

Wenn die Schilddrüse auf Hochtouren läuft

Diagnose und Therapie der Hyperthyreose beim Erwachsenen

Schilddrüsenüberfunktionen sind mit einer Prävalenz von 0,75% und einer jährlichen Inzidenz von 51/100 000 in Europa [1] verbreitet, treten 5× häufiger bei Frauen auf und nehmen mit dem Alter zu. Sie stellen bei unterschiedlicher Ätiologie und Bandbreite der Präsentation ein vielfältiges Krankheitsbild dar. Die Klärung der zugrunde liegenden Pathologie ist wichtig, da diese – nebst individuellen Patientenfaktoren wie Symptomausprägung, Alter, Komorbiditäten und Präferenzen – das Therapiekonzept wesentlich bestimmt.

Raphael Rothenberger^a, Bernard Chappuis^b

^a Universitätsklinik für Kardiologie, Universitätsspital Bern, Bern; ^b Abteilung Diabetologie/Endokrinologie, Klinik Innere Medizin, Spital Emmental, Burgdorf

Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermassen für alle Geschlechter.

Fallvignette

Eine 74-jährige Patientin stellt sich vor mit Fatigue und einem Gewichtsverlust von 4 kg in 6 Monaten. Bei bekannter Osteoporose, rezidivierenden Stürzen und paroxysmalem Vorhofflimmern nimmt sie Rivaroxaban, Kalzium, Vitamin-D und Alendronsäure ein. Klinisch findet sich eine normotensive, normokarde Patientin. Das Labor zeigt ein TSH von 0,1 mU/L, fT4 und fT3 sind normal.

Klinik der Hyperthyreose

Die klinische Präsentation reicht von asymptomatisch bis zur thyreotoxischen Krise. Im Vordergrund stehen adrenerge Symptome sowie kalorogene, metabolische und kardiovaskuläre Effekte der Schilddrüsenhormone (cf. Tab. 1). Die Symptomausprägung korreliert nicht zwingend mit dem Ausmass der Hormonstörung. Gerade bei älteren Patienten kann ein Vorhofflimmern monosymptomatisch auf eine Hyperthyreose hinweisen. Manche Patienten präsentieren sich einzig mit Fatigue und Gewichtsverlust. Auf extrathyreoidale Zeichen (endokrine Orbitopathie, Vitiligo u.a.) ist zu achten, da diese ätiologische Hinweise geben können.

Ätiologie

Hyperthyreose bezeichnet eine übermässige De-novo-Hormonsynthese durch die Schilddrüse. Thyreotoxikose beschreibt allgemein die durch Schilddrüsenhormonexzess hervor-

gerufene Stoffwechselstörung. Hierzu zählen auch Krankheiten ohne vermehrte endogene Hormonproduktion wie Thyreoididen, bei welchen es durch Destruktion von Schilddrüsenewebe zur Freisetzung von Hormonen

kommt, oder die inadäquate exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen (Thyreotoxikosis factitia). Eine Störung auf Ebene der Schilddrüse, primäre Hyperthyreose, umfasst den M. Basedow und die funktionelle Autonomie.

Tabelle 1: Auswahl Symptome und klinische Zeichen der Hyperthyreose.

Organbeteiligung	Symptomatik
Augen	Endokrine Orbitopathie*: Vermehrte Lakrimation, Fremdkörpergefühl, Photophobie, reduziertes Farbsehen, Diplopie Exophthalmus/Proptosis, periorbitale Schwellung, insuffizienter Lidschluss, Konjunktivitis, Keratitis, Ophthalmoplegie
Kardiovaskuläres System	Sinustachykardie*, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Mitralklappenprolaps, systolische Hypertonie, Dyspnoe, pulmonale Hypertonie
Schilddrüse	Dysphagie, Druckgefühl, Schmerzen, Struma diffusa* oder nodosa
Neuromuskuläres System	Leistungsintoleranz, Fatigue, Stimmungsschwankungen (vor allem jüngere Patienten), Nervosität, Insomnie, feinschlägiger Fingertremor, Hyperreflexie, proximal betonte Muskelschwäche (vor allem ältere Patienten), Myalgien, Reduktion der Muskelmasse
Integument	Vermehrtes Schwitzen, Hitzeintoleranz, feuchtwarme Haut, Pruritus, Urtikaria, Onycholyse, Hyperpigmentation (Gesicht und Nacken), diffuse Alopezie (bis zu 40% der Patienten). Thyreoid Dermatopathie* (meist bei bestehender Orbitopathie): Prätibiales Myxödem (durch subkutane Fibroblastenproliferation) mit peau d'orange über den lateralen Malleoli (<5% der Patienten)
Gastrointestinal-trakt	Erhöhte Stuhlfrequenz, Diarrhoe, Steatorrhoe, Appetitsteigerung mit Gewichtsverlust (allerdings paradoxe Gewichtszunahme in 5–10% der Patienten)
Knochen und Gelenke	Osteomalazie, Osteoporose Thyreoid Akropachie* (subperiostale Auftreibung und Weichteilschwellung) der Finger- und Zehenendglieder (0,3% der Patienten)
Endokrine Organe	Oligo-/Amenorrhoe, reduzierte Fertilität, Libidostörung, Gynäkomastie (jüngere Männer)

* typisch für Morbus Basedow (Struma, Exophthalmus und Tachykardie = Merseburger Trias)

Sekundäre Hyperthyreosen wie bei einem TSH-produzierenden Hypophysenadenom oder einer paraneoplastischen TSH-Produktion sind selten. Im Folgenden wird auf die häufigsten Ursachen primärer Schilddrüsenstörungen eingegangen (cf. Tab. 2).

Morbus Basedow

Die nach dem Erstbeschreiber Carl von Basedow benannte Krankheit (englisch Graves' Disease) ist mit 60% die häufigste primäre Hyperthyreose. Es handelt sich um eine Autoimmunthyreopathie, bei der TSH-Rezeptorstimulierende Antikörper die Hormonsynthese triggern. Sie tritt meist zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf, betrifft häufiger Frauen und ist assoziiert mit Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes, Zöliakie, perniziöser Anämie und Vitiligo. Nebst genetischer Prädisposition gibt es Auslösefaktoren wie hohe Jodzufuhr, Infektionen, Stress, einen postpartalen Zustand und Medikamente wie Lithium, Interferon-α und Alemtuzumab.

Nebst klassischen Hyperthyreose-Symptomen finden sich bei M. Basedow pathognomonische extrathyroidale Manifestationen. Die endokrine Orbitopathie (cf. Abb. 1) ist am häufigsten und kann der Erkrankung im euthyreoten Zustand vorausgehen oder ihr nachfolgen. Sie tritt in 25–40% der Fälle mit meist milder, in 5% mit mittelschwerer bis schwerer Ausprägung auf. Ursache ist eine Zytokin-getriggerte Stimulation orbitaler Fibroblasten, welche zu Exophthalmus und in schweren Fällen zu Diplopie und Optikusneuropathie führt. Risikofaktoren sind Tabakkonsum, schlecht kontrollierte Schilddrüsenfunktion und Radiojodtherapie. Weitere extrathyroidale Zeichen sind prätibiales Myxödem und Akropachie.

Selten tritt bei M. Basedow simultan eine fokale Schilddrüsenautonomie auf, Marine-Lenhart-Syndrom genannt. M. Basedow ist die häufigste Ursache für eine thyreotoxische Krise, deren Klinik von Tachyarrhythmie bis zum komatösen Zustand reicht und vom Schweregrad mittels Burch-Wartofsky-Score eingeschätzt wird.

Funktionelle Autonomie

Die uni- oder multifokale Autonomie von Schilddrüsenknoten (toxischer solitärer Knoten, toxische mehrknotige Struma) ist mit 30% die zweithäufigste Ursache der Hyperthyreose und häufig bei älteren Personen, vor allem bei Jodunterversorgung. Autonome Knoten resultieren aus einer fokalen und/oder disseminierten Hyperplasie von Thyreozyten, die sich der hypothalamisch/hypophysären Steuerung entziehen. Entsprechend findet sich in vielen dieser Knoten eine TSH-Rezeptor-Mutation. Das



Abbildung 1: Endokrine Ophthalmopathie.

Risiko einer Knotenautonomie wird durch Jodexzess wie jodhaltiges Kontrastmittel oder Amiodaron erhöht. Oft sind die Patienten oligosymptomatisch.

Thyreoiditiden [2]

Thyreoiditiden sind entzündliche Zustände der Schilddrüse mit meist transient thyreotoxischer Phase gefolgt von einer passageren hypothyreoten. Letztere dauert – abhängig von der Ätiologie – Wochen bis Monate. Sie werden unterteilt in schmerzhafte und schmerzlose Thyreoiditiden. Erstere umfassen inflammatorische, infektiöse und strahlungsinduzierte Formen. Die inflammatorische, subakute Thyreoiditis de Quervain ist am häufigsten, tritt mehrheitlich bei Frauen im jüngeren bis mittleren Alter auf und nach durchgemachter viraler Atemwegsinfektion. Typisch sind Druckdolenz im Schilddrüsenbereich bei oft vergrößerter Schilddrüse, Fieber und Abge-

schlagenheit. Nach initialer Hyperthyreose kommt es in rund 20–30% zu einer mehrwöchigen hypothyreoten Phase mit meist Restitutio ad integrum.

Zu den schmerzlosen Formen der Thyreoiditiden zählen Hashimoto- und Riedel-Thyreoiditis im Initialstadium, postpartale und medikamenteninduzierte. Die postpartale Thyreoiditis tritt bis zu 1 Jahr postpartal bei 5% aller Mütter auf, 20% entwickeln eine permanente Hypothyreose. Medikamente wie Lithium, IL-2, IFN-α und Checkpoint-Inhibitoren wie CTLA-4 (Risiko 5–10%) und PD-1-Inhibitoren (Risiko 10–20%) können eine Thyreoiditis verursachen [3]. Am bekanntesten ist die Amiodaron-induzierte Thyreotoxikose (AIT), die in 3–5% der Behandelten bis 3 Jahre nach Therapiebeginn auftreten kann. Während die Typ-1-AIT eine jodinduzierte Hyperthyreose bei präexistierender Krankheit wie Schilddrüsenknoten beschreibt, ist die Typ-2-AIT eine durch Amiodaron hervorgerufene Thyreoiditis mit Gewebedestruktion.

Diagnostik [4]
Diagnosestellung der Hyperthyreose

Ein generelles Screening auf Schilddrüsenfunktionsstörung ist nicht empfohlen. Bei Verdacht auf Hyperthyreose aufgrund von Anamnese, Klinik oder Befunden wie Vorhofflimmern oder Osteoporose empfiehlt sich die Bestimmung des Serum-TSH. Ein erniedrigtes

Tabelle 2: Ursachen der Hyperthyreose.	
Ätiologie	Formen
Autoimmunthyreopathie	Morbus Basedow
Autonomes Schilddrüsengewebe	Unifokale/multifokale Knotenautonomie Disseminierte Autonomie
Thyreoiditis	Hashimoto-Thyreoiditis (Initialphase) Subakute granulomatöse Thyreoiditis de Quervain Postpartale Thyreoiditis Strahlenthyreoiditis (Initialphase nach Radiojodtherapie) Infektiös (hämatogen oder lymphatische Streuung, Fistel, Trauma) Amiodaron-induzierte Thyreotoxikose Typ 2 Andere Medikamente: Lithium, Interferon, Checkpoint-Inhibitoren Riedel-Thyreoiditis im Initialstadium
Jodexzess (bei bereits bestehender Pathologie wie Schilddrüsenknoten)	Jodhaltiges Kontrastmittel Amiodaron-induzierte Thyreotoxikose Typ 1
Vermehrte TSH-Aktivität	Hypophysär (TSH-produzierendes Adenom oder TSHoma) Paraneoplastisch
HCG-vermittelt (direkter thyreotroper Effekt)	Schwangerschafts-Hyperthyreose Trophoblasten-Erkrankung
Exogene Hormonproduktion	Autonome Areale bei metastasierendem follikulären Schilddrüsenkarzinom Struma ovarii
Exogene Hormonzufuhr	Überdosierung bei Hypothyreose-Substitution TSH-Suppressionstherapie bei Schilddrüsenkarzinom Thyreotoxikosis factitia

(0,1–0,4 mU/l) oder supprimiertes ($<0,1$ mU/l) TSH weist auf eine primäre Hyperthyreose hin. Nur bei der sehr seltenen sekundären Hyperthyreose ist das TSH normal bis leicht erhöht. Der nächste Schritt ist die Messung von freiem Thyroxin (fT₄) und Triiodthyronin (fT₃). Bei normalen freien Schilddrüsenwerten liegt eine subklinische, bei erhöhten eine manifeste Hyperthyreose vor. Bei letzterer ist fT₄ meist erhöht. T₃ kann vor allem im Frühstadium bei M. Basedow und toxischem Adenom bevorzugt sezerniert werden (fT₃/fT₄-Ratio $>0,3$). Bei einer Thyreoiditis sind fT₄ und fT₃ eher proportional erhöht.

Subklinische Hyperthyreose

Die subklinische primäre Hyperthyreose definiert sich rein biochemisch durch ein erniedrigtes TSH bei normalem fT₄ und fT₃. Typisch sind leicht ausgeprägte oder gar keine Symptome. Gegenüber euthyreoten Personen besteht ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern, koronare Kardiopathie sowie möglicherweise

Osteoporose und Demenz. Die relative Gesamtmortalität ist erhöht. Schwierig kann die Abgrenzung zu nicht-schilddrüsen-spezifischen Ursachen eines isoliert erniedrigten TSH sein.

Vor weiteren Abklärungen wird eine Verlaufskontrolle des TSH nach 2–4 Monaten, bei Risikopatienten eine Messung des TSH inklusive fT₄ nach 2–6 Wochen empfohlen, da sich dieses in 30–50% wieder normalisiert. Ist das TSH erneut pathologisch, sollte eine Messung der freien Hormone erfolgen. Sofern das initiale TSH unter 0,1 mU/l liegt, ist das Progressionsrisiko zur manifesten Hyperthyreose erhöht (0,5–8%/Jahr).

Klärung der Ätiologie

Die Klärung der Ätiologie beeinflusst wesentlich das therapeutische Konzept [5]. Es wird ein schrittweises Vorgehen empfohlen (cf. Abb. 2).

In der erweiterten Laboranalytik werden **Autoantikörper** sowie ggf. weitere Parameter wie Entzündungswerte bestimmt. Erhöhte

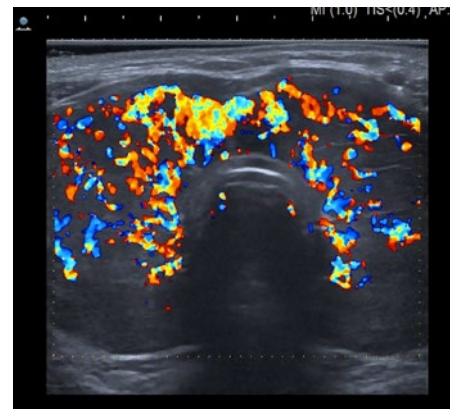


Abbildung 3: Diffuse Hypervaskularisation bei M. Basedow.

TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) bestätigen die Diagnose eines M. Basedow in $>95\%$ der Fälle. In bis zu 70% sind auch die Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK) erhöht. Bei milden Formen eines M. Basedow können die TRAK auch negativ ausfallen (TRAK-negativer Basedow). Bei klinischem Verdacht auf eine de Quervain Thyreoiditis ist eine stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit bei normalen Leukozyten typisch.

Im Falle negativer TRAK kann die **Schilddrüsen-Sonographie** mit Farb-Doppler weiterhelfen [6]. Für M. Basedow typisch ist eine diffus verstärkte Vaskularisierung des ganzen Parenchyms (cf. Abb. 3). Ein vermindert vaskularisiertes, fleckförmig hypoechogenes Parenchym weist auf eine Thyreoiditis hin. Bei Nachweis von Knoten ist eine uni- oder multifokale Autonomie wahrscheinlich, insbesondere wenn hypervaskularisiert.

Bei Schilddrüsenknoten und Hyperthyreose [7] identifiziert die **Schilddrüsen-Szintigraphie** eine uni- oder multifokale Autonomie (cf. Abb. 4). Diagnostisch wird die Szintigraphie mit ^{99m}Tc-Per technetat, vor geplanter Radiojodtherapie mit ¹²³I durchgeführt. Die Szintigraphie als diagnostisches Mittel ist indiziert zur Differenzierung von heißen und kalten Knoten bei mehrknotiger Thyreoidie oder in unklaren Situationen. Die Aufnahme des

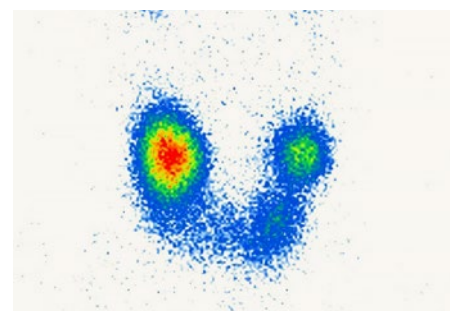
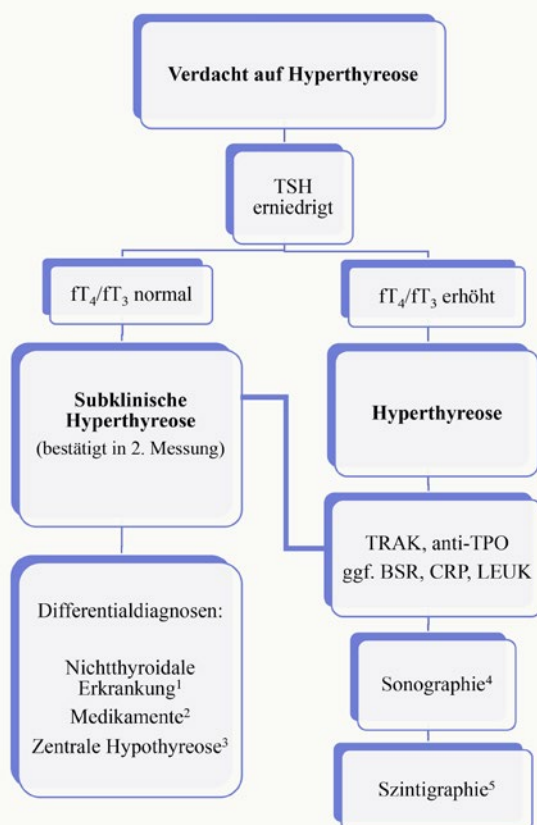


Abbildung 4: Szintigraphie einer multifokalen Knotenautonomie rechtsbetont.



¹Auch «Euthyroid-sick-Syndrom» genannt. Auftreten bei Sepsis, Tumorerkrankung, Myokardinfarkt, postoperativ, chronischer Leber- und Nierenerkrankung, Mangelernährung; fT₃ meist tiefnormal bis erniedrigt.

²Hemmung der TSH-Sekretion durch Glukokortikosteroide, Dopamin, Opiate, Somatostatin-Analoga.

³Freie Schilddrüsenhormone tiefnormal, Reevaluation der Klinik.

⁴Falls negative Antikörper (TRAK, anti-TPO), falls klinisch Struma/Knoten.

⁵Falls mehrere Knoten oder unklare Situation.

Abbildung 2: Algorithmus zur Abklärung einer primären Hyperthyreose.

Radionuklids ist bei M. Basedow diffus und hoch, bei Knotenautonomie fokal und moderat mit relativer Suppression im normalen Gewebe und bei Thyreoiditiden erniedrigt bis fehlend. Szintigraphisch autonome Knoten bedürfen in der Regel keiner zytologischen Abklärung, da das Karzinomrisiko bei 1% liegt. Eine Szintigraphie ist bei Jodexposition beschränkt oder gar nicht aussagekräftig, Schwangerschaft und Stillzeit sind Kontraindikationen.

Therapie

Zur allgemeinen Therapie von kardialer Symptomatik, Nervosität, Schlafstörung und Tremor eignen sich Betablocker. In der Regel wird Propranolol (40–160 mg pro Tag) eingesetzt, welches nicht-selektiv β -Adrenorezeptoren hemmt, ZNS-gängig ist und die periphere Konversion von T₄ zu T₃ hemmt. Falls kontraindiziert oder bei isoliert kardialen Beschwerden bietet sich ein relativ β ₁-kardioselektiver Blocker an.

Morbus Basedow

Im europäischen Raum wird als Erstlinientherapie eine thyreostatische Behandlung mit Thionamiden bevorzugt. In den USA wird primär mit Radiojod behandelt. Abhängig von der Ausprägung der Hyperthyreose wird die Therapie meist hochdosiert begonnen (Carbimazol 15–45 mg/Tag oder Propylthiouracil 150–450 mg/Tag) und die Dosis bei Regredienz des fT₄ schrittweise reduziert. Das TSH eignet sich in der ersten Phase nicht als Verlaufsparemeter, da es längere Zeit supprimiert bleibt. Nach Normalisierung der Schilddrüsenwerte wird in einer Erhaltungsdosis (Carbimazol 5–10 mg/Tag oder Propylthiouracil 50–100 mg/Tag) für weitere 12 Monate behandelt, ein stabil euthyreoter Stoffwechsel vorausgesetzt. Nach einer Behandlungsdauer von rund 18 Monaten [8] kann ein Auslassversuch unternommen werden. Die Remissionsrate beträgt bis zu 50%. Das Risiko eines Hyperthyreose-Rezidivs ist bei grosser Struma, Nikotinkonsum und anhaltend hohen TRAK erhöht. In speziellen Situationen kann auch eine Block-and-replace-Therapie mit Gabe höher dosierter Thyreostatika und gleichzeitig Levothyroxin durchgeführt werden.

Nebenwirkungen der Thyreostatika sind überwiegend dosisabhängig, 90% treten während der ersten Wochen auf und umfassen kutane Beschwerden (Pruritus, Exanthem etc.), seltener cholestatische Hepatopathie und Agranulozytose. Entsprechende Laborkontrollen sind empfohlen. Thionamide haben mögliche teratogene Effekte, weshalb Frauen eine Antikonception nahzulegen ist. Bei Diagnose

während der Schwangerschaft werden in Zusammenarbeit mit einem Endokrinologen Thyreostatika gezielt Trimenon-abhängig und tiefdosiert eingesetzt, im Verlauf der Schwangerschaft können diese meist ausgeschlichen werden.

Im Falle eines Hyperthyreose-Rezidivs nach medikamentöser Behandlung sind eine erneute thyreostatische Behandlung oder vorzugsweise ablative Verfahren (Radiojodtherapie, totale Thyreoidektomie) zu diskutieren.

Bei der Radiojodtherapie wird ¹³¹I in die Schilddrüse inkorporiert, welches durch Betastrahlung zu lokaler Geweschädigung führt. Nach Applikation einer gängigen Zieldosis wird nach 6–18 Wochen in 80% eine Remission erreicht. Die meisten Patienten werden im Verlauf hypothyreot. Schwangerschaft und Stillzeit sind absolute Kontraindikationen, eine Konzeption ist bis 6 Monate nach Behandlung zu vermeiden. Eine moderate bis schwere endokrine Orbitopathie stellt eine relative Kontraindikation dar, da sie unter Radiojod exazerbieren kann.

Eine operative Ablation mit totaler Resektion der Schilddrüse [9] ist bei Kinderwunsch, ausgeprägter endokriner Orbitopathie, grosser Struma und Knoten eine gute Therapieoption. Vor dem Eingriff ist ein möglichst euthyreoter Stoffwechsel anzustreben.

Funktionelle Autonomie

Kurativ wird mit Radiojod, Thermoablation oder operativ behandelt. Bei grossen Knoten, Kompressionszeichen oder Malignitätsverdacht ist eine Lobektomie oder Thyreoidektomie der Radiojodtherapie vorzuziehen. Unter Thyreostatika wird in der Regel keine Remission erreicht. Sie werden zur Normalisierung des Schilddrüsenstoffwechsels vor geplanter definitiver Therapie, bei ausgeprägten Symptomen, älteren Patienten und kardiovaskulären Vorerkrankungen eingesetzt oder als symptomatische Dauertherapie bei Multimorbidität, hohem Alter, oder falls weder Radiojod noch Operation möglich sind.

Thyreoiditiden

Eine thyreostatische Therapie ist aufgrund fehlender Hormonüberproduktion nicht zielführend. In der hyperthyreoten Phase wird symptomatisch mit Betablocker, in der hypothyreoten mit Levothyroxin behandelt. Bei Thyreoiditis de Quervain erfolgt eine Therapie mit NSAR und bei fehlendem Ansprechen mit Glukokortikosteroiden. Steroide sind auch indiziert bei einer Typ-2-AIT. Kommt es hierunter nicht zu einer Regredienz der freien Schilddrüsenhormone, ist eine Mischform AIT Typ 1/Typ 2 möglich und der zusätzliche Einsatz von Thyreostatika zu erwägen.

Vorgehen bei subklinischer Hyperthyreose

Bei einem TSH persistierend <0,1 mU/L wird bei über 65-Jährigen eine Therapie grundsätzlich empfohlen, bei jüngeren Patientinnen und Patienten auf individueller Basis [10] insbesondere bei Vorhofflimmern, postmenopausaler Osteoporose oder Hyperthyreosesymptomen. Der Vorteil einer Behandlung bei einem TSH zwischen 0,1 und unterem Referenzwert bezüglich Mortalität ist nicht sicher belegt. Das Risiko für Vorhofflimmern erhöht sich allerdings bereits ab einem TSH unter 0,5 mU/L, daher können insbesondere ältere Patientinnen und Patienten mit Kardiopathie und Tachyarrhythmie von einer Therapie profitieren.

Auflösung Fallvignette

Nach Bestätigung der subklinischen Hyperthyreose in einer Zweitmessung ist eine ätiologische Klärung sinnvoll, da aufgrund des erniedrigten TSH, des Alters der Patientin, der Komorbiditäten (Vorhofflimmern, Osteoporose) sowie der Klinik eine Behandlung indiziert ist. Abklärungen ergeben eine multifokale Knoten-Autonomie. Bei gegenüber Radiojod sowie Operation ablehnender Patientin wird eine Behandlung mit Carbimazol begonnen.

Zusammenfassung

Primäre Hyperthyreosen sind häufig, sekundäre eine Rarität. Bei klinischem Verdacht auf eine Hyperthyreose wird ein schrittweises diagnostisches Vorgehen empfohlen. Bei erniedrigtem TSH folgt die Bestimmung von fT₃ und fT₄ zur Differenzierung zwischen manifest versus subklinisch. Die Klärung der Ursache, aber auch die Patientenpräferenz bestimmen die Therapie. Diese umfasst Thionamide, Radiojodtherapie sowie Chirurgie.

Korrespondenz

Dr. med. Bernard Chappuis
Regionalspital Emmental
Oberburgstrasse 54
CH-3400 Burgdorf
bernard.chappuis[at]spital-emental.ch

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/phc-d.2023.10654>