

# PHARMAKOLOGIE DER SCHILDDRÜSE

Autoren: C. Nanoff, M. Freissmuth

Institut für Pharmakologie, Med. Universität Wien

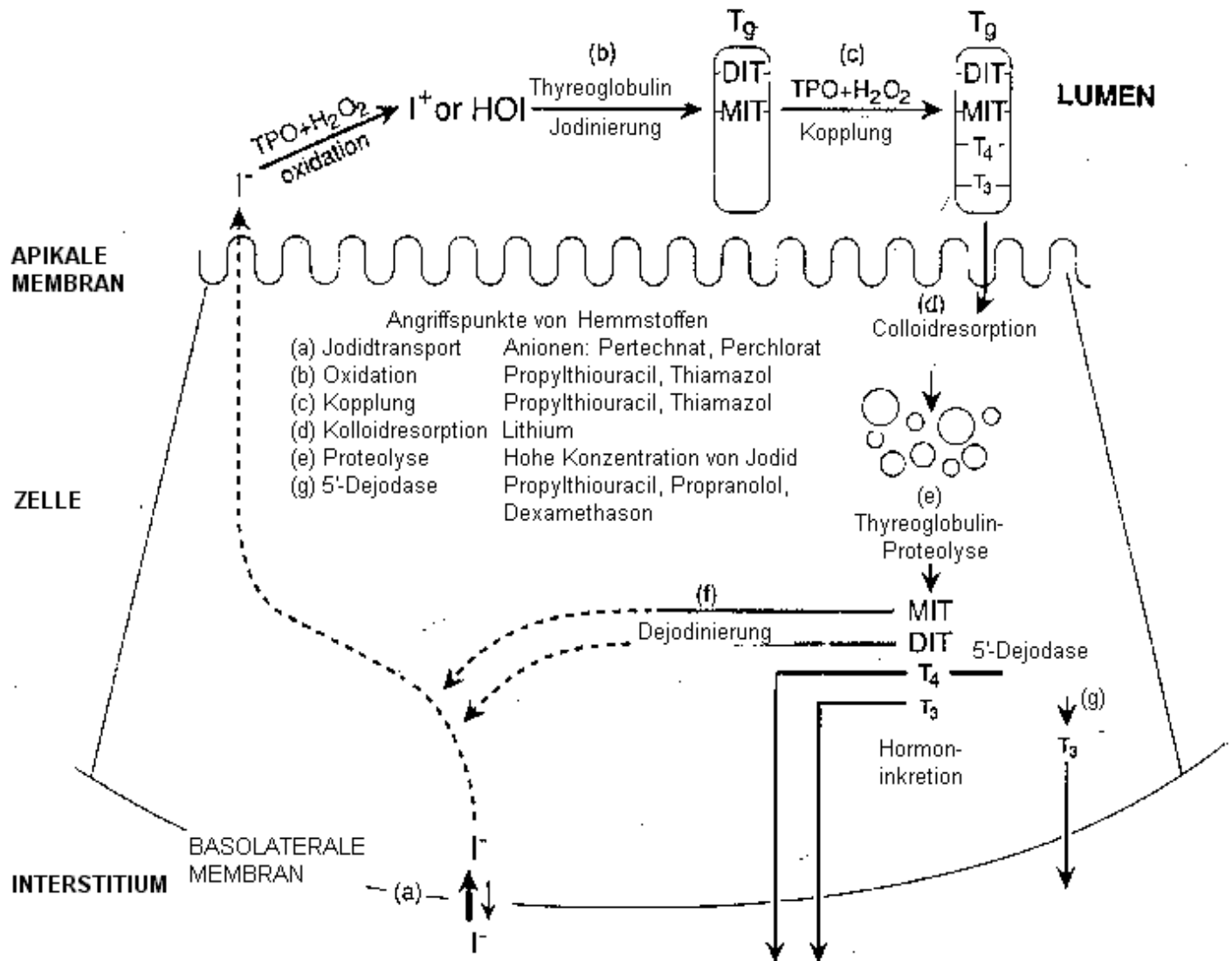
(Siehe Freissmuth, Offermanns, Böhm, Pharmakologie & Toxikologie,  
Kapitel 51, S 576-585)

## I) Synthese von Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) aus Tyrosin und Jod

Dazu braucht die Schilddrüse:

- 1.) Jod: tägliche Zufuhr = 0,15 mg
- 2.) Einen aktiven Transportmechanismus = Jodid-Carrier  
Antrieb = transmembranärer  $\text{Na}^+$ -Gradient  
⇒ Anreicherung von Jod (20 bis 50-fach über die Plasmakonzentration)  
⇒ kompetitive Blockade durch andere Anionen
  - Perchlorat (Umweltgift)
  - Pertechnat (radioaktives Isotop)
  - Thiocyanat (= Nahrungsstrumigen)
- 3.) Thyreoidale Peroxidase (TPO)
  - (i) Oxidation von Jodid und Einbau in Tyrosinreste des Thyreoglobulins (MIT, DIT)
  - (ii) Koppelung von zwei DIT zu T4, von MIT und DIT zu T3
- 4.) Thyreoglobulin (TG) – Tyrosin-haltiges Protein, sezerniert ins Follikellumen; Speicherung; Jodierung durch TPO
- 5.) Rückaufnahme von TG in die Schilddrüsenzelle, Proteolyse ⇒ T4 (wenig T3) wird frei

# I) Synthese und Freisetzung des Schilddrüsenhormons

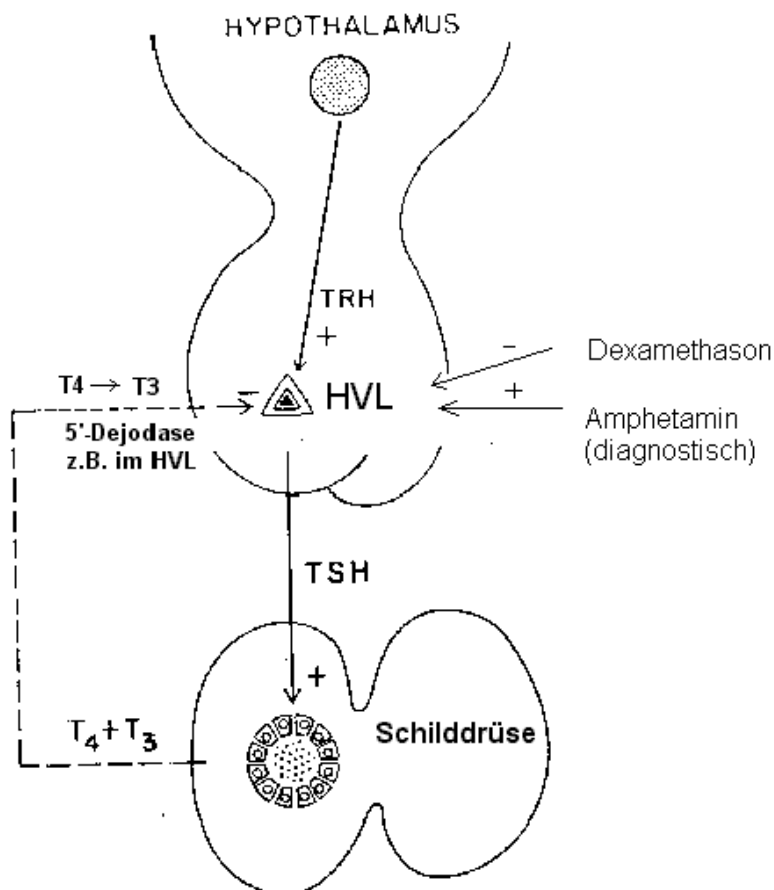


## II) Kontrolle und Rückkopplung

„Hypothalamisch – hypophysäre – glanduläre Achse“

TRH  $\Rightarrow$  TSH  $\Rightarrow$  T<sub>4</sub>  $\Rightarrow$  T<sub>3</sub>: freie T<sub>3</sub>-Konzentration für hypophysäre Hemmung entscheidend

*Störungen in dieser Kontrolle = häufigste Ursachen für Schilddrüsenerkrankungen*



TSH...

- stimuliert die Sekretion von T<sub>4</sub> und T<sub>3</sub>
- stimuliert die Jodidaufnahme

[längerfristig]

- fördert die Durchblutung des Drüsengewebes
- führt zur Hypertrophie der Schilddrüsenzelle  $\Rightarrow$
- Schilddrüsenwachstum
- Proliferationsförderung

### III) Transport der Schilddrüsenhormone im Plasma

Schilddrüsenhormone zirkulieren im Blut in gebundener Form

Freies T4 (fT4) = 0.05% des Gesamt-T4

Freies T3 (fT3) = 0.5% des Gesamt-T3

Proteine, die im Plasma T4 und T3 binden:

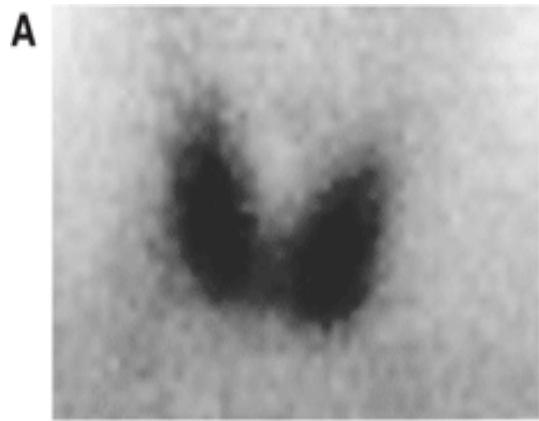
- Thyroxin-bindendes Globulin (TBG: T3, T4)
- Transthyretin (Thyroxin-bindendes Präalbumin)
- Albumin

Die wichtigsten Effekte auf die Bindungskapazität sind:

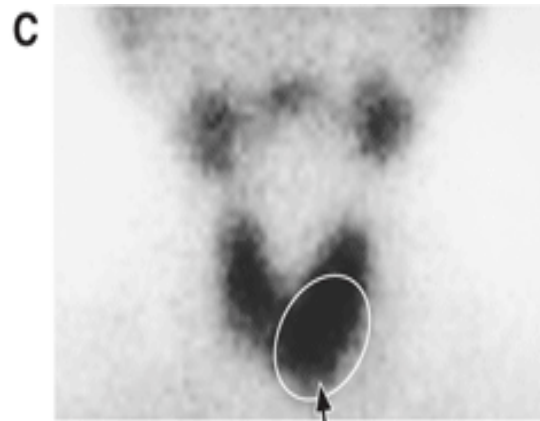
- 1.) TBG↑ durch Östrogen (auch: akute Hepatitis,)
- 2.) TBG↓ durch Androgen, Glucocorticoide

ABER: freie Hormonkonzentration bleibt konstant (homöostatische Rückkopplung)

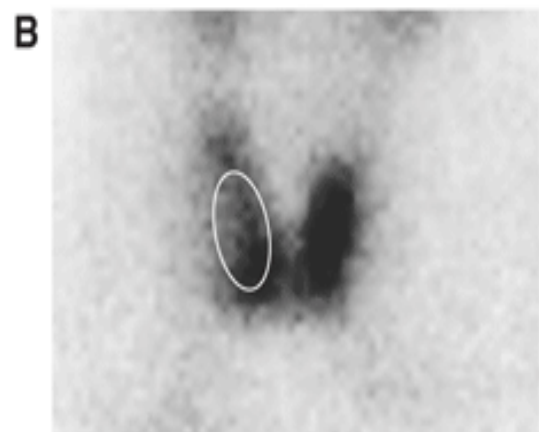
⇒ Bestimmung der Gesamtkonzentration (= frei+gebunden) kann irreführend sein!



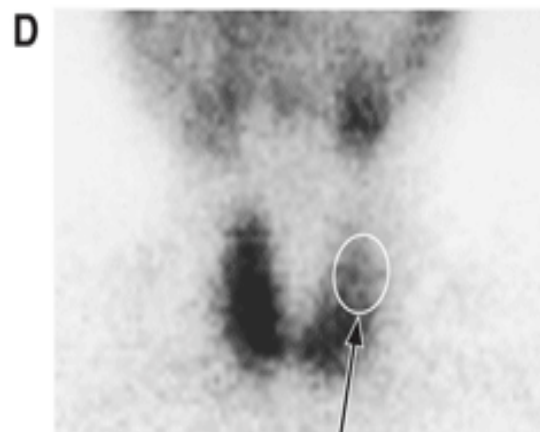
Normal to hyperactive



Hot nodule



Hypoactive



Cold nodule

Source: Molina PE: *Endocrine Physiology*, 2nd Edition:  
<http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

### III) Abbau der Schilddrüsenhormone

Halbwertszeit: T4 ~ 4- 8 Tage, T3 ~ 0,5 - 2 Tage

Metabolismus durch Dejodierung:

- 1.) : 5'-Dejodierung (= am äußeren phenolischen Ring) durch 5'-Dejodase  $\Rightarrow$  T3 (entsteht in vielen Geweben, 75% des zirkulierenden T3 aus dieser Reaktion)
- 2.) 5-Dejodierung (= am 2. Tyrosinring von T4)  $\Rightarrow$  rT3 = inaktiv

Weitere Stoffwechselwege:

Leber: Kopplung an Glucuronsäure (T4) bzw. Schwefelsäure (T3)  
 $\Rightarrow$  Galle

Niere: Oxidative Desaminierung und Decarboxylierung  
 $\Rightarrow$  Tetrajod-, Trijodessigsäure

# Schilddrüsenhormon-Dejodasen

	Typ I	Typ II	Typ III
Dejodierung des phenolischen (äußeren) Rings	Ja	Ja	Nein
Dejodierung des (inneren) Tyrosinrings	Gering	Nein	Ja
Funktion	An Zellmembran, Abgabe von T3 ins Plasma	An Membran des endoplasmatischen Retikulums, Abgabe von T3 in den Zellkern	Beendet Hormonwirkung
Gehemmt durch PTU	Ja	Nein	Nein
Gehemmt durch Amiodaron	Ja	Ja	Unbekannt
Regulation durch Schilddrüsenhormon	T3 induziert Typ I	T4 fördert Typ II Abbau	T3 induziert Typ III
Vorkommen	Leber, Niere, Schilddrüse, Hypophyse	Gehirn (Gliazellen) und Hypophyse, Schilddrüse	Gehirn (Neuronen), Placenta, Entzündungsherd

#### **IV) Wirkungen der Schilddrüsenhormone**

Rezeptoren für T3/T4 = Liganden-gesteuerte Transkriptionsfaktoren, auch ohne Schilddrüsenhormon an DNA gebunden. Unbesetzte Rezeptoren wirken überwiegend repressiv auf die Transkription von Genen, besetzte Rezeptoren überwiegend induzierend.

Ferner: Nicht genomische Effekte durch cytosolische Rezeptoren (Vasodilatation)

#### **T3/T4 werden gebraucht für...**

- 1) Prä-/postnatale körperliche und geistige Entwicklung
  - Neugeborenen-Screening
  - ⇒ Jodprophylaxe während Schwangerschaft und Stillperiode (0.2 mg/d)
  
- 2) „permissive“ Wirkung (= Steigerung) für die Kontrolle fast aller metabolischen Vorgänge
  - Grundumsatz, Wärmeproduktion
  - Lipidstoffwechsel (Lipogenese&Lipolyse↑, LDL-Rezeptoren.↑)
  - Kohlehydratstoffwechsel (Gluconeogenese, Glykogenolyse, Glukose-Resorption)
  - Knochenumsatz↑
  
- 3) Leitsymptome der Hyperthyreose
  - Tachykardie, Herzhypertrophie, Schlagvolumen↑, peripherer Widerstand↓
  - Gesteigerte adrenerge Erregbarkeit (Tremor)
  - Hitzeintoleranz
  - Agitiertheit, Schlafstörungen
  - Vermehrte Iod-Aufnahme in Schilddrüsenzellen



## Nützliche laborchemische Messwerte

### 1.) TSH-Konzentration

Zu niedrig = Hyperthyreose (selten: Hypophysäre Insuffizienz = Hypothyreose)

Zu hoch = Hypothyreose (selten: TSH-om  $\Rightarrow$  Hyperthyreose)

Aber: „TSH-Normbereich“ sehr weit gefasst, daher Diagnose einer Hypothyreose anhand von freiem T4 (trotz normalen TSH-Werts)

## TSH

Proteohormon

Besteht aus zwei Untereinheiten( $\alpha$ ,  $\beta$ )

$\Rightarrow$  biologische Aktivität =  $\beta$ -Untereinheit

$\Rightarrow$   $\alpha$ -Untereinheit ist identisch in TSH und den Gonadotropinen (ebenfalls hypophysäre Proteohormone, FSH, LH, CG)

### 2.) T4 und T3: Interpretation mit Index für freien Anteil

### 3.) SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG)- erhöht bei Hyperthyreose

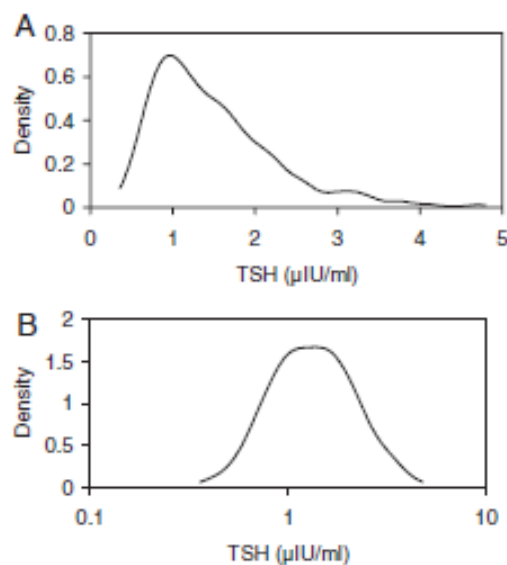


FIG. 3. A, Distribution of TSH by ELISA for the HTDS NRG-3 (n = 766) on a linear scale. B, Distribution of TSH by ELISA for the HTDS NRG-3 (n = 766) on a logarithmic scale.

## V) Pharmakotherapie

### 1.) Jodsubstitution

### 2.) Hormonsubstitution bei Hypothyreose jeder Genese

- T4 allein ausreichend
  - Erhaltungsdosis = 100 µg–200 µg/d ⇒ Ziel = Normalisierung des TSH (Suppression einer Struma)
  - Postoperative Carzinomnachsorge - Ziel: komplette Suppression von TSH
- Cave: Ältere Patienten mit Herzkrankheit - einschleichend beginnen (25 µg/d, wöchentliche Dosisteigerung bis zur vollen Dosis)

### 3.) Thyreostatika: Hemmstoffe der TPO

#### Hemmstoffe der TPO

#### Thioharnstoffpräparate

Präparat	Halbwertszeit	Aufsättigung	Übertritt über Placenta/ in Muttermilch
Propylthiouracil (PTU)	2 Std.	Nein	gering
Thiamazol (= Methimazol)	6-13 Std.	Ja (4-5* Erhaltungsdosis)	gering

Carbimazol = Thiamazol-Prodrug; 10\*potenter als PTU

#### *PTU*

Nachteile:

- selbst in hohen Dosen kurze Wirkdauer, NW häufiger
- Vorteil
- Hemmung von 5'-Dejodase in hohen Dosen

M. Basedow: Remissionsneigung in Spätschwangerschaft ☛ Hypothyreose

Thioharnstoffe sind wirksam..

bei M. Basedow, autonomen Adenomen, Carzinom, hypophysärer Überfunktion

Latenz bis zum Eintritt des thyreostatischen Effekts!

Thioharnstoffe- Klinische Anwendungsbeispiele:

1. M. Basedow hat spontane Remissionsneigung ⇒ Therapieversuch für ein Jahr; aber: Rückfallquote = hoch
2. Präoperative Behandlung von hyperthyreoten Patienten ⇒ Ziel: Operation in Euthyreose
3. Thyreotoxische Krise = keine Indikation, da TPO-Hemmung von untergeordneter Bedeutung ⇒ zirkulierendes T3/T4 nicht beeinflusst (Ausnahme PTU in hohen Dosen)

#### Nebenwirkungen

1. Agranulozytose (rascher Abfall der Granulozyten),
  - idiosynkratisch
  - 2-6 Wochen nach Therapiebeginn
  - Inzidenz 1/500
  - DD zu reversibler Form der Leukopenie (=langsame Entwicklung)
2. Allergische Reaktionen: Urticaria am häufigsten, Arthralgie - Arthritis
3. PTU-assoziiertes Leberversagen
4. Struma (Hypothyreose)

#### 4. $\beta$ -Rezeptorenblocker

Zur symptomatischen Therapie.

Propranolol hemmt zusätzlich 5'-Dejodase (= kein Rezeptor-vermittelter Effekt)

Herzfrequenz kann durch  $\beta$ -Blocker nahezu normalisiert werden

#### 5. Plummern

##### Wolff-Chaikoff-Effekt

Jodidtransportleistung nimmt mit steigendem Jodidangebot zu

⇒ hohe zelluläre Jodidspiegel ⇒ Hemmwirkung auf Jodidtransport, Hormonsekretion und Hormonsynthese

Effekt ausgeprägt bei Hyperthyreose

Hemmwirkung geht vorüber

(Ausnahme = Schilddrüse des Foetus)

Klinisches Ausnützen des Wolff-Chaikoff Effekts = Plummern

- Orale Jodgaben (> 5mg/d)
- Thyreostatischer Effekt binnen 24 Stunden, maximal nach 10-15 Tagen
- Indikation: Thyreotoxische Krise
- Nachteil  
Anwendung von Per Technat, Jodisotopen unmöglich

Nw:

Akut: Angioödem

Subakut: Serumkrankheit (fiebrhafte Reaktion mit Gelenkschmerzen)

Chronisch: Jodismus (Schnupfen, Sinusitis-artige Kopfschmerzen, Parotisschwellung, Gingivitis, Jodakne) – betroffene Gewebe drüsenreich (können auch Jod aufnehmen)

Jodhaltige Arzneimittel als potenzielle Jodquellen  
Kontrastmittel, Amiodaron, Expektorantien, topische Antiseptika

### Glucocorticoide: Effekte auf Thyroxin-Spiegel

Hohe Dosen von Dexamethason führen zu....

1. Hemmung der TRH-vermittelten TSH-Inkretion
2. Bildung von TBG↓
3. Hemmung von 5'-Dejodase (T<sub>4</sub>⇒T<sub>3</sub>)

### Arzneimittel, die die Schilddrüsenfunktion stören können

- Lithium: Hemmung der Hormonsekretion
- Typ-1 Interferon (= Interferon  $\alpha$ ,  $\beta$ ): Entzündungen und Hypothyreose
- Sunitinib and Imatinib – Hemmung von Proteinkinasen in Thyreozyten? → Hypothyreose
- Bexaroten (RXR-Ligand) – Suppression der  $\beta$ -TSH Kette

Amiodaron-induzierte Hyperthyreose:

(AIT1 – ohne, AIT2- mit Entzündung des Schilddrüsengewebes)

Häufiger:

Symptome der Hypothyreose durch

- Hemmung der Dejodase Typ I und II
- Antagonismus am Schilddrüsenhormonrezeptor