

# Spezielle Endokrinologie

WS 2015/16

Teil I

Schilddrüsenhormone

**Prof. Dr. Marlene Bartos**

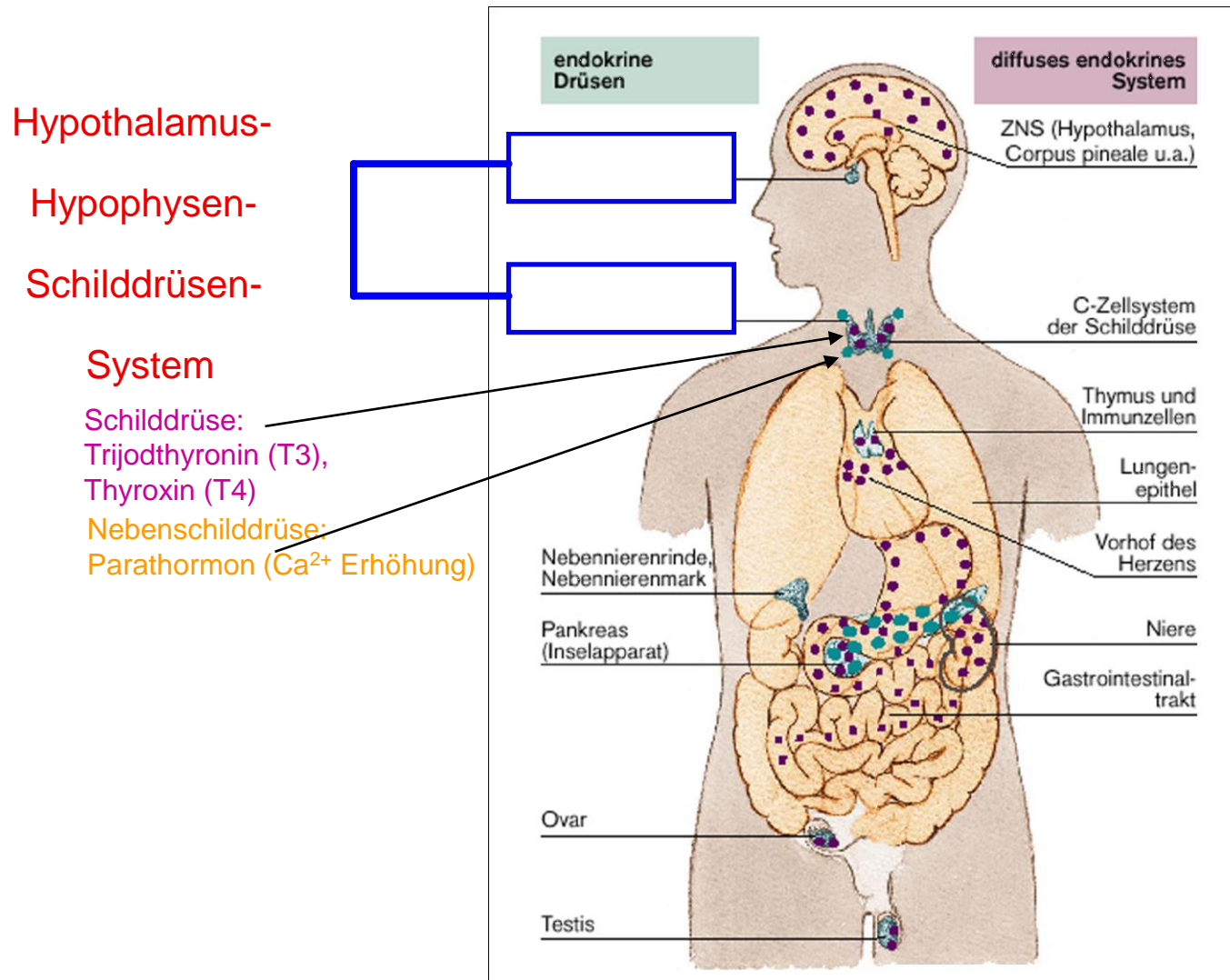
**Physiologisches Institut, Abteilung I**

Die Abbildungen in diesem Dokument sowie die Präsentation als Ganzes sind urheberrechtlich geschützt und dürfen nur von Studierenden der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg zu Lernzwecken verwendet werden.

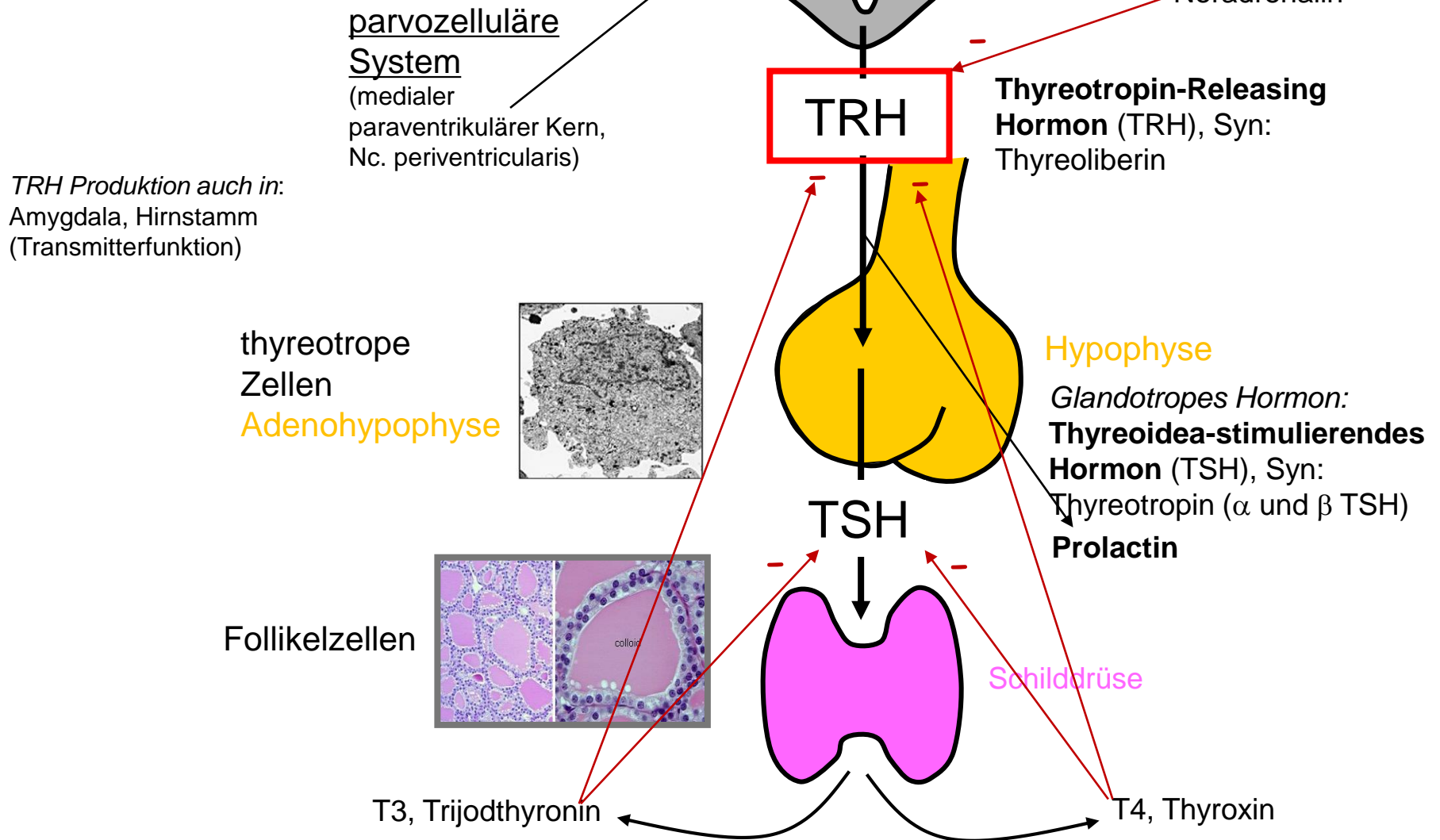
Eine Weitergabe nach Außen oder sonstige Zweckentfremdung ist nicht erlaubt.

Prof. Dr. Marlene Bartos  
Physiologisches Institut, Abt. 1  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

# Spezielle Endokrinologie I: Schilddrüse

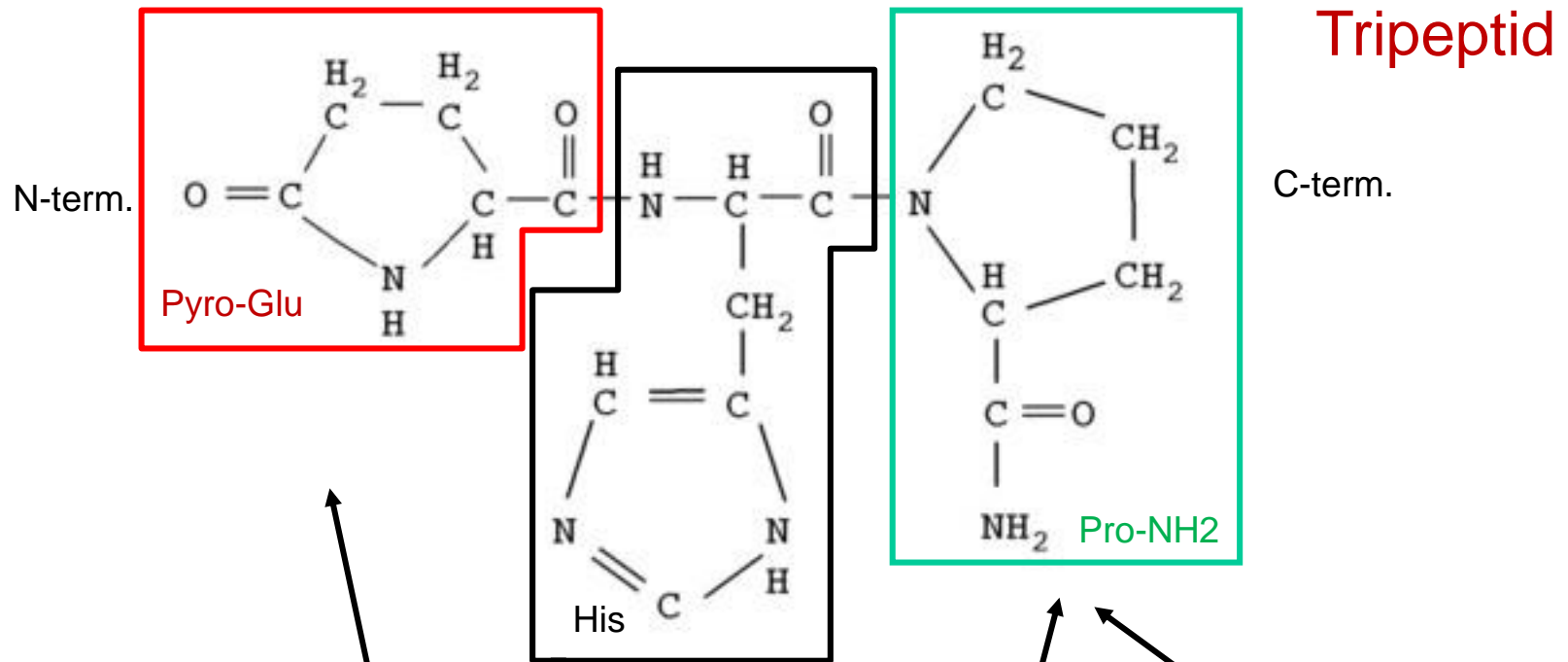


# Übersicht: Regulation der Schilddrüsenhormone



# Struktur des Thyreotropin-Releasing-Hormons Thyreoliberins (TRH)

*L-Pyroglutamyl-L-histidyl-L-prolinamid*

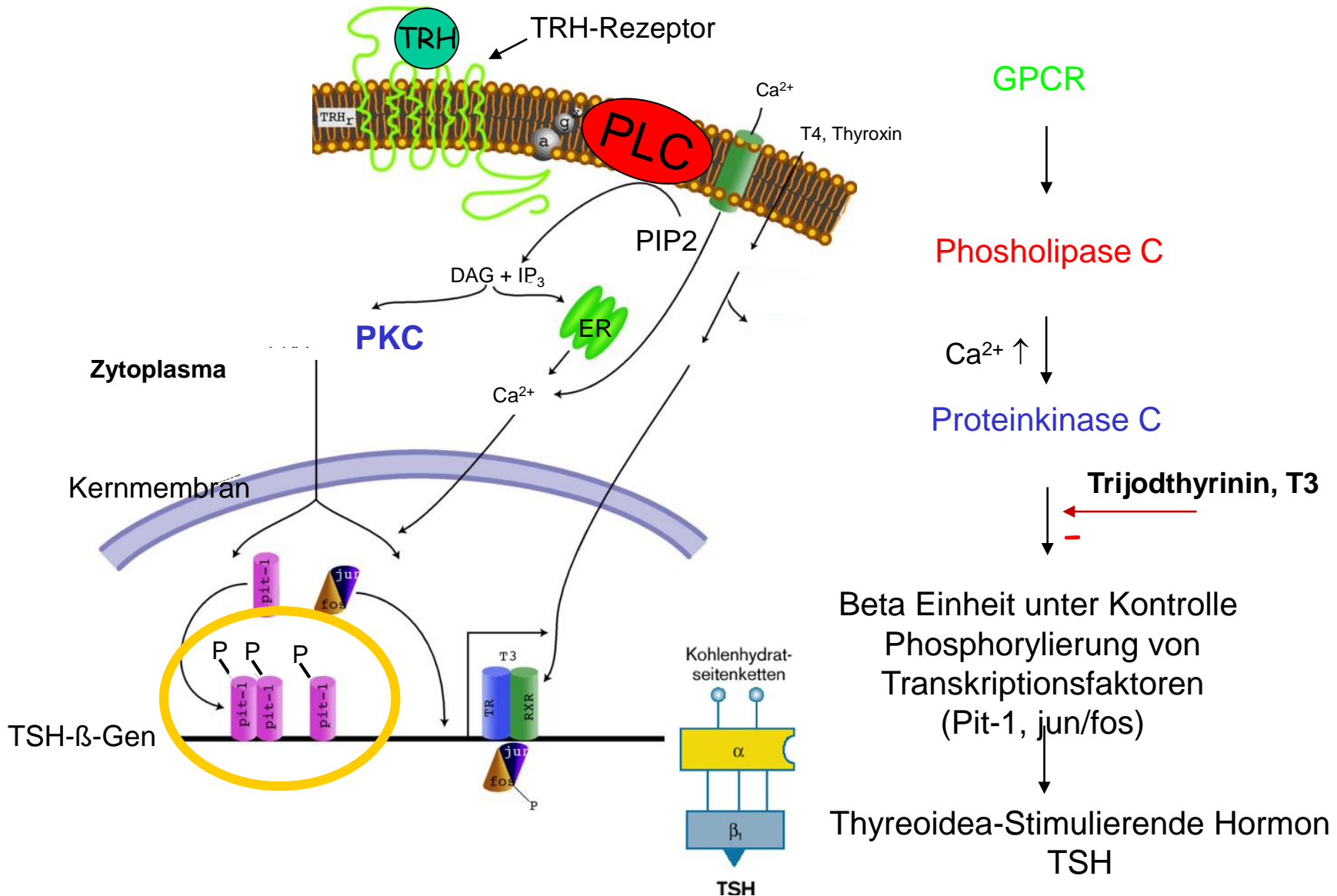


Pro-TRH:

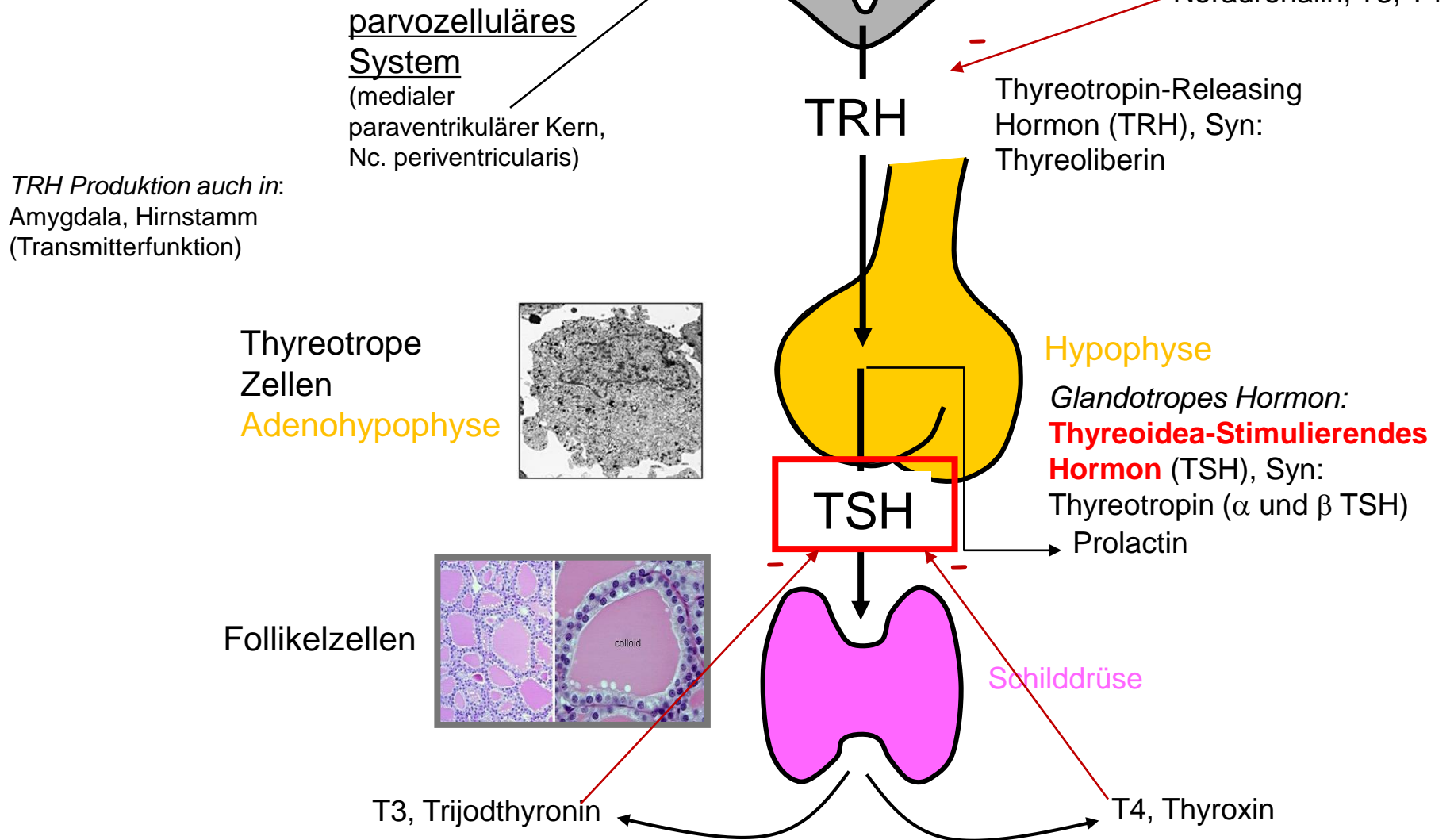
Glu   -   His   -   Pro   -   Gly  
 Glutamin   Histidin   Prolin   Glyzin

Pro-TRH enthält 5 Kopien des TRH  
 Abspaltung durch Peptidasen  
 enzymatische Modifikation

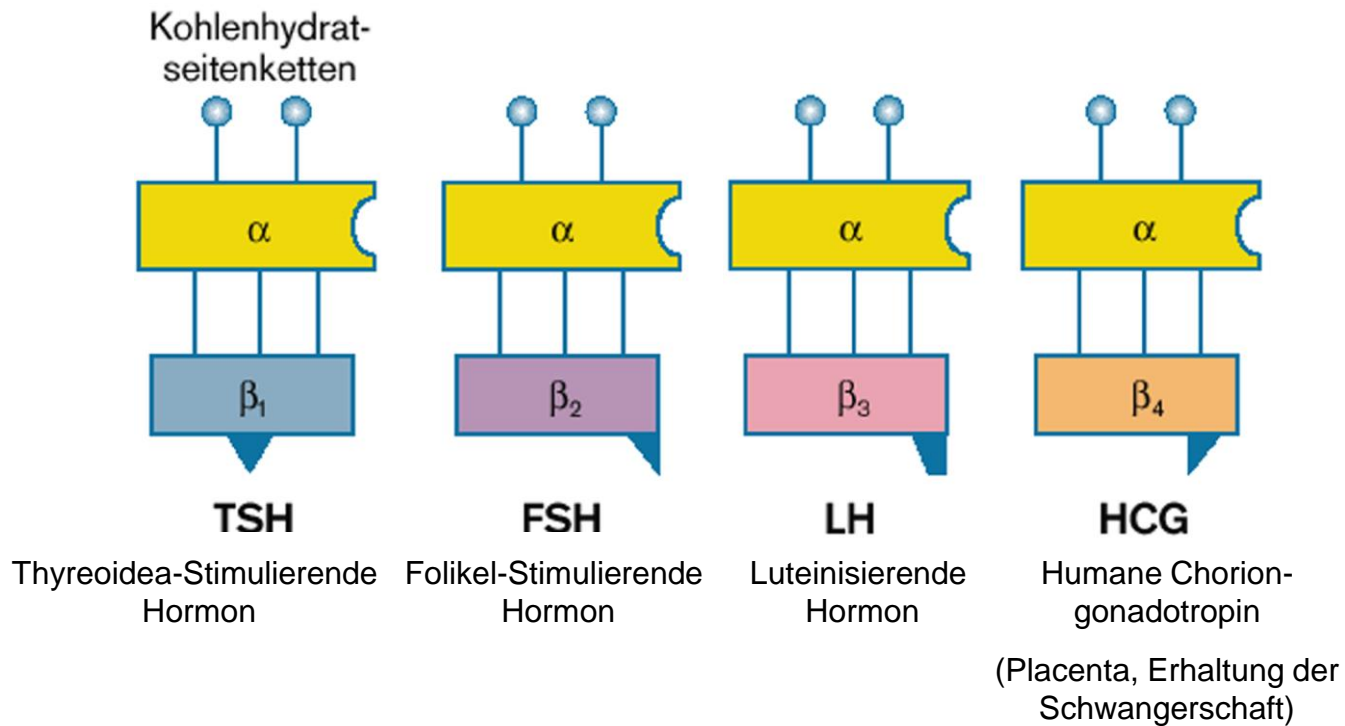
# Wirkung des Thyreotropin-Releasing-Hormons (TRH) auf thyreotrope Zellen in der Adenohypophyse



# Übersicht: Regulation der Schilddrüsenhormone

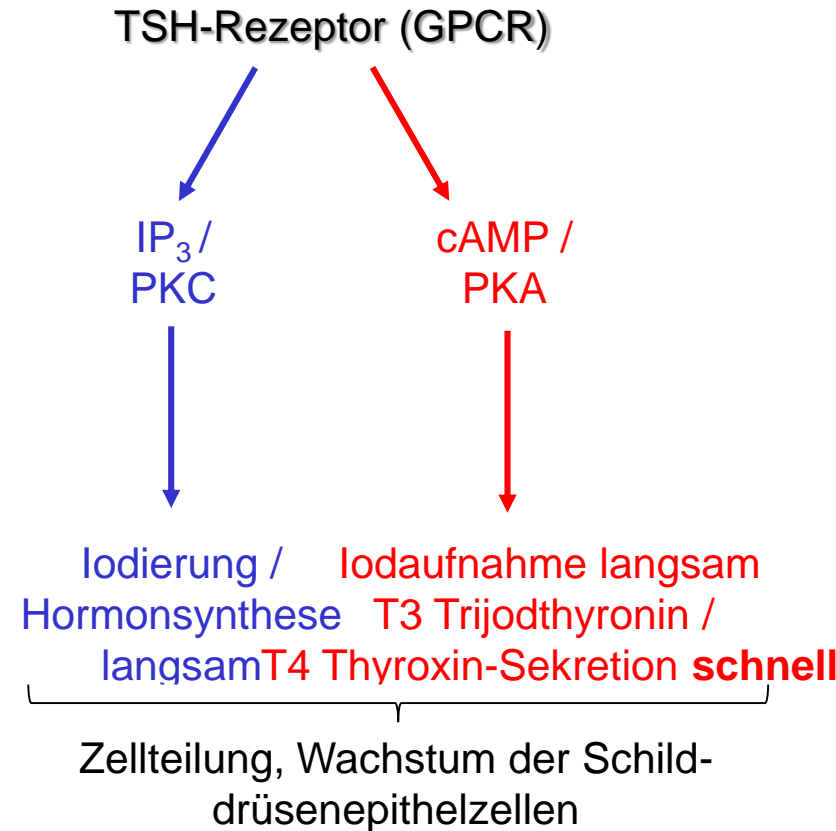
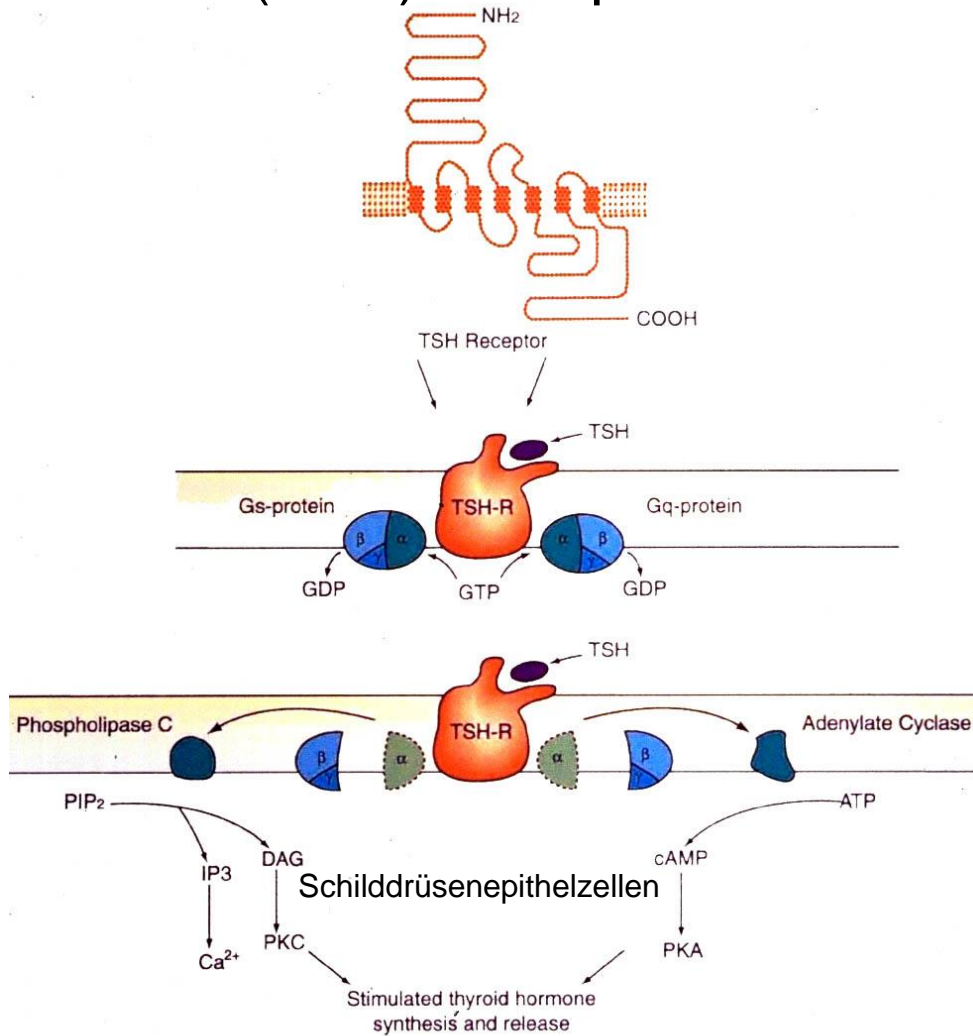


# Thyreoidea-Stimulierende Hormon (TSH) ist ein heterodimeres Glykoprotein

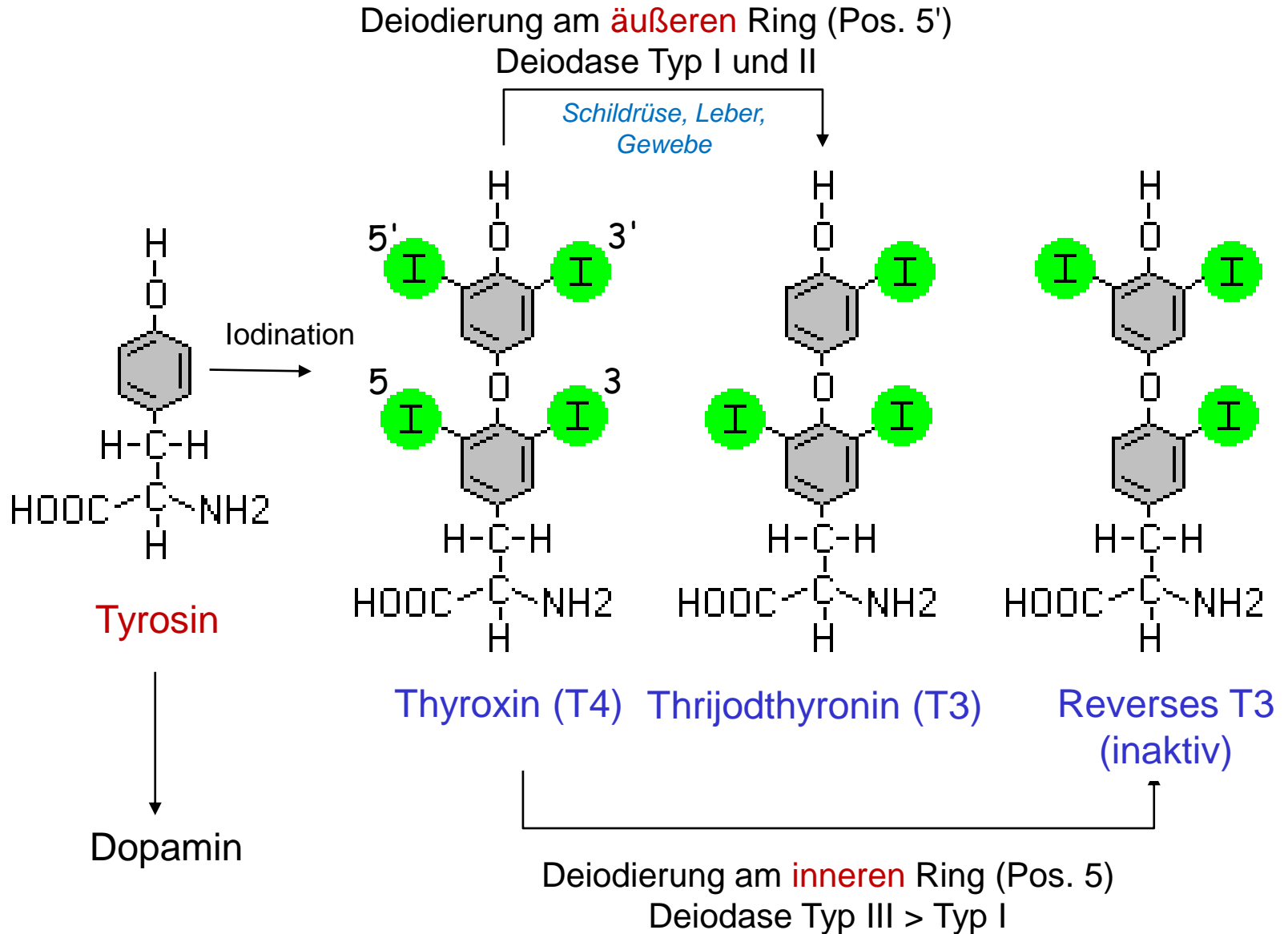




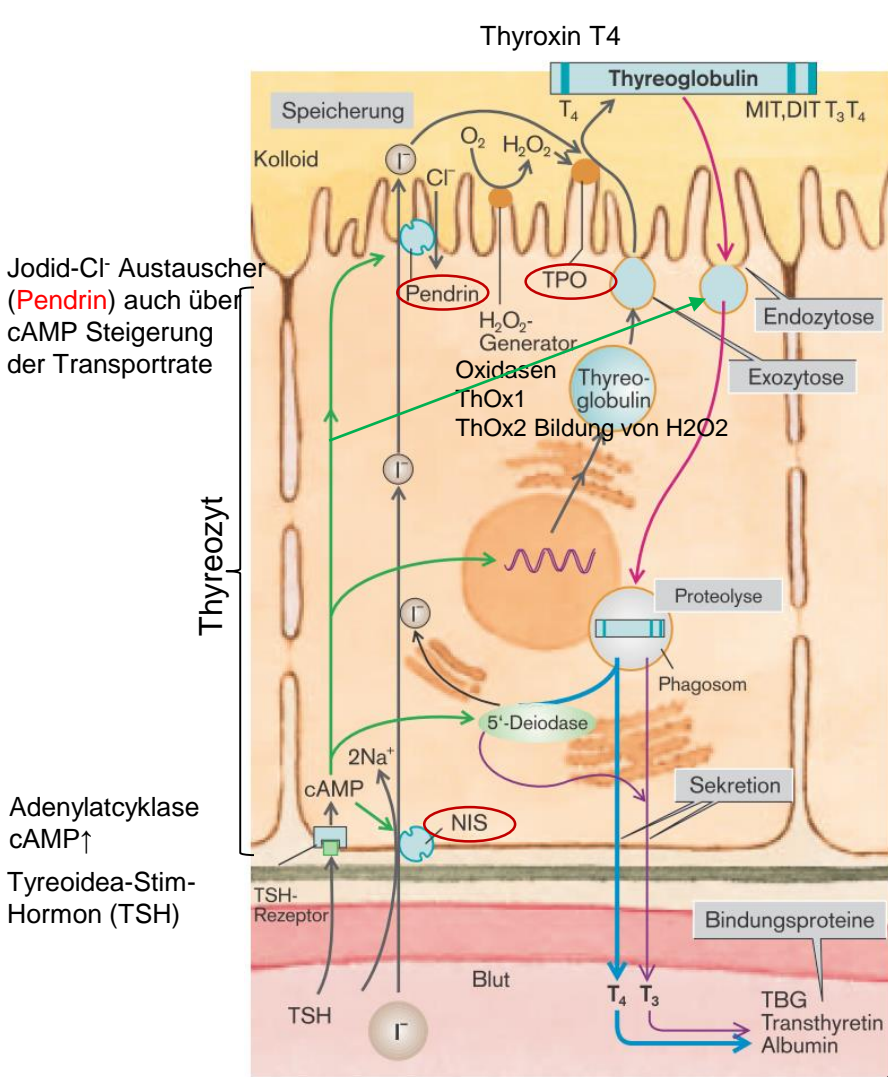
# Transduktion am Thyreoidea-Stimulierenden Hormon (TSH)-Rezeptor der Schilddrüsenepithelzellen



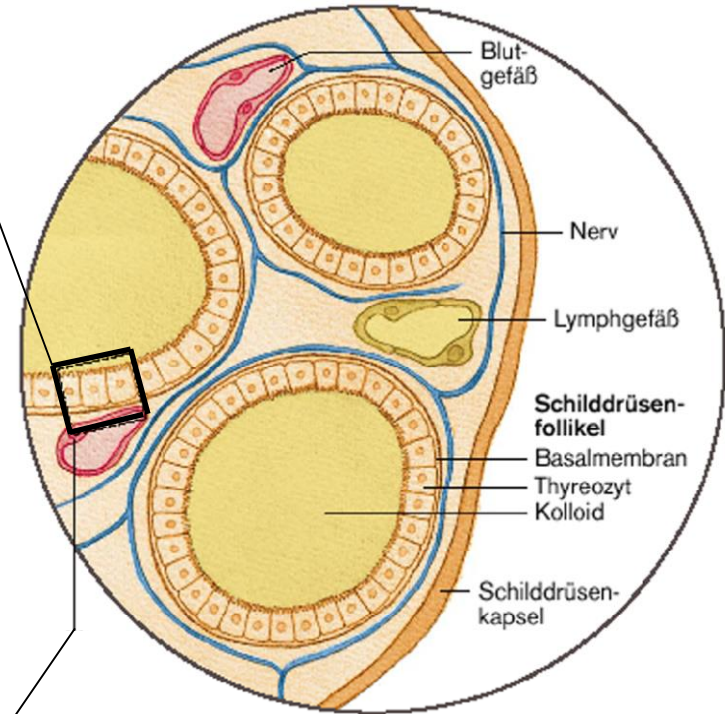
# Schilddrüsenhormone-Thyreoglobuline: Struktur



# Schilddrüsenhormone: Übersicht Synthese



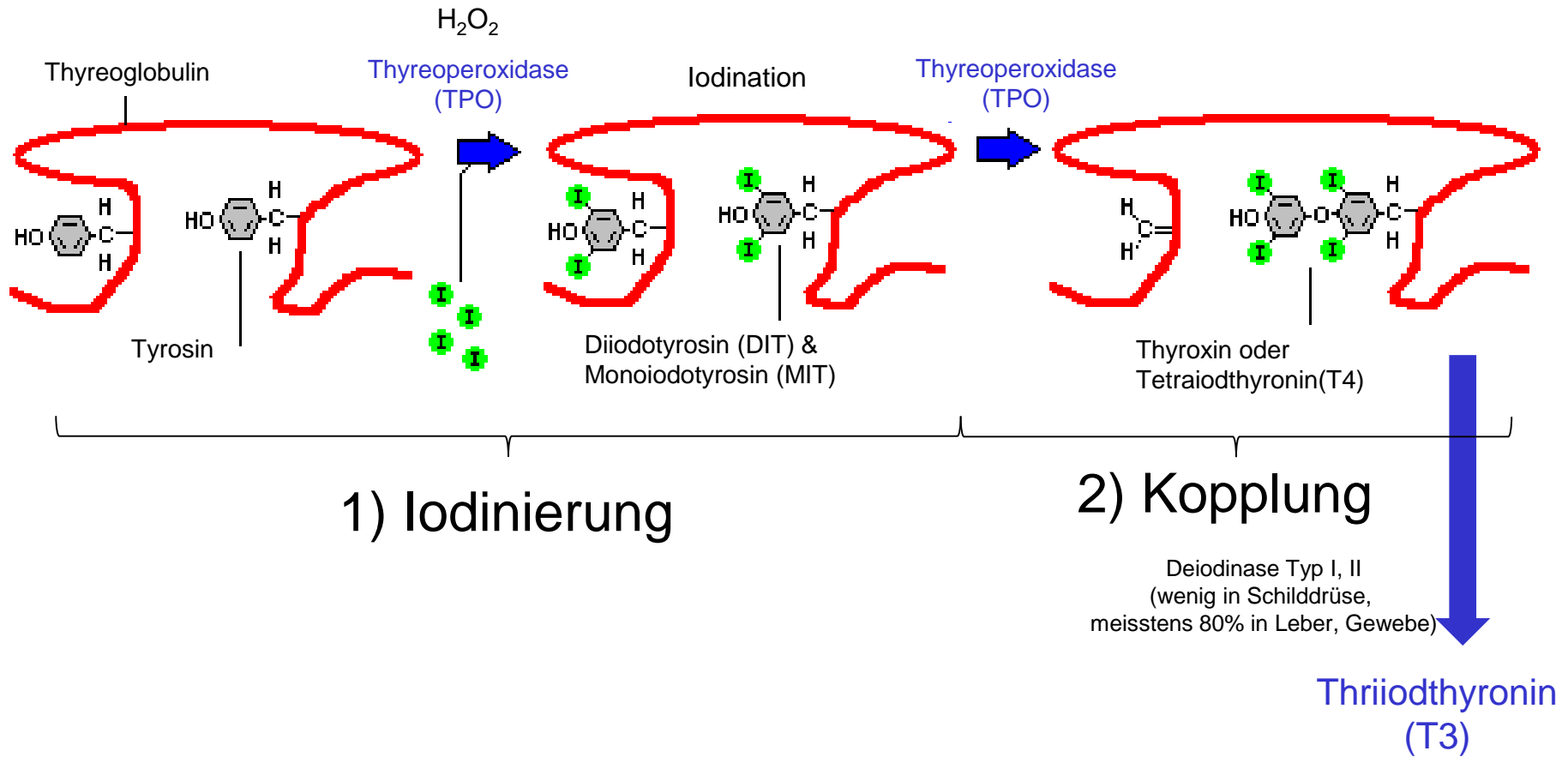
**Thyreoperoxidase: oxydiert I<sup>-</sup> zu I<sub>2</sub><sup>0</sup>**  
(TPO)



Gendefekt, **Pendrin** Runterregulation:  
Pendren Syndrom, Taubheit, Struma  
(Schilddrüsenvergrößerung).

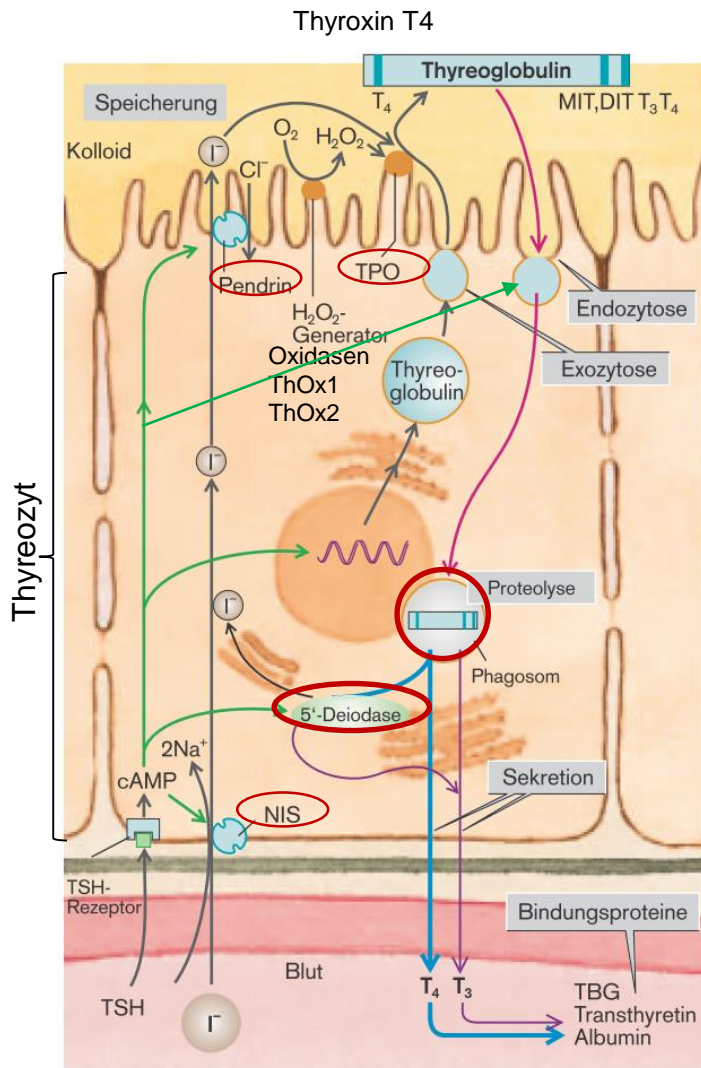
- 2Na<sup>+</sup> Jodid (1J<sup>-</sup>)  
Symporter (**NIS**)
- 20-40 facher Gradient
- Blocker: Perchlorat, Thiocyanat

# Synthese von T3/T4 am Thyreoglobulin



Für die Iodinierung muss Jodid ( $I^-$ ) zu  $I^0$  oxidiert werden. Dazu wird  $H_2O_2$  benötigt --> **Thyreperoxidase**. Die **Thyreperoxidase** katalysiert auch den folgenden Kopplungsschritt zweier Thyrosylreste.

# Sekretion von T3/T4 und Transport im Blut



	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
<b>Produktionsrate</b> (nmol/d)	45–60	110
aus der Schilddrüse	15%	100%
aus Gewebsmetabolismus	85%	–
<b>Konzentration im Plasma</b> gesamt (nmol/l)	1,5–2,0	80–100
frei (pmol/l)	3,0	20,0
<b>Halbwertszeit (Tage)</b>	1	7
<b>Clearance-Rate</b> (MRC/d)	20–25	1,2
<b>Bindung an</b>		
TBG	40	70
TBPA	25	10
Albumin	35	20
(% des Hormons im Plasma)		
<b>„biologische Aktivität“</b>	1	0,2–0,3

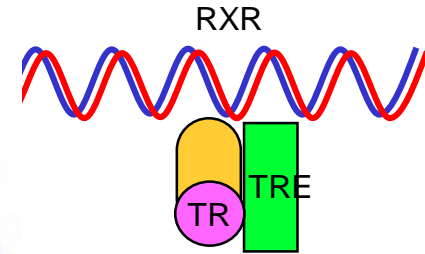
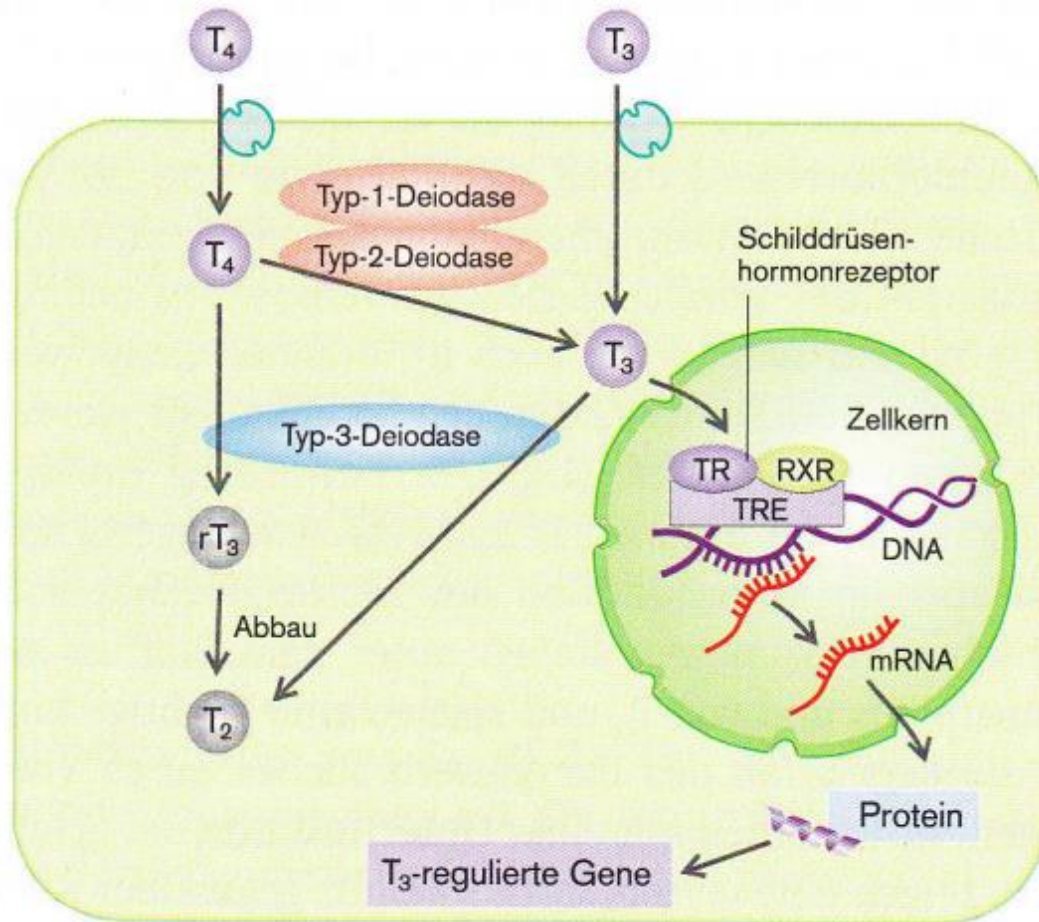
*Im Plasma Bindung an:*

TBG (thyroxinbindendes Globulin) primäres Transportprotein

TBPA (thyroxinbindendes Präalbumin,  
Syn.: Transthyretin)

Albumin

# Wirkung von T3 (T4) an der Zielzelle als zentraler Regulator der Genexpression



RXR: Retinsäure  
TR: T<sub>3</sub>  
TRE: heterodimerer Schilddrüsenrezeptor

# Wirkungen von Schilddrüsenhormon

## (1) Energieumsatz:

- Steigerung von Grundumsatz, Sauerstoffverbrauch, Körpertemperatur (nicht in Gehirn, Milz, Gonaden)
- mehr und größere Mitochondrien
- Erklärung: Hydrolyse von ATP, Stimulation des sympathischen NS

(**Hypothyreose**: verminderte Toleranz gegenüber Kälte, **Hyperthyreose**: erhöhte Körpertemperatur, Schwitzen).

## (2) Intermediärstoffwechsel:

- Steigert alle Schritte des Kohlenhydratstoffwechsels
- Gesteigerte Aufnahme von Kohlenhydraten im Verdauungstrakt
- Steigerung von Glykogenolyse (Glykogenabbau) und Gluconeogenese (Leber), Glukoseoxidation (Leber, Fettgewebe, Muskel),
- Steigerung der Lipolyse (Fettgewebe) und Lipogenese (Leber)

## (3) *Wachstum und Entwicklung*:

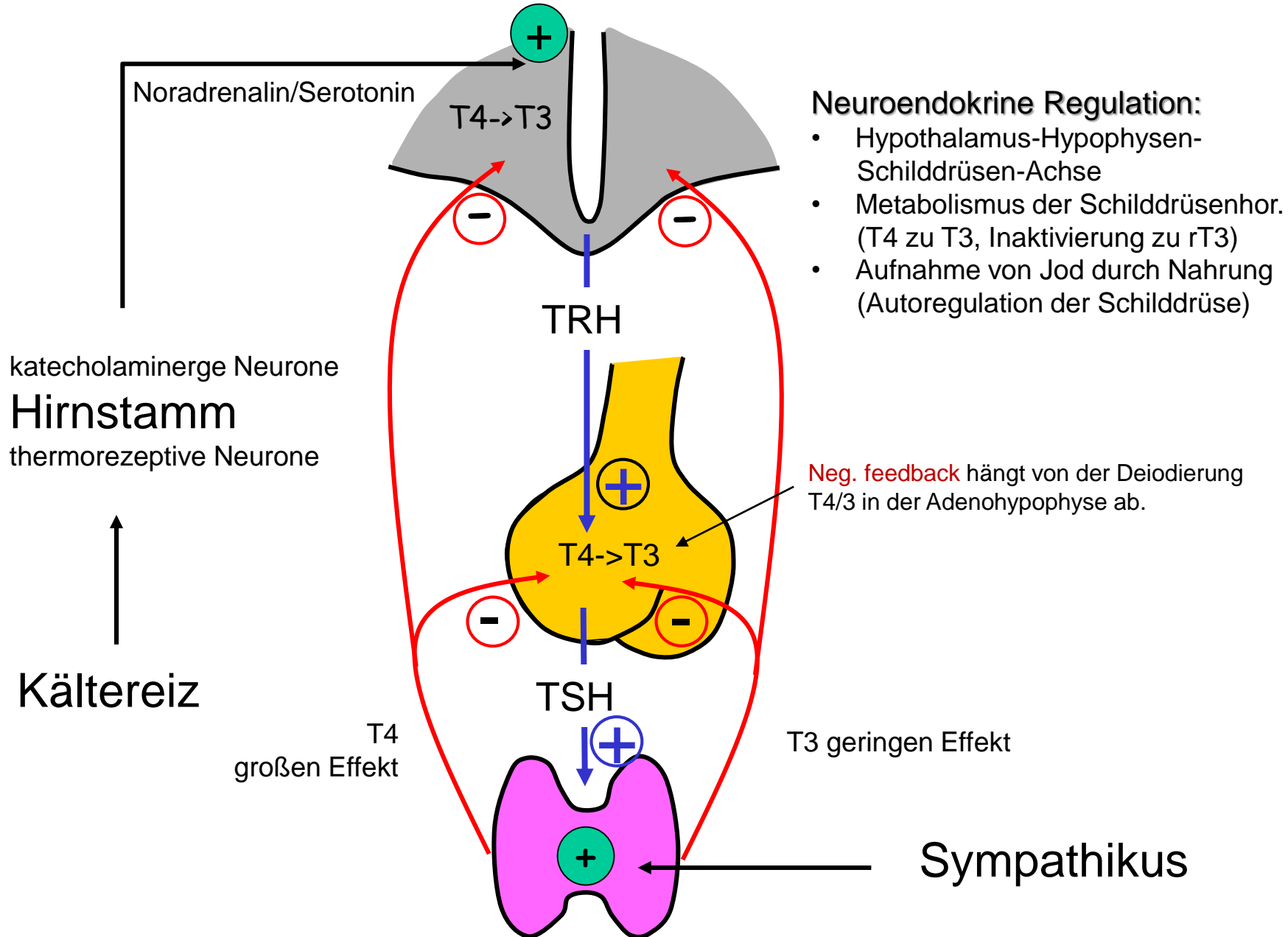
- Zusammen mit Wachstumshormonen Förderung d. **Knochenwachstums** (permissiv und synergistisch mit STH)
- Vermehrte Synthese von **Somatotropin** (STH, Hypophyse, Wachstumshormon)
- Reifung und **Entwicklung** des Gehirns, der Neurone (Dendriten & Synapsen), Hirngefäße

(**Hyperthyreose**: Übererregbarkeit, Schlaflosigkeit  
**Hypothyreose**: Einschränkung mentaler Leistung).

## (4) Kreislaufregulation:

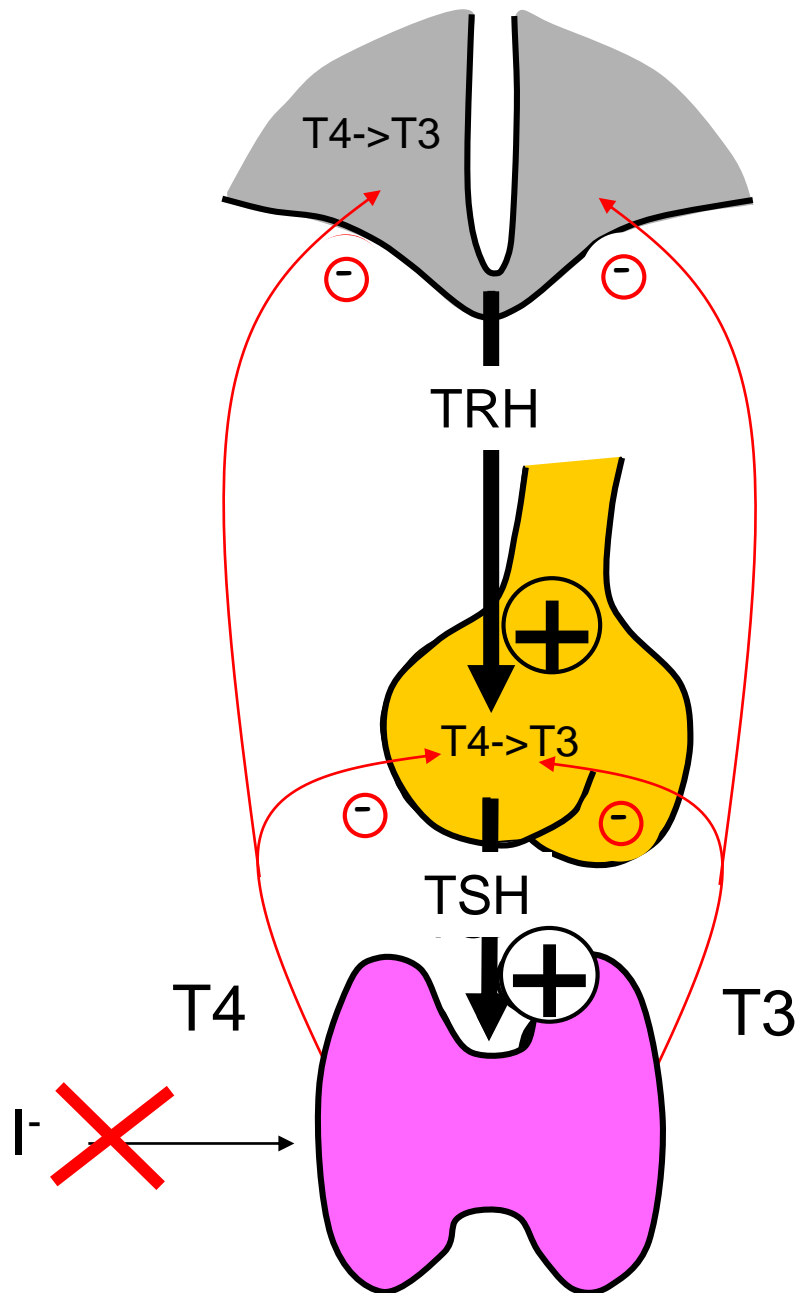
- Interaktion mit Catecholaminen. Zunahme von  $\beta$ -Adreno- und Abnahme von  $\alpha$ -Adrenorezeptoren.
- **Herz**: pos. Chronotropie und Inotropie
- **Gefäße**: verringerter peripherer Widerstand.  
(T<sub>3/4</sub> Effekte auf Herzfunktion sind von klinischer Bedeutung bei allen Störungen der Schilddrüsenfunktion.)

# Regelung der Schilddrüsenhormone und neg. Feedback





# Regulation durch Jod



## Iodmangel-Struma

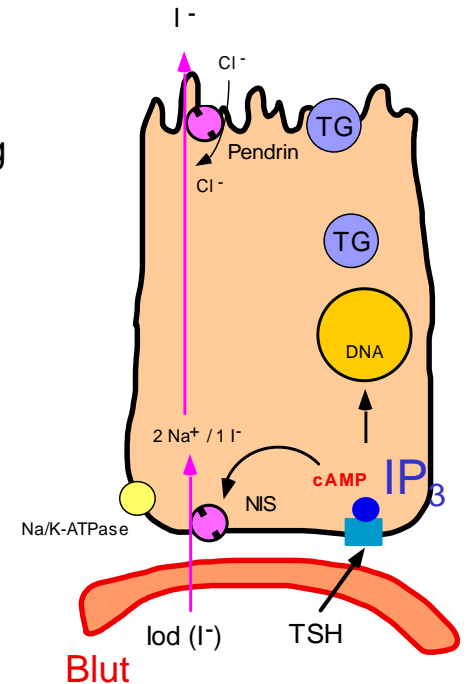


*Jodmangel:* Jodaufnahme im Magen-Darmtrakt gesteigert;  
Jod hat positiven Effekt auch wenn TSH fehlt.  
*Dauerhafter Jodmangel:* Vergrößerung des Schilddrüsengewebes  
(Struma, Kropf)  
*Jodüberschuss:* T4 & T3 Produktion gehemmt.

# Hyperthyreose durch erhöhte Jod-Zufuhr?

1. **Akute Wirkung hoher Jodbelastung:** Hemmung der T3 & T4-Synthese (Wolff-Chaikoff-Effekt (1949))  
*Ursache:* nicht vollständig geklärt, wahrscheinlich Hemmung der Bildung von  $H_2O_2$  durch Oxidasen.
2. **Bei anhaltender Jodbelastung:** Escape-Phänomen (Adaptation)  
*Ursache:* verringerte Aktivität & Expression des NIS Transporters, und somit reduzierte Jod-Aufnahme.
3. **Fehlregulationen auf Grund von Schilddrüsenerkrankungen:**
  - a) Autonomes Adenom: Vergrößerung eines autonomen Gewebeanteils der Schilddrüse, der unabhängig vom regulierenden TSH, Schilddrüsenhormone produziert und wächst. Ein Jodmangel ist ausschlaggebend in der Vergrößerung des autonomen Gewebeanteils.

b) Autoimmunerkrankung Morbus Basedow: Bildung von körpereigenen Antikörpern gegen TSH Rezeptoren. Dauerhafte Stimulation der T3 & T4 Produktion. Einsatz von Thyreostatika (z. B. Thyonamide): Synthese der Hormone wird gehemmt.



- $2Na^+$  Jodid ( $1J^-$ ) Symporter (**NIS**)
- 20-40 facher Gradient
- Blocker: Perchlorat, Thiocyanat

# Symptome und Zeichen von Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose)

## Clinical features of hypothyroidism

### Symptoms

Fatigue (~ 90%)  
Cold intolerance (~ 80%)  
Depression (~ 70%)  
Poor concentration (~ 65%)  
Musculoskeletal aches and pains (~ 25%)  
Carpal tunnel syndrome (~ 15%)

### Common



### Less common

Constipation (~ 50%)  
Hoarse voice (~ 40%)  
Menorrhagia (~ 30%)

### Signs

Dry, scaly skin (~ 90%)  
Coarse, brittle thinning hair (~ 60%)  
Bradycardia (~ 40%)  
Hair loss or dryness (~ 70%)  
Anemia  
Puffy eyes (~ 90%)

Edema (~ 30%)  
Cerebellar signs\*  
Deafness\*  
Psychiatric\*

### *Therapie:*

Lebenslange T4-Substitution

### *Prophylaxe:*

Jod-Salz, Seefisch, 200 µg / Tag

# Symptome und Zeichen der Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)

## Symptoms

## Signs

### Common

Anxiety and irritability (~ >90%)  
Palpitations (~ 90%) Herzrasen  
Increased perspiration and heat intolerance (~ 90%)  
Fatigability (~ 80%)  
Weakness (~ 70%)  
Increased appetite and weight loss (~ 85%)

Tachycardia (~ 100%)  
Tremor (~ 95%)  
Goiter (~ 100%) Struma)  
Warm moist skin (~ 95%)

### Less common

Dyspnoea (~ 65%)  
Increased bowel frequency (~ 30%)  
Anorexia (~ 10%)  
Weight gain (~ <5%)  
Oligomenorrhea (~ 25%)

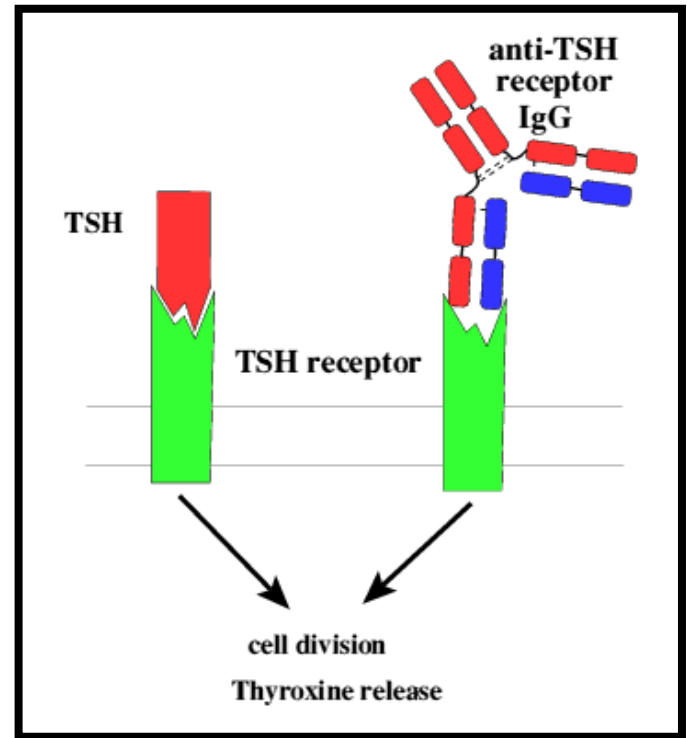
Atrial fibrillation (~ 10%)  
Onycholysis (~ <5%)  
'Liver palms' (~ 5%)  
Heart failure (~ 5%)

Ther:  
Thyreostatika  
Radioiod

Pruritus (~ <1%)  
Periodic paralysis (~ <1%)

# Hyperthyreose Morbus Basedow (engl. Graves' disease)

- Autoimmunerkrankung
  - aktivierende AK gegen TSH-Rezeptor
  - T3,T4 hoch, TSH niedrig
  - Gewichtsverlust, Müdigkeit
  - Tachykardie
  - Diffuse Struma
  - Exophthalmus
  - prätibiales Myxödem
- } Merseburger Trias



# Exkurs: Myxödem (Myx-, gr. μύξα: Schleim, Schleimhaut)

## (1) Prätibiales Myxödem:

bei **M. Basedow**

**(Hyperthyreose)**

mit: Exophthalmus, Struma

Infiltrative Dermopathie

(autoimmun, entzündlich)

## 2) Generalisiertes Myxödem:

(auch prätibial!)

bei **Hypothyreose**

Einlagerung von Hyaluronsäure

und Chondroitinsulfat

(verlangsamter Abbau)



Abb. 8.14 Zirkumskriptes prätibiales Myxödem bei Basedow-Hyperthyreose

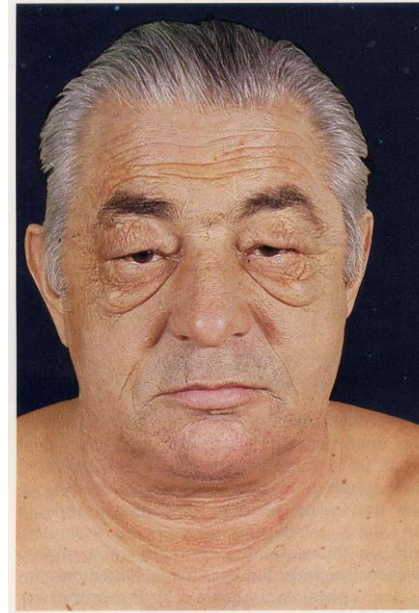


Abb. 8.15 Typisches Gesicht bei Myxödem. 61-jähriger Mann

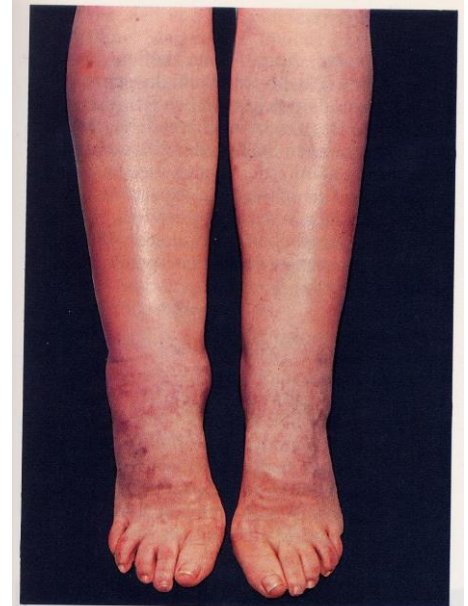


Abb. 26.3 Prätibiales Myxödem bei Patientin mit Hypothyreose

Ende

# Ursachen von Schilddrüsenerkrankungen

## I Hypothyreosen

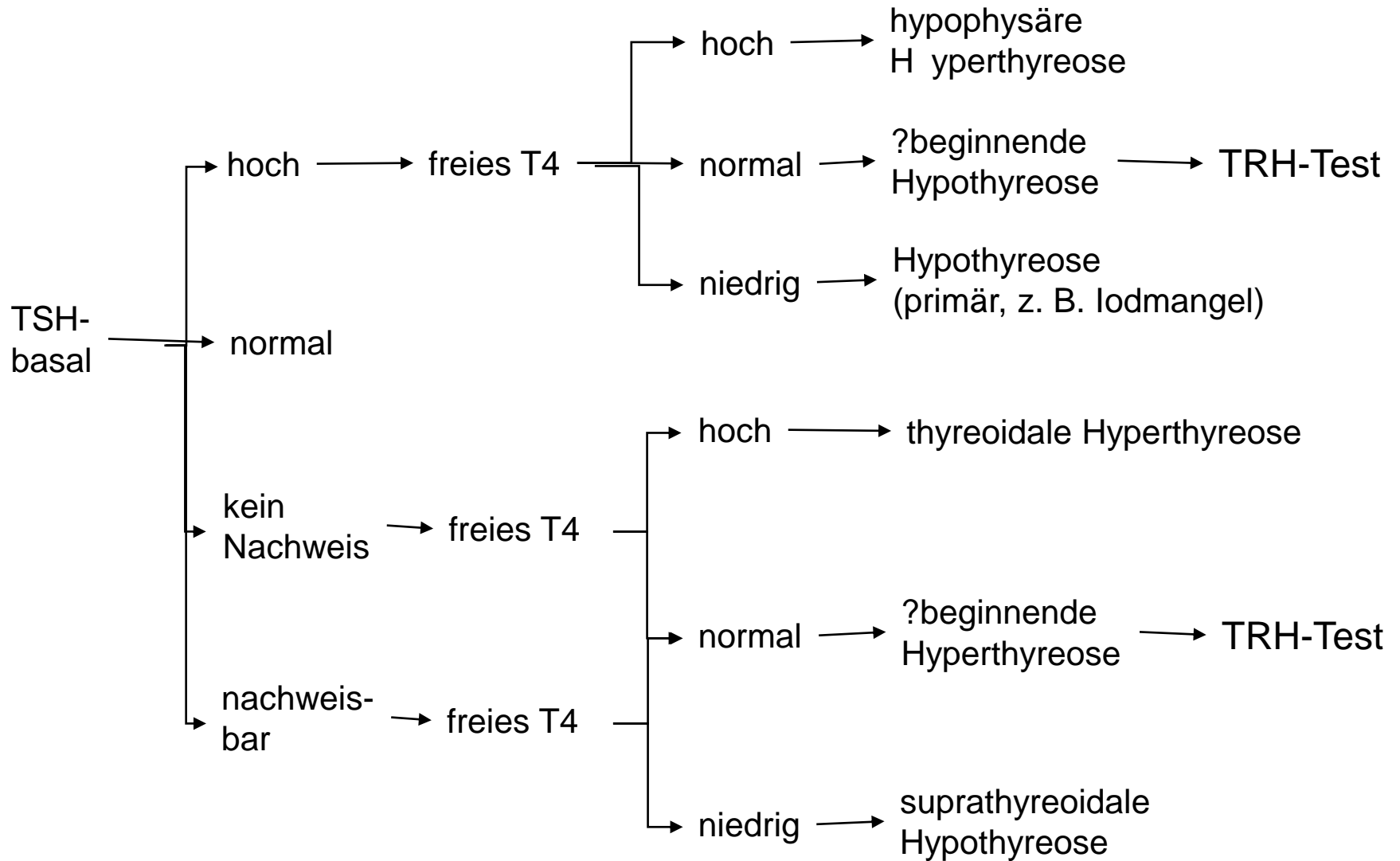
- *primäre (thyreoidale) Hypothyreose* (T3, T4 niedrig, TSH hoch)  
(sek. Mehrsekretion v. TSH)
  1. ohne Struma: Immunthyreoiditis, kongenitaler Defekt
  2. mit Struma: Erbliche Defekte der Hormonsynthese, Iodmangel
- *sekundäre (suprathyreoidale) Hypothyreose* (T3, T4 niedrig, TSH niedrig)
  1. Hypophysär: Panhypopituitarismus, isolierte TSH-Defizienz
  2. Hypothalamisch: kongenital, Enzephalitis, Tumor

## II Hyperthyreosen (Struma bei a-c)

- *primäre (thyreoidale) Hyperthyreose* (T3, T4 hoch, TSH niedrig)  
autonomes Adenom, nodöse Struma, funktionelles SD-Karzinom
- *sekundäre (suprathyreoidale) Hyperthyreose* (T3, T4 hoch, TSH hoch)  
TSH-produzierendes Hypophysenadenom, hypophysäre T3-Resistenz (selten)
- *Abnormale Stimulation der Schilddrüse* (T3, T4 hoch, TSH niedrig)  
Stimulierende TSH-Rezeptor-Antikörper (M. Basedow), Trophoblastentumor-->hCG
- *Extrathyreoidale Hormonquellen* (T3, T4 hoch, TSH niedrig)  
Thyreotoxicosis factitia, "Hamburger-toxicosis"

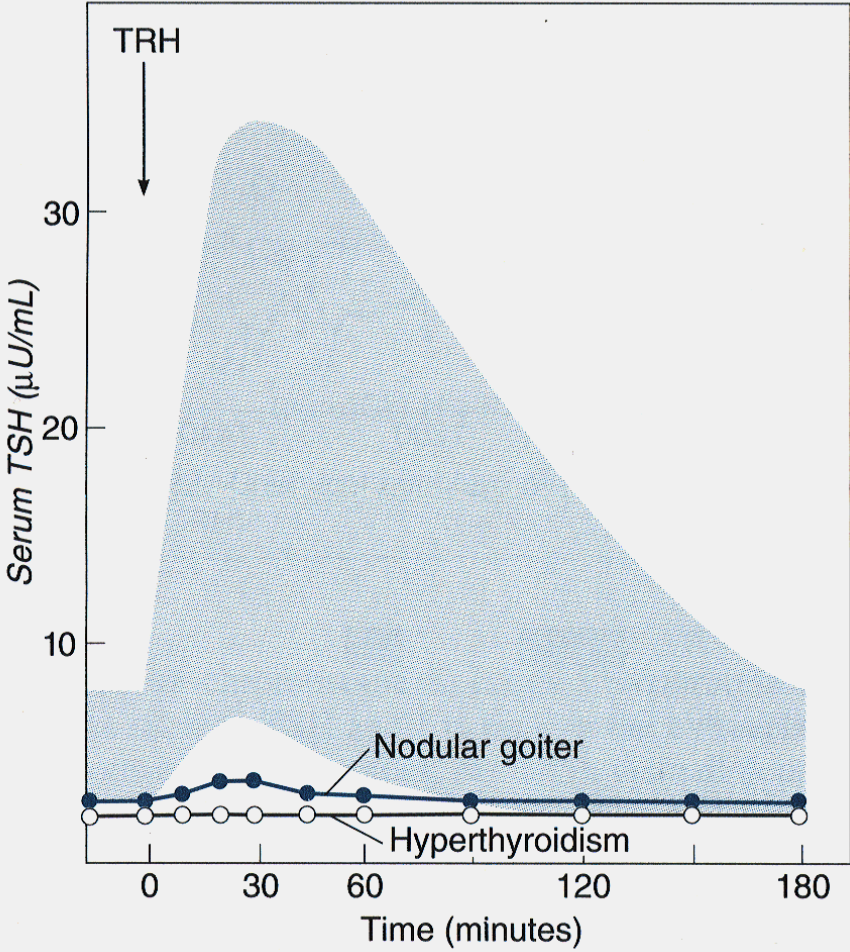


# Labordiagnostik

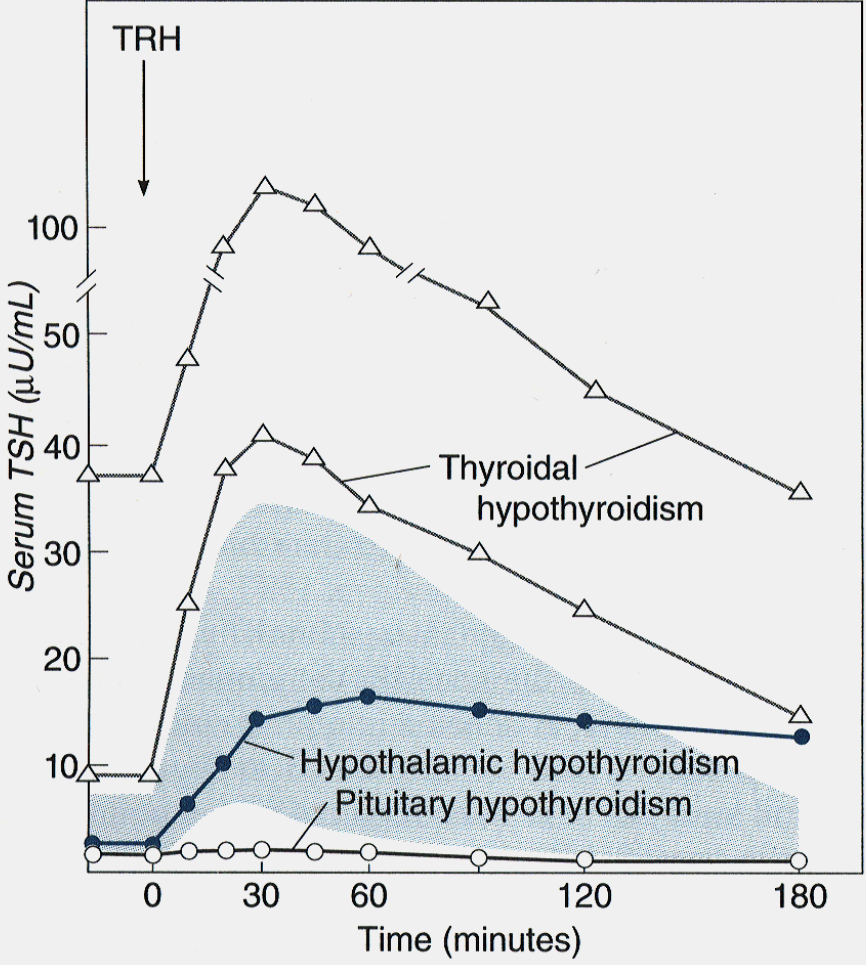


# Der TRH-Test

## Primäre Hyperthyreose



## Hypothyreose



# Proteolyt. Abspaltung aus Prä-Pro-TRH

N	MPGPWLLLAL	ALIFTLTGIP	ESCALPEAAQ	EEGAVTPDLP
	GLENVQVRPE	RRFLWKDLQR	VRGDLGAALD	SWITKRQHPG
	KREEEKDIE	AEERGDLGEG	GAWRLHKRQH	PGRRANQDKY
	SWADEEDSDW	MPRSWLPDFP	LDSWFSDVPQ	VKRQHPGRS
	FPWMESDVTK	RQHPGRRFID	PELQRSWEEK	EGEGVLMPKR
	QHPGKRALGH	PCGPQGTCGQ	TGLLQLLGDL	SRGQETLVKQ
	SPQVEPWDKE	PLEE	COOH	

KR

QHPG

RR



(pyro) Q-H-P- (NH<sub>2</sub>)

TSH-releasing hormone oder TRH

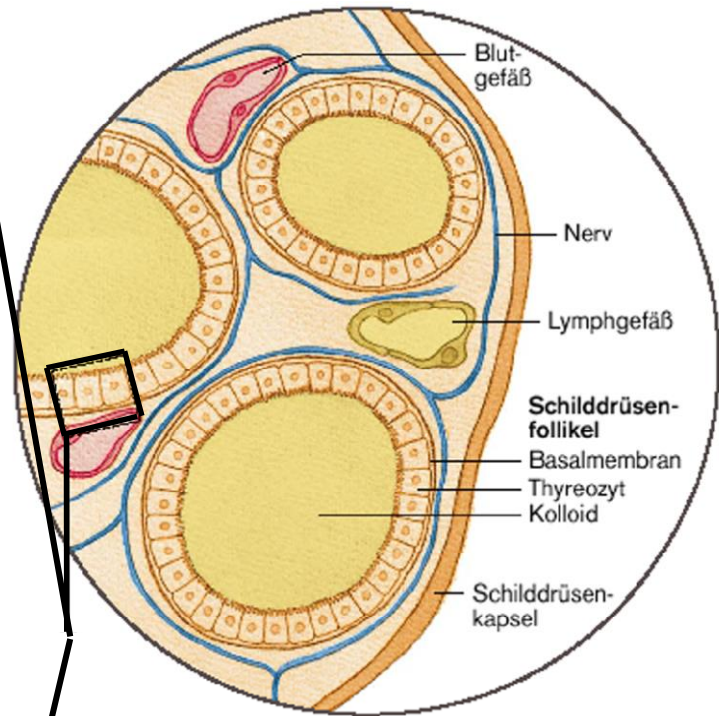
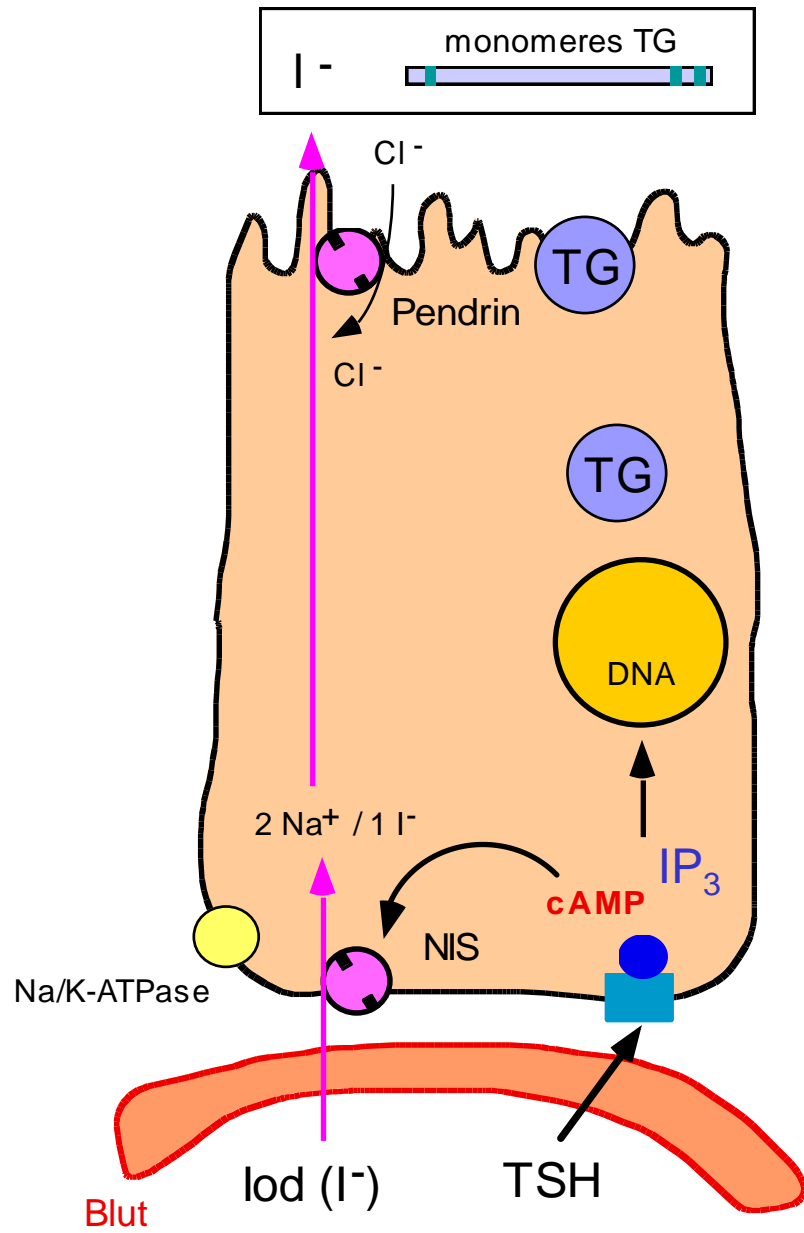
# Prä-Pro-TRH bei versch. Spezies



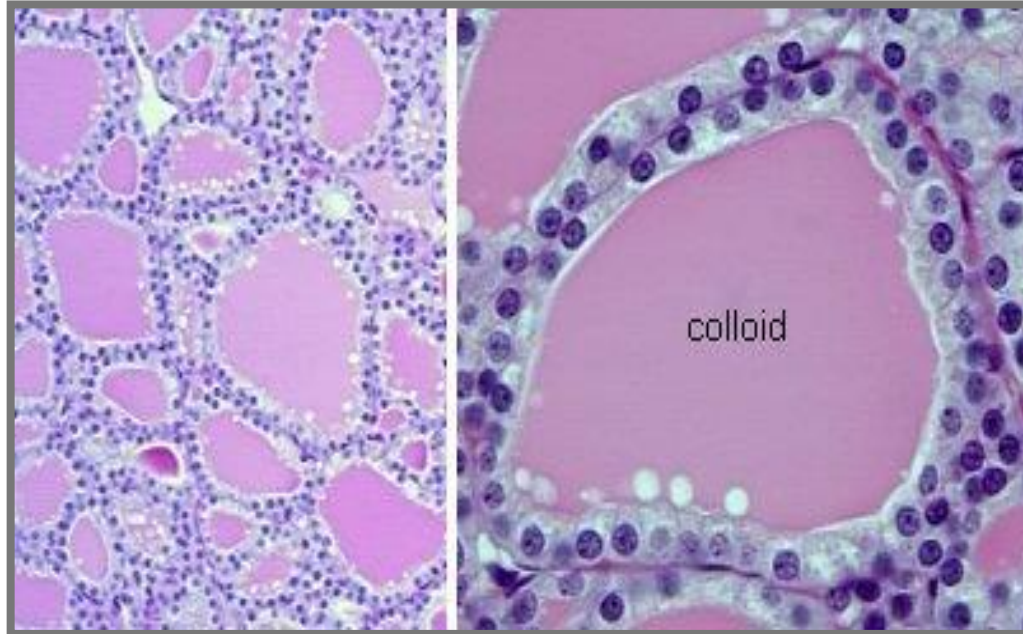
■ = Lys - Arg - TRH - Lys - Arg

■ = Lys - Arg - TRH - Arg - Arg

■ = Arg - Arg - TRH - Lys - Arg



# Schilddrüsenhormone: Übersicht Synthese



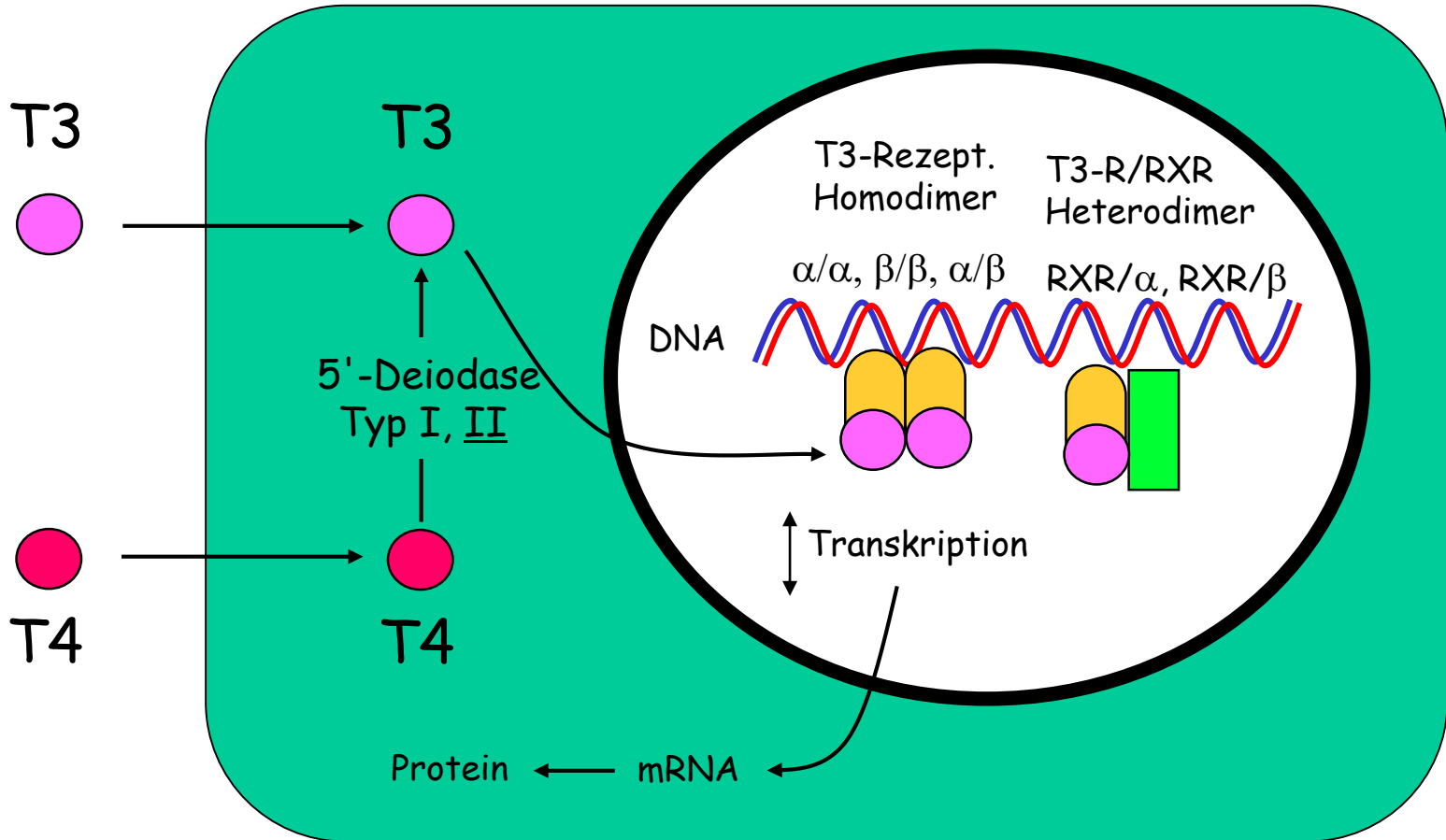
Zytoplasma:

Kolloid:

Zytoplasma:

Synthese des Thyreoglobulins (TG) -> Exozytose ins Kolloid  
Iodierung der Tyrosinreste des TG (Mono und Diiod-Tyrosylen)  
Kopplung zu Triiodtyrosyl- bzw. Tetraiodtyrosyl-Resten an TG  
Abbau des Thyreoglobulins -> Freisetzung von T3/T4

# Wirkung von T3 (T4) an der Zielzelle



RXR=Retinsäure-X-Rezeptor



**Plate 9.1** Gross hypothyroidism in an elderly female: alopecia and loss of normal facial contours. Patient presented with depression and personality disorder first identified during long-term (institutional) psychiatric care.



**Plate 9.2** Same patient as 9.1 eight months after commencing thyroxine replacement: restoration of hair growth and facial contours. Marked improvement in psychiatric state allowing discharge from hospital into community.