößerung benutzt. Hauptursache in Deutschland war bisher der Jodmangel.

### INFO

#### Pathogenetische Einteilung der Struma

- Bei Jodmangel
- Bei Immunthyreopathien
- Bei Autonomie
- Bei Zystenbildung, durch Blutung nach Trauma
- Bei Entzündungen
- Bei Schilddrüsentumoren
- Bei neoplastischer Produktion von TSH und TSH-ähnlichen Substanzen
- Bei Akromegalie
- Bei Enzymdefekten
- Bei Hormonresistenz
- Bei Befall der Schilddrüse durch extrathyreoidale bzw. systemische Erkrankungen





**Abb. 2.3** („Heißer“ Knoten (unifokale Autonomie, a), kalter Knoten (b))) [XXX]

### 2.2.2 Diagnostik

Zur Basisdiagnostik gehören Anamnese und körperliche Untersuchung, Abklärung der Schilddrüsenfunktion (basales TSH,  $fT_4$ ), Sonographie mit Volumetrie. Die Szintigraphie erfolgt bei Knoten  $> 1$  cm Durchmesser. Eine Feinnadelpunktion ist bei sonographisch verdächtigem Befund und/oder kalten Knoten notwendig.

### 2.2.3 Prophylaxe

Mehr als 90 % der Kropfentwicklungen können durch eine ausreichende Jodversorgung verhindert werden. Sie hat sich in den letzten 30 J. in Deutschland durch freiwillige Verwendung von Jodsalz in

Lebensmitteln und Gemeinschaftsküchen gebessert, was zu einem Rückgang von Strumae und Knoten bei Jugendlichen geführt hat. Die erforderliche Menge an Jod ( $200 \mu\text{g/d}$  für Erwachsene,  $230\text{--}260 \mu\text{g/d}$  für Schwangere und Stillende) ist noch nicht flächendeckend erreicht. Risikogruppen wie Schwangere und Jugendliche aus Familien mit Knotenstrumae sollten weiterhin mit Jodid ( $100\text{--}150 \mu\text{g/d}$ ) substituiert werden. Allerdings ist auf eine Überversorgung durch jodhaltige Multivitaminpräparate zu achten (Lehnert 2015). Ferner benötigt die Schilddrüse Spurenelemente wie Eisen und Selen. Die mittlere Jodausscheidung liegt derzeit um  $120 \mu\text{g}$  Kreatinin; eine Studie zeigte einen Mittelwert von  $109 \pm 81 \mu\text{g/g}$  Kreatinin (Brauer et al. 2005).

Als Jodprophylaxe für **Risikogruppen** gelten derzeit folgende Empfehlungen:

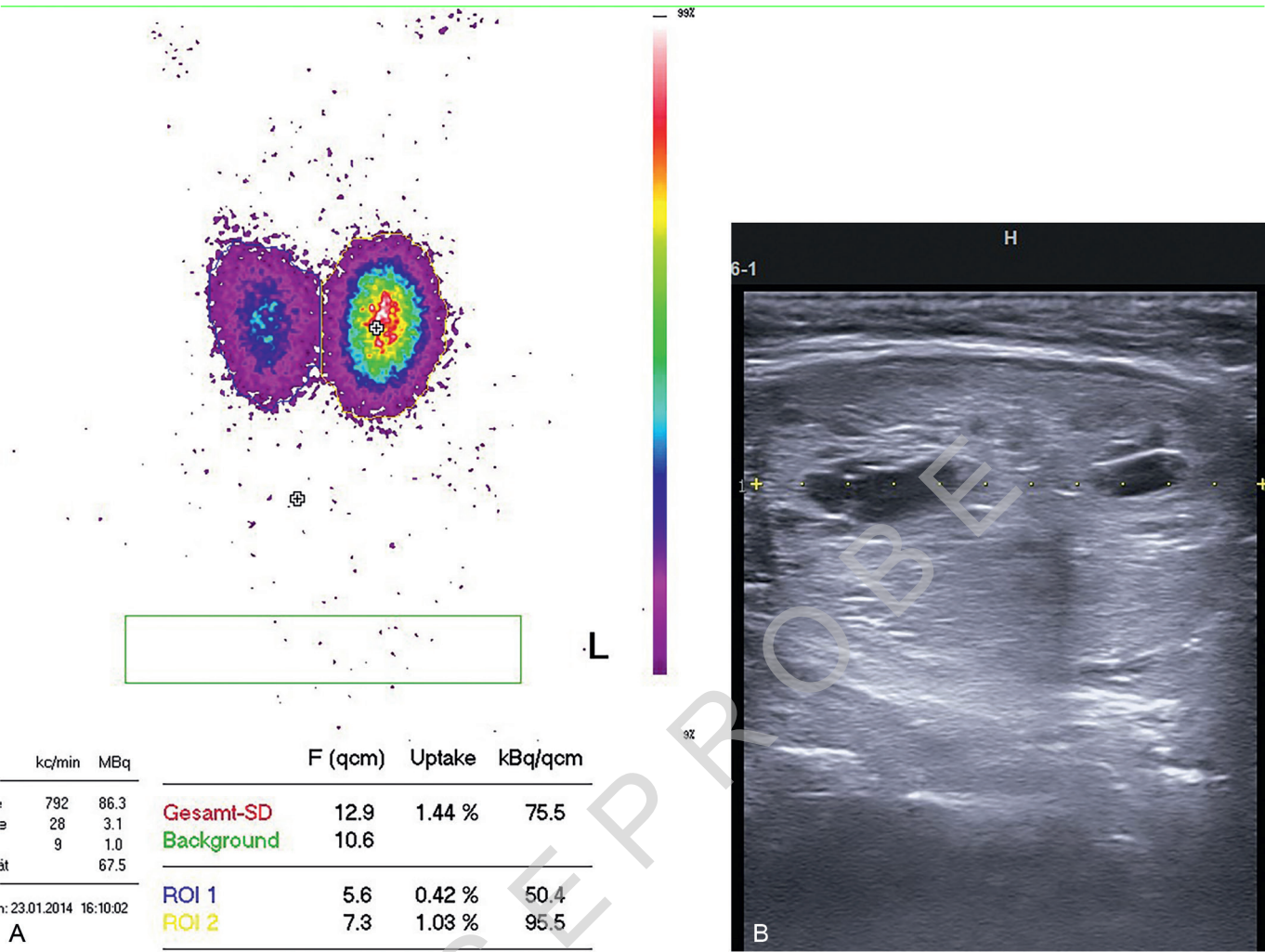


Abb. 2.4 ((Unifokale Autonomie eins Knotens ##Arndt##)) [XXX]

- Prophylaktische Gabe von 150 µg/d in Schwangerschaft und Stillzeit.
- Ausreichende alimentäre Jodversorgung des heranwachsenden Kindes und während der Pubertät.
- Gezielte individuelle Jodidprophylaxe mit Tabletten bei Jugendlichen und Erwachsenen (Strumafamilien). Da die Jodversorgung nach neueren Studien weiterhin bei Kindern und Jugendlichen mangelhaft oder sogar rückläufig ist, bleibt diese Empfehlung bestehen (Hey et al. 2019; Remer et al. 2016).

### 2.2.4 Therapie

Die Therapie berücksichtigt die unterschiedliche Pathogenese. Eine große, knotige Schilddrüse ist ein grundsätzlich operationswürdiger Befund, insbesondere beim Vorliegen von Lokalbeschwerden, bei Größenzunahme von Knoten oder bei auffallenden Laborwerten. Häufig wird nur eine Hemithyreoidektomie vorgenommen. Dabei ist für jeden Lappen die Indikation zur Operation separat zu beurteilen.

**Medikamentös** werden in Deutschland derzeit Monotherapien mit Jodid oder Levothyroxin sowie die kombinierte Gabe von Jodid und Levothyroxin angewandt. Da der Jodmangel nach heutigem Verständnis pathogenetisch entscheidend ist, muss der intrathyreoidale Jodmangel beseitigt werden. Eine alleinige Behandlung mit Schilddrüsenhormonen beeinflusst die Hypertrophie; die Hyperplasie der Thyreozyten und insbesondere der intrathyreoidale Jodmangel werden nicht beseitigt. Daher ist eine alleinige Behandlung mit Schilddrüsenhormonen nicht sinnvoll (**Empfehlungsgrad A**; Lehnert 2015; Führer et al. 2012; Schott 2023).

Die Monotherapie mit Jodid (200 µg/d Jodid) ist geeignet, bei Kindern vor der Pubertät eine effektive Volumenreduktion, i. d. R. eine vollständige Rückbildung der Schilddrüsenvergrößerung, zu erzielen. Auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen ist die Jodidtherapie (200 µg/d) wirksam (Volumenreduktion um 30 %) und mit Erfolgen der Kombinationstherapie (Jodid plus Levothyroxin) vergleichbar. Aus den zur Verfügung stehenden Kombinationspräparaten von Levothyroxin und Jodid ist zur Strumarückbildung in der Pubertät, bei Jugendlichen und Erwachsenen mit einer täglichen Dosierung von 50–75 µg Levothyroxin und 150 µg Jodid bei

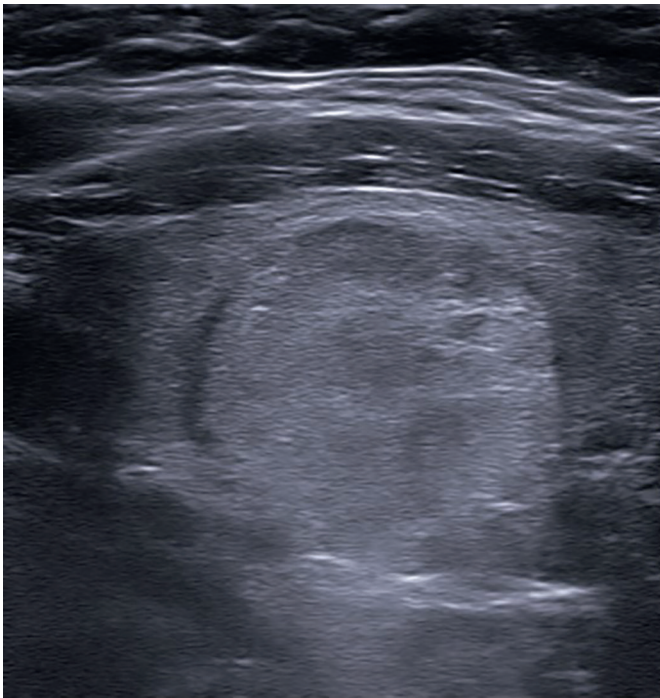


Abb. 2.5 ((Knoten ##Öhler##)) [XXX]

der überwiegenden Zahl der Patienten eine effektive Strumarückbildung zu erreichen (**Empfehlungsgrad A**; Lehnert 2015).

### Merke

Die medikamentöse Therapie einer Struma diffusa erfolgt i. d. R. mit einem Kombinationspräparat aus Levothyroxin und Jodid.

Die LISA-Studie mit 1013 Patienten ergab bei TSH-adaptierter Dosis von Levothyroxin plus Jodid 150 µg bei Erwachsenen in 1 J. einen geringen, aber signifikanten Rückgang des Schilddrüsenvolumens um 10 % und des Knotenvolumens um 21,6 %, nicht dagegen unter Monotherapie mit Jod oder Levothyroxin (Führer et al. 2012).

Eine **operative** Therapie ist in Abhängigkeit vom Beschwerdebild (insbesondere Lokalbeschwerden wie Globusgefühl oder Schluckstörungen) und von der Größe der Struma zu wählen. Wichtige Gesichtspunkte sind hierbei eine mechanische Beeinträchtigung der Luftwege und ein unzureichender Erfolg der medikamentösen Behandlung. Die Therapie der Wahl ist eine beidseitige subtotale oder totale Strumaresektion, bei Knoten eine funktionskritische Resektion, Hemithyreoidektomie oder Near-total-Resektion.

Auch eine **Radiojodtherapie** führt bei ausreichender Jodspeicherung (insbesondere beim Vorliegen einer Autonomie) zu einer Volumenreduktion von 50–70 %, wobei der Therapieeffekt zeitlich verzögert eintritt (Dietlein et al. 2016a).

Die Therapie der Knotenstruma muss operativ sein, wenn ein suspekter oder nicht eindeutig beurteilbarer zytologischer Befund vorliegt. Im Übrigen gelten auch hier die genannten mechanischen Komplikationen als Therapieindikation. Die operative Therapie richtet sich dabei grundsätzlich nach Größe, Anzahl und Lokalisation der Knoten.

Das Risiko einer permanenten Rekurrensparese liegt beim Ersteingriff um 1–3 %, das eines permanenten Hypoparathyreoidismus ebenfalls bei 1–3 %.

## 2.2.5 Verlaufskontrolle und Prognose

Die medikamentöse Therapie wird nach einer Kombinationstherapie über 6–12 Mon. mit Jodid in einer Dosierung von ca. 100 µg/d fortgeführt. Nach einer chirurgischen Strumabehandlung orientiert sich die Rezidivprophylaxe an der aktuellen Schilddrüsenfunktion und der Größe des Schilddrüsenrests. Bei einem postoperativen Schilddrüsenvolumen > 10 ml ist zumeist eine reine Jodprophylaxe ausreichend, sofern ein TSH-Wert im Referenzbereich erreicht wird. Bei kleineren Schilddrüsenresten ist von der Notwendigkeit einer Schilddrüsenhormonsubstitution auszugehen. Hier ist so zu substituieren, dass der Serum-TSH-Wert im unteren, bei alten Patienten im oberen oder gering erhöhten Referenzbereich liegt (**Empfehlungsgrad A**; Lehnert 2015; Drake et al. 2013; Cheung et al. 2008). Eine TSH-suppressive Therapie sollte vermieden werden, da dadurch das Risiko einer Osteoporose oder von Herzrhythmusstörungen erhöht ist und sogar eine erhöhte Mortalität beschrieben wurde (Bauer et al. 2001; Parle et al. 2001).

## 2.3 Hypothyreose

### 2.3.1 Definition

Eine Hypothyreose ist die Folge einer unzureichenden Versorgung der Körperzellen mit Schilddrüsenhormonen. Die Ursachen sind vielfältig; primäre Ausfälle der Schilddrüsenfunktion durch Destruktion des Schilddrüsenengewebes bei angeborenen bzw. erworbenen Störungen. Häufigste Ursache ist die chronisch-autoimmune Thyreoiditis. Beispiele für transiente Formen der Hypothyreose sind die subakute Thyreoiditis und die postpartale Form der Thyreoiditis. Sekundäre Formen (z. B. bei HVL-Insuffizienz) sind selten. Auch eine Reihe von Medikamenten kann zu einer Hypothyreose führen. Zu nennen sind Tyrosinkinase-Inhibitoren oder PD-1/PD-L1-Immuntherapeutika (z. B. Pembrolizumab).

### 2.3.2 Diagnostik

Die Klinik der Hypothyreose besteht v. a. aus Symptomen wie Müdigkeit, Lethargie, Schläfrigkeit, kognitiven Störungen, Obstipation, Kälteintoleranz, Gewichtszunahme. Ferner bestehen Heiserkeit, Bradykardie, trockene Haut. Die Symptomatik entwickelt sich dabei meist allmählich, kann monosymptomatisch sein und wird oft lange Zeit nicht wahrgenommen.

Die laborchemische Diagnostik besteht in der Bestimmung des basalen TSH und des freien Thyroxins im Serum. Bei Hinweisen für eine Immuntthyreoiditis erfolgt die Bestimmung von TPO-Antikörpern und – bei fehlendem Nachweis – von Tg-Antikörpern.



Eine primäre Hypothyreose wird diagnostiziert über das erhöhte TSH, eine sekundäre bzw. tertiäre Hypothyreose über inadäquat niedrige TSH-Spiegel. Zur weiteren Diagnostik sind die Sonographie und ggf. die Szintigraphie erforderlich.

Die ATA empfiehlt ab dem Alter von 35 J. ein TSH-Screening alle 5 J., die AACE empfiehlt das Screening bei „Älteren“, andere Fachgesellschaften ab dem 50. bzw. 60. J. (Lehnert 2015; Garber et al. 2012).

### 2.3.3 Therapie

Die Therapie besteht im Ersatz der Schilddrüsenhormone mit Levothyroxin. Da die Nahrungsaufnahme die Resorption beeinträchtigen kann, sollte die Hormoneinnahme 20–30 min vor einer Mahlzeit erfolgen. Die Wirkung bei täglicher Dosierung ist frühestens nach 2–3 d nachweisbar, der maximale Effekt wird nach 10 d erreicht. Die Wirkung hält bis zu 4 Wo. an.

#### Merke

Die Einnahme von Levothyroxin sollte 20–30 min vor einer Mahlzeit, d. h. nüchtern, erfolgen.

Therapieziele sind der Ausgleich des Hormondefizits und die Wiederherstellung der euthyreoten Stoffwechsellaage. Die Dosis hängt vom Ausmaß der Hypothyreose ab und liegt im Mittel bei 1,6 µg/kg KG/d. Die Mehrzahl der Patienten benötigt 100–150 µg/d Levothyroxin (Lehnert 2015; Garber et al. 2012; Hintze, Derwahl 2010; Schott 2023).

Die Levothyroxin-Dosis sollte bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit kardialer Vorerkrankung, langsam gesteigert werden. Die Kontrolle der Therapie erfolgt 4–6 Wo. nach Beginn der Substitution, wobei TSH-Zielwerte für junge Patienten bei 0,5–2 mU/l, für ältere im oberen Normbereich oder im gering erhöhten Bereich angestrebt werden. Supprimierte Werte sind zu vermeiden. Bis auf die wenigen Ausnahmen einer passageren Hypothyreose muss die Therapie lebenslang fortgeführt werden. Passagere hypothyreote Phasen können z. B. unter der Einnahme von Thyreostatika, Amiodaron und bei Schilddrüsenentzündungen auftreten. Eine Kombinationstherapie aus Levothyroxin und Trijodthyronin hat sich nicht durchgesetzt und bleibt ausgewählten Fällen vorbehalten.

Relevante Kontraindikationen für die Substitutionstherapie gibt es nicht. Selten gibt es eine Unverträglichkeit von Hilfsstoffen der Levothyroxin-Präparate, die nicht in Levothyroxin-Tropfen enthalten sind.

Bei der Therapie der **sekundären Hypothyreose** liegt die Dauerdosis etwas niedriger (75–125 µg/d Levothyroxin). Die Dosierung richtet sich hier nach dem  $fT_4$ -Spiegel.

In der **Schwangerschaft** ist die Therapie zwingend notwendig, da eine unbehandelte Hypothyreose den Schwangerschaftsverlauf und den Fetus gefährdet. Bereits bei leicht erhöhtem TSH (> 2,5 mU/l) und positivem Antikörpernachweis wurde ein 4-fach erhöhtes Risiko für einen Gestationsdiabetes und ein 3-fach erhöhtes Risiko für erniedrigtes Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit beobachtet (Cheung et al. 2008; Führer et al. 2015). Auch das Risiko für kognitive Störungen wächst signifikant (Lehnert 2015; Hintze,

Derwahl 2010; Schott 2023). Die Levothyroxin-Dosis ist dem gerade in der Frühschwangerschaft um bis zu 20–50 % höheren Bedarf anzupassen (Vuong et al. 2017). Auch muss der TSH-Zielwert im Normalbereich liegen. Die ATA benennt im 1. Trimenon einen Zielwert < 2,5 mU/l, im 2. und 3. Trimenon < 3,0 mU/l (Alexander et al. 2017). Während der Gravidität und der Laktation muss zusätzlich zur Levothyroxin-Substitution eine Jodprophylaxe für den Fetus mit 100–200 µg/d durchgeführt werden.

Das **hypothyreote Koma** ist eine seltene, lebensbedrohliche Krisensituation. Gefährdet sind nicht oder nur unzureichend behandelte, meist ältere Patienten. Eine i. v. Gabe von initial 500 µg Levothyroxin und anschließend 100 µg/d i. v. bis zu 10 d ist indiziert. Wegen der Hypoventilation und der Hypoxie sind assistierte Beatmung und intensivmedizinische Überwachung notwendig. Bei gleichzeitig bestehender Nebenniereninsuffizienz werden 100 mg Hydrokortison/24 h im Perfusor gegeben. Bei Unterkühlung langsames Erwärmen.

Die **subklinische Hypothyreose** ist definiert durch erhöhtes TSH (> 4 mU/l) und normales  $fT_4$ . Hauptursache ist die meist schleichend beginnende Immunthyreoiditis. Folgen sind Veränderungen des Lipidstoffwechsels und die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos, Regel- und Fertilitätsstörungen, Störungen des Schwangerschaftsverlaufs sowie depressive Verstimmungen. Bisher wurde bei Kinderwunsch oder bestehender Schwangerschaft leitliniengerecht ein TSH-Wert um 1,0 mU/l angestrebt (Alexander et al. 2017). Eine Studie hat allerdings die Effektivität einer Levothyroxin-Gabe in Zweifel gezogen (Dhillon-Smith et al. 2019). Im Zweifelsfall empfehlen die Autoren bei einem TSH-Wert > 2,5 mU/l und erhöhten Antikörpern eine niedrig dosierte Levothyroxin-Dosis in der Frühschwangerschaft.

In Abhängigkeit von den klinischen Symptomen ist zumindest eine probatorische Substitution mit Levothyroxin für 3–6 Mon. gerechtfertigt. Überdosierungen sind zu vermeiden (TSH im Normalbereich). Bei einem hohem Risiko des Übergangs in eine manifeste Hypothyreose (hohe Schilddrüsenantikörper, TSH > 10 mU/l, kleines Schilddrüsenvolumen < 5 ml) sollte frühzeitig eine Dauersubstitution erfolgen (Lehnert 2015; Hintze, Derwahl 2010).

## 2.4 Hyperthyreose

### 2.4.1 Definition

Die Hyperthyreose ist Folge einer vermehrten Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf periphere Körperzellen. Der Übergang von einer normalen Funktion zur latenten (subklinischen) Hyperthyreose und zur klinisch manifesten Form ist fließend.

### 2.4.2 Diagnostik

#### Indikation zur Diagnostik

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Symptome wird eine weitere Diagnostik zum Ausschluss bzw. zum Nachweis der Hyperthyreose und der zugrunde liegenden Erkrankung durchgeführt.



## Anamnese und Klinik

Zu den häufigsten Symptomen gehören Ruhetachykardie, Nervosität, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Tremor, exzessives Schwitzen und Hitzeintoleranz. Trotz eines gut erhaltenen oder gesteigerten Appetits ist ein Gewichtsverlust die Regel. Der Stuhlgang ist in der Frequenz häufig gesteigert. Es treten Diarrhöen auf. Eine proximale Muskelschwäche im Sinne einer Myopathie findet sich insbesondere bei ausgeprägten Formen.

Die Patienten wirken ängstlich und ruhelos. Ihre Haut ist warm und feucht. Eine verstärkte Brüchigkeit von Nägeln und Haaren ist ein wichtiger Hinweis. Tachykardien, insbesondere verbunden mit Vorhofflimmern, sind häufig. Bei Patienten mit immunogenen Hyperthyreosen findet sich in ca. 60 % eine endokrine Orbitopathie. Bei älteren Patienten muss auf oligo- oder monosymptomatische Formen geachtet werden (Möller, Mann 2010).

## Biochemische Diagnostik

Essenziell ist die Bestimmung des basalen TSH-Spiegels und bei dessen Erniedrigung die Bestimmung von  $fT_4$  und  $fT_3$ . Mit Ausnahme der seltenen Formen einer Schilddrüsenhormonresistenz oder eines TSH produzierenden HVL-Adenoms schließt ein normaler, basaler TSH-Spiegel eine Hyperthyreose aus (Demers, Spencer 2003; Ross et al. 2016).

Bei Hyperthyreose muss eine bildgebende Abklärung der Schilddrüse mittels Sonographie und – bei Nachweis von Knoten oder bei V. a. eine Schilddrüsenautonomie – durch eine Szintigraphie erfolgen ((s. u.)) Die Aussagekraft der biochemischen Parameter ist bei Multimorbidität herabgesetzt. Die Interpretation der Konstellation setzt besondere Erfahrung voraus. Eine alleinige Bestimmung der peripheren (freien) Schilddrüsenhormone ohne basales TSH ist obsolet. Erst in der Verbindung von basalen TSH-Spiegeln und peripheren Schilddrüsenhormonwerten kann eine Einordnung der Erkrankung vorgenommen werden.

Bei peripherer Hormonresistenz finden sich erhöhte freie Hormonspiegel bei erhöhtem TSH (Demers, Spencer 2003; Lehnert 2015).

## 2.4.3 Differenzialdiagnostik

Immunthyreopathien vom Typ des Morbus Basedow sind zumindest in den USA die häufigsten Ursachen einer Hyperthyreose, gefolgt von verschiedenen Formen der Schilddrüsenautonomie (Ross et al. 2016). Autonomien sind im Kindes- und Jugendalter ausgesprochene Raritäten, im Alter häufig. Schilddrüsenentzündungen mit einer Zerstörung der Schilddrüse führen zu transienten Hyperthyreosen (s. u.). Selten sind eine Hyperthyreosis factitia und die inappropriate bzw. neoplastische TSH-Mehrsekretion (Möller, Mann 2010).

## Zusatzuntersuchungen bei V. a. Immunthyreopathie

- Sonographie der Schilddrüse mit Volumenbestimmung sowie Beurteilung der Sonomorphologie (diffuse Echoarmut)

- Duplexsonographie (Hyperperfusion)
- Klinische, ophthalmologische Charakterisierung einer endokrinen Orbitopathie (Lidschwellung, konjunktivale Reizung, Exophthalmus, Augenbeweglichkeit, Doppelbilder, Karunkelschwellung; ggf. Kernspintomographie der Orbita), Clinical Activity Score (Kahaly et al. 2018)
- Bestimmung von TRAK und, wenn negativ, der TPO-AK
- Quantitative Szintigraphie der Schilddrüse bei Knoten und zur differenzialdiagnostischen Abklärung

## Zusatzuntersuchungen bei V. a. funktionelle Autonomie der Schilddrüse

Die funktionelle Autonomie der Schilddrüse kann als solitäres „Adenom“ oder multifokal (> Abb. 2.2) bzw. disseminiert auftreten. Die Funktion der Schilddrüse ist dabei häufig normal. Es kann aber auch eine latente oder manifeste Hyperthyreose vorliegen. Die Szintigraphie in Kombination mit der Sonographie ist die entscheidende Maßnahme zur Diagnosesicherung (Lehnert 2015; Rago et al. 2010; Razavi et al. 2013).

## 2.4.4 Therapie

Prinzipiell stehen drei Verfahren zur Verfügung (Ross et al. 2016):

- Thyreostatische Therapie
- Radiojodtherapie
- Schilddrüsenoperation

Die Wahl der Therapie hängt von der Grunderkrankung sowie deren Dauer ab. Bei der Autoimmunhyperthyreose (Morbus Basedow > Abb. 2.6) wird initial immer thyreostatisch behandelt. Persistiert die Hyperthyreose unter der üblichen Dosis der Thyreostatika oder kommt es nach Absetzen einer thyreostatischen Langzeittherapie (ca. 12–18 Mon.) zu einem Rezidiv, muss nach erneuter thyreostatischer Therapie eine definitive Therapieform (Radiojodtherapie, Schilddrüsenoperation) durchgeführt werden. Die Autonomie wird nach medikamentös erreichter Grenzwerthyperthyreose bzw. Euthyreose mit Radiojod oder operativ behandelt.

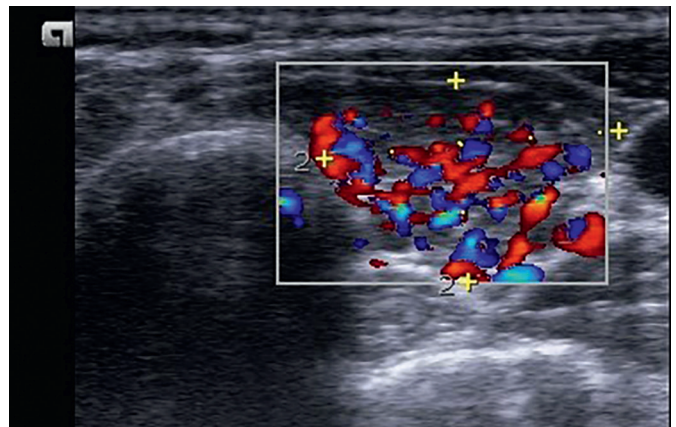


Abb. 2.6 ((Autoimmunhyperthyreose (Morbus Basedow))) [XXX]

### Merke

Eine Autoimmunhyperthyreose wird in aller Regel zunächst thyreostatisch über 12–18 Mon. behandelt.

**Antithyreoidale Substanzen** hemmen die durch die Schilddrüsenperoxidase katalysierte Jodination des Tyrosins. Damit werden der Jodeinbau in das Thyreoglobulin gehemmt und die Schilddrüsenhormonsynthese inhibiert. Dies geschieht überwiegend durch Thiamazol oder Carbimazol, das ca. 24 h pharmakologisch wirksam ist. Eine einmalige Dosis pro Tag ist daher ausreichend. Propylthiouracil (Propylcil®) hat eine kürzere Plasmahalbwertszeit und muss zumindest initial 2 ×/d eingenommen werden. Carbimazol ist ein Vorläufermolekül und wird hepatisch in Thiamazol umgewandelt. Dabei entsprechen 15 mg Carbimazol etwa 10 mg Thiamazol. Die Initialdosis richtet sich nach dem geschätzten Grad des Jodmangels und der Schwere des Krankheitsbilds (**Empfehlungsgrad C**; Lehnert 2015; Möller, Mann 2010). Bei unbekannter Jodversorgung ist eine Initialdosis von Thiamazol 20 mg/d ausreichend. Bei höherer Jodversorgung und ausgeprägtem Krankheitsbild sollte initial eine höhere Dosis (ca. 30 mg/d) gegeben werden. Bei Jodkontamination kann die thyreostatische Medikation durch die Perchlorat-Gabe ergänzt werden. Perchlorat ist ein Inhibitor des Natriumjodid-Symporters und wirkt gleichzeitig auf die Ausschleusung von Jodid aus der Schilddrüse. Propylthiouracil gilt wegen seiner Hepatotoxizität als Reservethyreostatikum, z. B. bei Nebenwirkungen auf Carbimazol bzw. Thiamazol.

Zur symptomatischen Therapie eignen sich Betablocker, wobei die Betablockade vom Propranolol-Typ gleichzeitig einen inhibitorischen Einfluss auf die Konversion von  $T_4$  auf  $T_3$  ausübt. Empfohlene Dosierungen von Propranolol liegen bei  $3 \times 10 - 3 \times 40$  mg/d.

Unter thyreostatischer Therapie wird innerhalb von 4–6 Wo. in 80 % eine Euthyreose erreicht. Zur **Remissionserhaltung** genügen meist 2,5–5 mg/d Thiamazol, ggf. auch 2,5 mg Thiamazol jeden 2. d. Nach ca. 1-jähriger Therapie ist bei Morbus Basedow mit einer Rezidivrate von 50 % zu rechnen. Eine Risikoabschätzung ist mit 80 % Wahrscheinlichkeit zu treffen, mit folgenden Parametern: supprimiertes TSH 4 Wo. nach Absetzen der Medikation, TRAK-Titer > 10 mU/ml, große Struma > 50 ml. Kontrollen unter Therapie sollten alle 3 Mon. erfolgen. Eine Übertherapie unter Thiamazol mit einem TSH-Anstieg > 2 mU/l sollte vermieden werden, um ein Strumawachstum zu verhindern (**Empfehlungsgrad A**; Lehnert 2015; Möller, Mann 2010).

Die Häufigkeit von **Nebenwirkungen** ist dosisabhängig. Bei einer Dosis von 10 mg/d liegt sie < 15 %. Bei täglichen Dosen von 60 mg steigt die Nebenwirkungsrate auf 25 % an. Zu den Nebenwirkungen gehören allergische Exantheme, Kopfschmerzen, Haarausfall, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen sowie Leberenzym erhöhungen. Gefürchtet sind schwerwiegende seltene Nebenwirkungen wie Agranulozytose (0,1–0,6 %), Thrombozytopenie, Panzytopenie und Vaskulitiden. Bei einer Therapie mit Propylthiouracil sind Kontrollen der Leberwerte unabdingbar, da unter Therapie mit diesem Präparat schwere Leberschäden berichtet wurden.

Therapie der Wahl bei Hyperthyreosen in der **Schwangerschaft** sind Thyreostatika. Eine Radiojodtherapie ist kontraindiziert. Die Medikamente sollten mit einer möglichst niedrigen Dosis gegeben werden; Ziel ist es, die Serumspiegel von  $ft_4$  im hochnormalen Bereich und die von TSH im unteren Normalbereich zu halten. Dies ist mit einer Thiamazol-Dosis von 5–10 mg/d möglich. Wegen des Risikos einer Thiamazol-Embryopathie (1:1000–1:10.000) mit Aplasia cutis, Choanalatresie u. a. m. wird im 1. Trimenon Propylthiouracil ( $2-3 \times 50$  mg/d) eingesetzt, später wegen der potenziellen Lebertoxizität von Propylthiouracil dann Thiamazol in niedriger Dosis empfohlen. Die Schwangerschaftshyperthyreose wird durch die partialagonistische Wirkung von HCG verursacht und ist nicht behandlungsbedürftig (Lehnert 2015; Laurberg, Andersen 2014; Möller, Mann 2010; Schott 2023).

Die **Radiojodtherapie** wird zum einen bei einer fokalen Autonomie, zum anderen auch bei Rezidivhyperthyreose oder Persistenz der Hyperthyreose bei Morbus Basedow durchgeführt. Auf Wunsch des Patienten kann sie auch in der Primärtherapie des Morbus Basedow angeboten werden, insbesondere wenn im Fall eines medikamentösen Behandlungsversuchs eine hohe Rezidivgefährdung zu erwarten ist. Als Zieldosis gelten bei einem funktionsoptimierten Konzept ca. 150 Gy (Autonomie); hierbei ist in etwa 90 % der Fälle mit einer dauerhaften Beseitigung der Hyperthyreose zu rechnen. Bei einem ablativen Konzept (Morbus Basedow) mit ca. 250 Gy wird von vornherein die Hypothyreose angestrebt.

Absolute **Kontraindikationen** für die Radiojodtherapie sind neben der Gravidität auch Laktation, Kinderwunsch innerhalb der nächsten 4 Mon., schwere Hyperthyreose ohne thyreostatische Vorbereitung. Relative Kontraindikationen sind große Strumae, insbesondere mit ausgeprägter Trachealeinengung und kalte Knoten mit Malignomverdacht (Dietlein et al. 2016b).

Bei vorbestehender endokriner Orbitopathie (EO) werden Glukokortikoidoide (ca. 0,5 mg/kg KG/d Prednisolon-Äquivalent initial) in abnehmender Dosierung über einen Zeitraum von ca. 6 Wo. gegeben, um einer Verschlechterung der EO unter der Radiojodtherapie vorzubeugen (Kahaly et al. 2018).

### Operationsindikationen sind:

- Rezidivhyperthyreose nach thyreostatischer Primärtherapie
- Wachsende bzw. große Strumae unter thyreostatischer Therapie
- Zusätzliche malignitätsverdächtige Knoten
- Nebenwirkungen der Thyreostatika
- Kontraindikationen der Radiojodtherapie (Schwangerschaft, Laktation, Alter < 18 J.)
- Jodinduzierte, thyreostatisch schlecht behandelbare Hyperthyreose
- Thyreotoxische Krise

Die operative Behandlung strebt eine sichere Beseitigung der Hyperthyreose an. Das Restvolumen sollte unbedingt < 2 g betragen. Vorzuschlagen ist eine komplette Thyreoidektomie in einem spezialisierten Zentrum. In ausgewählten Fällen ist auch eine Langzeittherapie mit Thionamiden in niedriger Dosis effektiv und sicher (Azizi, Malboosbaf 2017).

Die **endokrine Orbitopathie (EO)** wird nach standardisierten Kriterien hinsichtlich Aktivität und Schweregrad beurteilt (www.eugogo.eu; Bartalena et al. 2021). Sie sollte je nach Stadium entsprechend dem Aktivitätsscore in einem ausgewiesenen Zentrum durch

einen spezialisierten Augenarzt behandelt werden. Die Prävalenz wurde früher überschätzt. In einer aktuellen italienischen Untersuchung lag bei 346 Patienten zum Zeitpunkt der Manifestation des Morbus Basedow nur bei 26 % der Patienten eine EO, davon bei 20 % eine milde, inaktive Form, bei 6 % eine moderate bis schwere und nur in einem Fall eine visusbedrohende EO (dysthyreote Optikusneuropathie, DON) vor. Im Verlauf der Behandlung kam es bei > 50 % zur kompletten Remission. Differenzialdiagnostisch müssen eine Myositis der Augenmuskeln und andere retroorbitale Raumforderungen ausgeschlossen werden. Eine Befundbesserung tritt häufig unter optimaler Stoffwechsellsage (TSH niedrig normal) ein. Eine Nikotinkarenz sollte unbedingt angestrebt werden (Risikosteigerung durch Rauchen um den Faktor 7). Bei geringer Krankheitsaktivität genügen Lokalmaßnahmen (getönte Brille, Tränenersatzmittel, Augensalbe nachts, Lymphdrainage). Nach der Empfehlung der European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO) sollte die Behandlung bei aktiver moderater bis schwerer EO mittels i. v. Methylprednisolon-Gabe erfolgen (Kahaly et al. 2018). Empfohlen wird eine Infusion von 500 mg  $1 \times$  Wo. in den ersten 6 Wo. und eine halbierte Dosis in den folgenden 6 Wo. Erwartet werden dürfen eine ophthalmologische Befundbesserung bei ca. 35 % sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Nebenwirkungen (Flush-Symptomatik, Cushingsierung, Blutdruckanstieg, selten Diabetes mellitus, Infektionen, Muskelschwäche und Psychosen) sind tendenziell seltener als bei täglicher p. o. Prednisolon-Gabe.

Eine alternative oder zusätzliche Retrobulbärstrahlentherapie wirkt bei frischer Augenmuskulbeteiligung am besten und bessert die Weichteilbeteiligung. Der Exophthalmus und eine länger bestehende Augenmuskulbeteiligung sprechen dagegen schlecht an. Grundsätzlich ist der Verlauf einer endokrinen Orbitopathie unter thyreostatischer Medikation, aber auch nach Thyreoidektomie, günstiger als nach einer Radiojodtherapie (Villagelin et al. 2015).

Die Strahlentherapie (12 Gy) wird als Second-Line-Therapie der aktiven moderaten bis schweren EO empfohlen. Kontraindikationen sind eine diabetische Retinopathie und eine schwere Hypertonie. Der Wert einer zusätzlichen Thyreoidektomie wird noch kontrovers diskutiert (Duntas 2010). Bei ausgeprägter Protrusion, Hornhautkomplikationen und Visusbeeinträchtigung werden operative Dekompressionsverfahren eingesetzt. Schieloperationen erfolgen im inaktiven Stadium bei Persistieren von Doppelbildern. Die milde Form der EO kann symptomverbessernd mit Selen ( $2 \times 100 \mu\text{g/d}$ ) behandelt werden. Nach Erreichen der Euthyreose unter thyreostatischer Therapie tritt häufig eine Spontanremission auch der EO ein. Eine interessante Entwicklung ist die Verabreichung eines IGF-1-Rezeptor-Antikörpers (Teprotumumab) bei Patienten mit EO (Douglas et al. 2022; Smith et al. 2017). Die Gabe der noch nicht zugelassenen Substanz ist aber mit zahlreichen Nebenwirkungen belastet (z. B. Hyperglykämie, Schädigungen des Gehörs).

Bei der Therapie der **thyreotoxischen Krise** sind unverzüglich Notfallmaßnahmen einzuleiten (Lehnert 2015; Brabant et al. 2010). Auslösende Ursachen sind hier meist eine Jodexposition, schwere Infektionen, Stress oder Trauma bei unerkannter Hyperthyreose. Unverändert besteht eine sehr hohe Letalität von 20–30 % (Lehnert 2015; Schott 2023). Wichtigste Maßnahmen sind eine intensivmedizinische Betreuung und eine frühzeitige Thyreoidektomie.

## 2.4.5 Nachkontrolle und Prognose

Bei einer Therapie des Morbus Basedow kommt es in ungefähr 50 % der Fälle zu einem Rezidiv; eine definitive Therapie ist dann indiziert (Operation bzw. Radiojodtherapie). Verlaufskontrollen bestehen in der Bestimmung von TSH und  $\text{fT}_4$  nach 1 Mon., 3 Mon. und später mindestens jährlich. Auch die klinische Untersuchung hinsichtlich einer EO ist wichtig; trotz ausreichender Behandlung einer immunogenen Hyperthyreose und fehlender oder geringer EO kann es innerhalb von Jahren noch zu einer floriden EO kommen.

## 2.4.6 Prophylaxe bei Jodexposition

Liegt eine Indikation zur Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel vor (CT, Angiographie) oder müssen jodhaltige Medikamente wie z. B. Amiodaron gegeben werden, empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- $3 \times 15$  Tropfen/d (= 900 mg) Natriumperchlorat
- Zusätzlich bei großen Strumae und/oder subklinischer Hyperthyreose (supprimiertes TSH, normales  $\text{fT}_4$  und/oder  $\text{fT}_3$ ) 20 mg/d Thiamazol
- Beginn der Prophylaxe: spätestens 2–4 h vor Kontrastmittelapplikation, besser 24 h vorher
- Dauer der Therapie: 7–14 d

Bei manifester Hyperthyreose (supprimiertes TSH, erhöhtes  $\text{fT}_4$  und/oder  $\text{fT}_3$ ) möglichst keine Gabe jodhaltiger Röntgenkontrastmittel. Gadolinium (Gd)-haltige Kontrastmittel bei der MRT sind möglich.

### Bei unvermeidlicher Kontrastmittelgabe:

- $3 \times 15$ –20 Tropfen/d Natriumperchlorat
- Zusätzlich 40–60 mg/d Thiamazol
- Beginn der Therapie: spätestens 2–4 h vor Kontrastmittelgabe, besser 24 h vorher
- Dauer der Therapie: mind. 14 d; Thiamazol in angepasster Dosis weiterführen

Bei bereits durchgeführter Jodkontamination bei Risikopatienten: Vorgehen wie oben beschrieben.

Kontrollen: Differenzialblutbild, Leberenzyme nach 8 und 14 d.

Absetzen der Medikation sicherstellen.

Bei **manifester jodinduzierter Hyperthyreose** muss Thiamazol aufgrund der Konkurrenz zu Jod hoch dosiert (40–80 mg) und über längere Zeit (Wochen) gegeben werden. Eine Kombination mit Perchlorat verkürzt die Zeit zum Erreichen der Euthyreose (Dosierung  $3 \times 10$  Tropfen/d, entsprechend 600 mg). Jodinduzierte Hyperthyreosen können über viele Wochen behandlungsbedürftig bleiben. Bei der amiodaroninduzierten Hyperthyreose unterscheidet man Typ I mit vorbestehender Schilddrüsenerkrankung und Typ II ohne Vorerkrankung und entzündlich-thyreodestruktivem Verlauf. Typ I zeigt duplexsonographisch eine verstärkte, Typ II eine verminderte Vaskularisation (Schott 2023). Das hohe Jodangebot hat einen direkten toxischen Effekt auf die Thyreozyten und kann immunologische Prozesse auslösen (Typ II). Dabei kommt es zu einer inflammatorisch-destruierenden Entzündung ähnlich einer subakuten Thyreoiditis, allerdings ohne Schmerzen und mit gesteigerter passiver Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Die Therapie erfolgt bei



Typ II mit Steroiden, bei Typ I mit Thionamiden als Monotherapie oder in Kombination mit Perchlorat. Mischtypen werden durch Kombination beider Therapieprinzipien behandelt. Bei Therapie-resistenz ist eine Thyreoidektomie notwendig. Bei unzureichendem Therapieerfolg ist eine Frühoperation unumgänglich.

## 2.5 Thyreoiditiden

### 2.5.1 Definition

Die Thyreoiditiden werden wie folgt eingeteilt:

- Chronische Autoimmunthyreoiditis Hashimoto (➤ Abb. 2.8)
- Akut-subakute Thyreoiditis de Quervain
- Akute bakterielle Thyreoiditis (sehr selten)
- Fibrosierende Thyreoiditis (Riedel-Struma, extrem selten)

### 2.5.2 Diagnostik

Bei der chronischen Autoimmunthyreoiditis steht klinisch die Hypothyreose im Vordergrund oder es handelt sich um einen Zufallsbefund. Laborchemisch sind in etwa 80 % der Fälle die TPO-AK erhöht. Sonographisch findet sich eine diffuse oder felderförmige Echoarmut der Schilddrüse. Klinisch bedeutsam ist die Assoziation mit anderen endokrinen Autoimmunerkrankungen, z. B. Morbus Addison, Diabetes mellitus Typ 1, perniziöse Anämie, Typ-A-Gastritis, Sprue (Demers, Spencer 2003; Lehnert 2015; Hintze, Derwahl 2010). Bei den anderen seltenen Formen treten häufig Schmerzen auf.

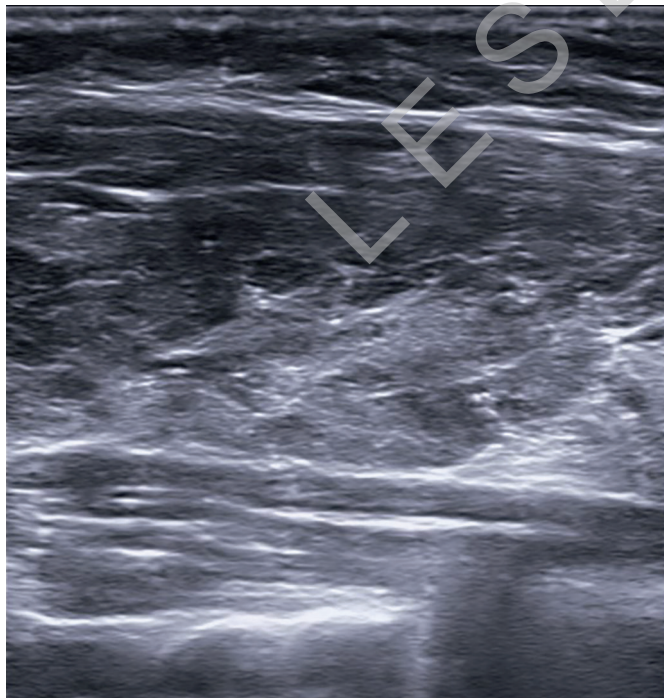


Abb. 2.7 Autoimmunthyreoiditis [XXX]

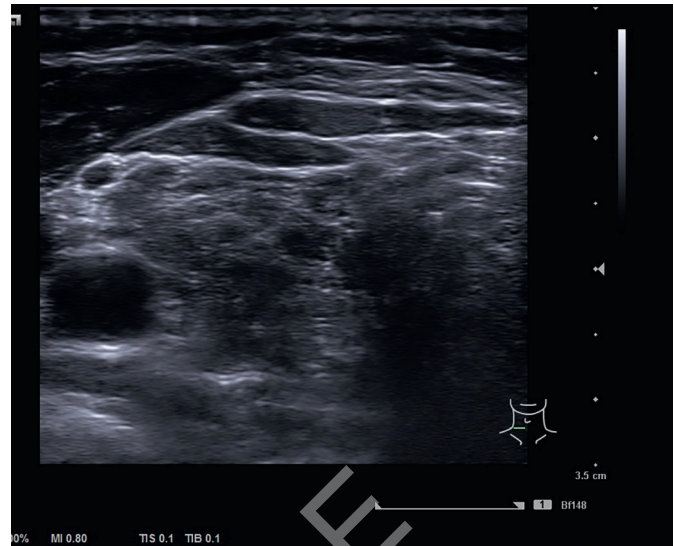


Abb. 2.8 ((Hashimoto-Thyreoiditis [XXX]))

Die Ursache der subakuten Thyreoiditis de Quervain ist nicht eindeutig geklärt. Klinisch entscheidend sind hier rasch zunehmende Schmerzen im Bereich des Halses mit wechselnder Lokalisation, Sonographie zum Nachweis unregelmäßig begrenzter, echoarmer Areale und Labor mit dem Nachweis einer beschleunigten BSG, eines erhöhten CRP und weiteren Entzündungszeichen. Die Abklärung der Schilddrüsenfunktion ist auch hier obligat. Eine Szintigraphie muss nicht durchgeführt werden, kann aber bei der Abgrenzung gegen eine maligne Infiltration im Einzelfall hilfreich sein.

### 2.5.3 Therapie

Die Therapie der Immunthyreoiditis vom Typ Hashimoto erfolgt ausschließlich mit Schilddrüsenhormonen zur Behandlung der Hypothyreose. Zumeist erfolgt die Substitutionstherapie lebenslang. Eine antioxidative Therapie mit Selen (200 µg/d) begünstigt den Antikörpertiter-Verlauf (**Empfehlungsgrad A**; Lehnert 2015) und verbessert möglicherweise die Befindlichkeit (Duntas 2010; Nacamura et al. 2010).

Eine Besonderheit in der **Schwangerschaft** ist, dass hier die Levothyroxin-Dosis dem erhöhten Bedarf (+ 30–50 %) angepasst werden muss. Zusätzlich ist zur Strumaprophylaxe des Fetus eine Jodidgabe von 100–150 µg/d indiziert (**Empfehlungsgrad A**; Lehnert 2015). Bei schwangeren Frauen mit TPO-AK kann mit Selen (200 µg/d) die Häufigkeit der Post-partum-Thyreoiditis und der Hypothyreose vermindert werden.

Die extrem seltene **Riedel-Struma** muss bei lokalen Komplikationen operativ angegangen werden; ggf. Einsatz von Glukokortikoiden.

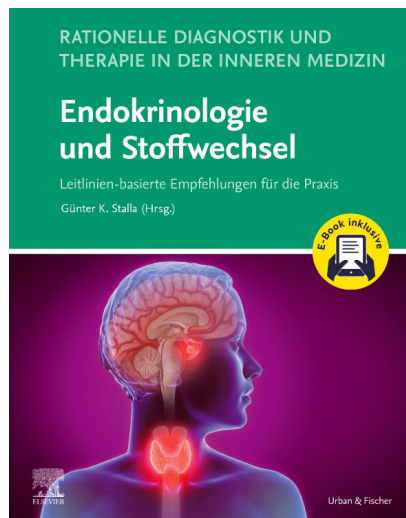
Die Therapie der subakuten **Thyreoiditis de Quervain** wird bevorzugt und rasch, insbesondere bei starken Schmerzen und Allgemeinsymptomatik, mit Glukokortikoiden eingeleitet. Die Initialdosis der Glukokortikoide (Prednisolon-Äquivalent) liegt bei 0,5 mg/kg KG/d. Die Dosisreduktion erfolgt schrittweise in Abhängigkeit



# Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin - Endokrinologie und Stoffwechsel + E-Book

## Leitlinien-basierte Empfehlungen für die Praxis

Günter K. Stalla (Hrsg.)



### Leitlinien-basierte Empfehlungen nach dem aktuellen State of the Art

Das Buch in der Reihe Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin bietet Ihnen die ideale Lösung, um diagnostische und therapeutische Entscheidungen zielgerichtet und leitlinienkonform zu treffen. Dank übersichtlicher Entscheidungsbäume und klar strukturierter Therapiealgorithmen finden Sie schnell den richtigen Weg zur Diagnose und können Ihre Patientinnen und Patienten optimal behandeln.

Eine Auflistung der wichtigsten „Klinischen Symptome“ gibt Ihnen wertvolle Hinweise, an welche Erkrankungen Sie denken sollten. Zahlreiche klinische Abbildungen sowie hilfreiche Kästen mit Merksätzen und Praxistipps sorgen dafür, dass Sie stets den Überblick behalten.

Dieses praktische Manual wurde speziell entwickelt, um den Informationsbedürfnissen aller internistischen Schwerpunkte gerecht zu werden – insbesondere für alle in der Inneren Medizin und Allgemeinmedizin tätigen Ärztinnen und Ärzte.

Es ist ein unverzichtbares Nachschlagewerk, das in keiner Praxis oder Klinik fehlen sollte. Informativ und umfassend für alle, die sich in der Weiterbildung befinden sowie bereits in der Klinik oder einer Praxis für Innere Medizin, Allgemeinmedizin und Endokrinologie arbeiten.

Die Vorteile auf einen Blick:

- E-Book inklusive: Greifen Sie jederzeit und überall auf die Informationen zu.
- Valide und sicher: Profitieren Sie von fundiertem, leitlinienbasiertem Wissen.
- Anschaulich und informativ: Viele klinische Bilder und Tabellen zur besseren Veranschaulichung.
- Übersichtlich und praxisnah: Klare Entscheidungsbäume, prägnante Merksätze und nützliche Praxistipps für Ihren Arbeitsalltag.



1. Auflage geplant für: 09.10.2025.

Ca. 176 Seiten, Kartiert

Ca. € (D) 42,00

ISBN 9783437211843

BIC GROUP: Clinical & internal medicine

STO: DGIM, Rationelle Diagnostik und

Therapie

Stand: Mai-25, Irrtümer und Preisänderungen vorbehalten.  
€-Preise gültig in Deutschland inkl. MwSt., ggf. zzgl. Versandkosten.



ELSEVIER

[elsevier.de/buchhandel](https://elsevier.de/buchhandel)