

Eine Erkrankung, die sehr schläfrig macht

Banale Müdigkeit?

Virgile Zimmermann, dipl. Arzt; Prof. Dr. med. Gérard Waeber; Roxane de la Harpe, dipl. Ärztin

Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Fallbeschreibung

Eine 22-Jährige sucht aufgrund starker Müdigkeit ärztlichen Rat. Bei der systematischen Anamnese ist lediglich eine Polymenorrhoe (blutungsfreies Intervall weniger als 21 Tage) [1] ohne Hypermenorrhoe oder Schmerzen festzustellen. Die Müdigkeit tritt seit 2–3 Monaten verstärkt auf, ohne dass der Einfluss eines äusseren Faktors erkennbar wäre. Die Patientin gibt keine besonderen Ereignisse in der Vorgeschichte an, ausser der Behandlung einer *Helicobacter-pylori*-Gastritis vor vier Jahren und der endoskopischen Abklärung unspezifischer Bauchschmerzen, die ein Reizdarmsyndrom ergab. Es besteht ein Übergewicht, das jedoch stabil ist, mit einem Appetit, der als ausgezeichnet bewertet wird. Die Patientin gibt an, dass die bekannten Bauchschmerzen anhalten, ohne sich in letzter Zeit verschlimmert zu haben. Sie erwähnt keine infektiösen Symptome oder sexuelles Risikoverhalten. Seit Beginn ihres Studiums vor drei Jahren ist sie aktive Raucherin. Die klinische Untersuchung ergibt keinen Befund. Eine Woche zuvor hat sich die Patientin einer gynäkologischen Untersuchung unterzogen, die keine Auffälligkeiten ergab, ein Papanicolaou-Test (Pap-Test) fiel negativ aus.

Frage 1

Welche Diagnose zur Erklärung der Müdigkeit ist in der Praxis zu diesem Zeitpunkt am wenigsten wahrscheinlich?

- a) Anämie
- b) Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
- c) Dysthyreose
- d) Affektive Störung
- e) Gynäkologische Krebserkrankung

Anämie ist eine sehr häufige Ursache von Müdigkeit, unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie. Im Zusammenhang mit einer Polymenorrhoe scheint eine Eisenmangelanämie möglich. Da Frauen 5- bis 8-mal häufiger an Schilddrüsenstörungen leiden als Männer, sollte aktiv danach gesucht werden [2]. Angesichts der hohen Prävalenz depressiver Störungen bei jungen Frauen (14%) [3] ist eine niedrige Screening-Schwelle geboten, besonders

Tabelle 1: Ursachen von Müdigkeit und ihre Häufigkeit in der Arztpraxis [6, 7]

Ursache	Häufigkeit (%)
Unspezifisch	77,2 %
Depression	18,5 %
Anämie	2,8 %
Konkrete somatische Krankheit*	0,9 %
Krebserkrankung	0,6 %

* Dazu zählen laut den meisten Studien, die Gegenstand des systematischen Reviews [7] waren, insbesondere Diabetes, Hypothyreose, Virusinfektionen und Vitaminmangel.

wenn Müdigkeit oder Antriebsschwäche, die zu den Hauptsymptomen gehören, vorliegen.

Aufgrund der Sensitivität des Pap-Tests von 94% [4] lässt sich in Kombination mit einer normalen gynäkologischen Untersuchung ein Zervixkarzinom realistischerweise ausschliessen. Ein Endometriumkarzinom – die häufigste gynäkologische Krebserkrankung – ist ebenfalls unwahrscheinlich, da über 90% der Fälle nach dem 50. Lebensjahr auftreten [5].

Tabelle 1 enthält eine Übersicht über die Ursachen von Müdigkeit und ihre Häufigkeit in der Arztpraxis.

Frage 2

Welche Untersuchung scheint Ihnen in der Folge am wenigsten sinnvoll?

- a) Kleines Blutbild
- b) Konzentration des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH)
- c) Messung des Blutzuckers
- d) Ferritin-Konzentration
- e) Fäkales Calprotectin

Ohne akute Magen-Darm-Symptome und angesichts der endoskopischen Abklärung in der Vorgeschichte ist die Messung des fäkalen Calprotectins zunächst am wenigsten indiziert. Diese Untersuchung hat allerdings einen guten negativen Vorhersagewert (98% für einen Grenzwert von $<50 \mu\text{g/l}$) [8], um bei gleichzeiti-

gem Fehlen von Warnzeichen festzustellen, ob eine organische Darmerkrankung vorliegt, die teure endoskopische Untersuchungen erfordert.

Ein polyzystisches Ovarialsyndrom, das bei der übergewichtigen Patientin die Polymenorrhoe und die Müdigkeit erklären könnte, könnte infrage kommen. Der Nüchternblutzucker ($5,2 \text{ mmol/l}$) und die vorgängige gynäkologische Untersuchung sind in dieser Hinsicht jedoch beruhigend. Der Hämoglobin-Wert beträgt 147 g/l (normal: $117\text{--}157 \text{ g/l}$) bei einem Ferritin-Wert von 32 mmol/l (für Werte unter $50 \mu\text{mol/l}$ ist eine Korrelation zwischen Hypoferritinämie ohne Anämie und Müdigkeit belegt) [9]. Der TSH-Wert liegt mit $0,193 \text{ mIE/l}$ unterhalb des Normbereichs ($0,270\text{--}4,2 \text{ mIE/l}$), ein Jahr zuvor lag er hingegen im Normbereich. Folglich wird eine Hyperthyreose vermutet.

Frage 3

Wie kann man den thyreotropen Regelkreis im Falle eines zu geringen TSH-Werts untersuchen?

- a) Gesamtwert von Thyroxin (tT4)
- b) Freies Thyroxin (fT4) und freies Trijodthyronin (fT3)
- c) fT4
- d) Thyreoperoxidase-Antikörper (Anti-TPO)
- e) fT3

Über 99% der Schilddrüsenhormone sind an Plasmaproteine gebunden (Albumin, Thyroxin-

bindendes Globulin [TBG] und Transthyretin [TTR]). Lediglich die freien Fraktionen sind biologisch aktiv, ihre Bestimmung wird darum empfohlen. Bei Hyperthyreose weist ein erhöhter fT4-Wert eine Spezifität von mehr als 95% auf, aber eine Sensitivität von rund 85% [10]. Im Gegensatz zur Abklärung eines erhöhten TSH-Werts wird deshalb empfohlen, gleichzeitig den fT4- und fT3-Wert zu bestimmen, zumal eine isolierte fT3-Erhöhung oftmals in der Frühphase einer Hyperthyreose zu beobachten ist [11].

Die Bestimmung der Autoantikörper, besonders der Anti-TPO, sollte in zweiter Linie diskutiert werden, nachdem eine Dysthyreose eindeutig festgestellt wurde.

Der fT4-Wert von 20,9 pmol/l (normal: 12–22 pmol/l) und der fT3-Wert von 8,1 pmol/l (normal: 3,1–6,8 pmol/l) bestätigen letztlich die Hyperthyreose.

Frage 4

Welche Untersuchung ist in der Folge am sinnvollsten?

- Bestimmung der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)
- Sonographie der Schilddrüse
- Bestimmung von Thyreoglobulin
- Szintigraphie der Schilddrüse
- Keine weitere Untersuchung nötig

Da das typische klinische Bild eines Morbus Basedow (symmetrische Struma, vor Kurzem aufgetretene Orbitopathie sowie mässige bis schwere Hyperthyreose) nicht vorliegt, sind weitere Untersuchungen nötig.

TRAK sind in rund 90% der Fälle von Morbus Basedow nachweisbar und ermöglichen eine um 46% raschere und 47% günstigere Diagnose als mittels Szintigraphie der Schilddrüse [12]. Sie führen zu einer Stimulation der Schilddrüse, die – wie bei unserer Patientin – sonographisch dargestellt werden kann (Abb. 1).

Schilddrüsen-Sonographie und -Szintigraphie sind Untersuchungen der zweiten Linie, durch die sich eine mit Überaktivität verbundene Hyperthyreose (Morbus Basedow, toxisches Adenom und toxische multinoduläre Struma) von einer entzündlich-destruierenden Hyperthyreose (Amiodaron-induzierte Thyreoiditis, subakute Thyreoiditis, iatrogene Thyreoiditis nach Aufnahme von Jod oder Kontrastmitteln) unterscheiden lässt.

Bei unserer Patientin bestätigt der TRAK-Wert von 8,74 E/l (normal: 1,75 E/l) die Diagnose eines Morbus Basedow im Frühstadium (noch keine T4-Erhöhung). Durch die Schilddrüsen-Sonographie kann ein autonomer, toxischer Knoten ausgeschlossen werden. TRAK können nämlich auch im Falle autonomer Knoten nachweisbar sein [13] (Abb. 1). Ebenfalls erhöht sind die Antikörper gegen Thyreoperoxidase (242 kIE/l [normal: <34,0 kIE/l]) und gegen Thyreoglobulin (493,8 kIE/l [normal: <33 kIE/l]), was den autoimmunen Charakter belegt.

Frage 5

Welche Behandlung schlagen Sie unserer Patientin vor?

- Labormedizinische und klinische Kontrolle nach sechs Monaten
- Radiojodtherapie
- Jodisationshemmer
- Thyreoidektomie
- Kortikotherapie

Eine Behandlung ist ab dem Erhalt der Diagnose angezeigt. Die Therapie der Wahl beruht in der grossen Mehrheit der Fälle auf Thyreostatika (Thiamazol, Propylthiouracil), wenn nötig in Kombination mit der Behandlung der kardiovaskulären Symptome durch nicht selektive Betablocker (vorzugsweise Propranolol). Dies ermöglicht die Verringerung der Tachykardie, aber auch der adrenergen Effekte wie Zittern

und Schwitzen. Zudem wird die periphere Konversion von T4 zu T3 gehemmt und so die Serumkonzentration von T3 gesenkt (Wirkmechanismus: Hemmung der Dejodierung von T4 zu T3 im peripheren Gewebe durch Inhibition der Monodejodase Typ 1) [11, 14]. Die Radiojodtherapie ist eine Möglichkeit, allerdings besteht dabei das erhöhte Risiko, dass sich eine Orbitopathie entwickelt oder verschlechtert. Die Thyreoidektomie kommt im Falle einer obstruktiven Struma und bei Unverträglichkeit oder Versagen der Thyreostatika-Therapie in Betracht. Kortikoide sind nur bei thyreotoxischer Krise und bei assoziierter Orbitopathie nötig.

Diskussion

Der Morbus Basedow ist eine Hyperthyreose, die durch Antikörper gegen den TSH-Rezeptor ausgelöst wird. Die Krankheit ist die häufigste Hyperthyreose-Ursache und weist eine jährliche Inzidenz von rund 20–50 Fällen pro 100 000 Personen auf (5- bis 10-mal häufiger bei Frauen) [15]. Die Spitze des Auftretens liegt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr. 79% des Risikos, die Krankheit zu entwickeln, werden der Heritabilität zugeschrieben, insbesondere in Verbindung mit einem Polymorphismus des humanen Leukozytenantigens (HLA). Ein Polymorphismus der Östrogen-Rezeptoren ist ebenfalls verbreitet, wodurch das häufigere Auftreten bei Frauen und die klinischen Schwankungen der Krankheit während der Schwangerschaft, des Menstruationszyklus und der Menopause zum Teil erklärbar sind [15].

Rauchen erhöht sowohl das Risiko als auch den Schweregrad der Krankheit und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Orbitopathie. Aktuelle Daten zufolge könnte Rauchen zudem Zyklusstörungen im Rahmen einer Hyperthyreose verschlimmern [1, 15]. Ausserdem schränkt es den Erfolg der thyreostatischen Behandlung ein. In die Therapieempfehlung sollten darum unbedingt Massnahmen zur Verringerung oder Beendigung des Rauchens einbezogen werden.

Bei über 50% der Personen mit Hyperthyreose sind Gewichtsverlust, Müdigkeit, Wärmeintoleranz, Zittern und Palpitationen zu beobachten. Häufige Orbitopathie-Symptome sind Lidretraktion, Exophthalmus sowie Dysfunktion der extraorbitalen Muskulatur und können bis zur Optikusneuropathie reichen [16]. Zyklusstörungen können ebenfalls vorliegen, aber auch schon vor der Schilddrüsen-Dysfunktion zu beobachten sein. Die Wechselwirkung zwischen thyreotropem und gonadotropem Regelkreis ist in der Tat eng [17] (Abb. 2).

Nur sehr selten kommt es zur spontanen Remission. In Europa ist die Behandlung der Wahl die thyreostatische Therapie mit Thiamazol aufgrund von dessen längerer Halbwertszeit. Die ge-



Abbildung 1: Sonogramm der Schilddrüse bei Morbus Basedow: diffuse Hypervaskularisation mit heterogener Echostruktur ohne sichtbaren Knoten.

Was ist Ihre Diagnose?

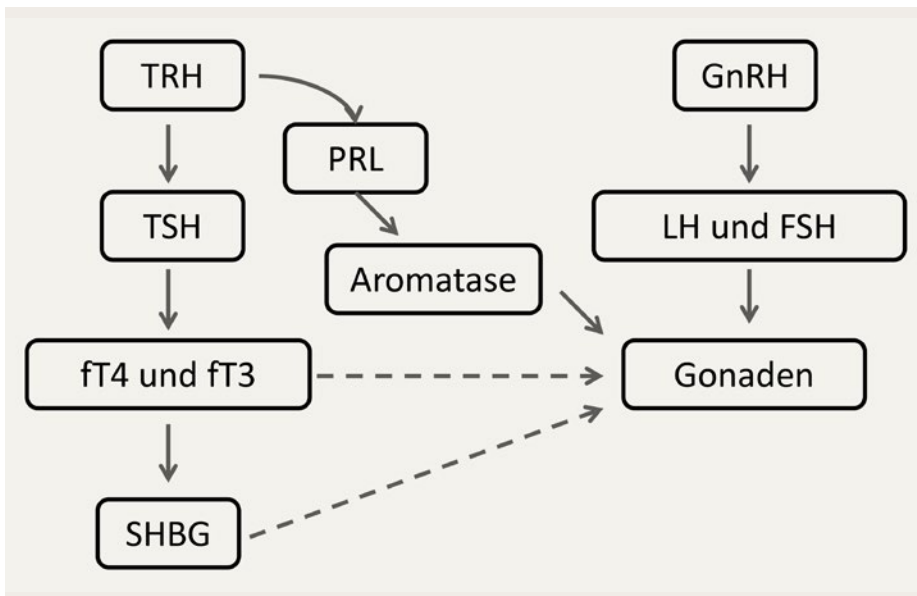


Abbildung 2: Wechselwirkung zwischen thyreotropem und gonadotropem Regelkreis (aus [17]: Tomatis V, Battipaglia C, Genazzani AD. Thyroid, Adrenal, PRL Impairments and Ovarian Function. *Endocrines*. 2021;2(3):212–25. doi.org/10.3390/endocrines2030021. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the CC BY 4.0 license, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Die Schilddrüsenhormone beeinflussen den Menstruationszyklus durch mehrere Wirkungen: Erhöhung der Synthese des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) in der Leber, Stimulation der Sekretion von Testosteron und Androstendion im Ovar und Beschleunigung der Umwandlung der Androgene in Estron (ein Östrogen).

TRH: Thyreotropin-Releasing-Hormon (Thyreoliberin); TSH: Thyreostimulierendes Hormon (Thyreotropin); ft4: freies Thyroxin; ft3: freies Trijodthyronin; PRL: Prolaktin; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; LH: luteinisierendes Hormon; FSH: follikelstimulierendes Hormon.

ringfügigen Nebenwirkungen (Gelenkschmerzen, Juckreiz, Fieber, Übelkeit, Erbrechen) sind indes häufig (13%). Die gravierenderen Nebenwirkungen wie Lebernekrose, medikamenteninduzierter Lupus erythematodes und Agranulozytose erfordern in den ersten drei Monaten eine engmaschige klinische und labormedizinische Überwachung [18]. Da es nicht teratogen wirkt, ist Propylthiouracil im ersten Schwangerschaftsdrittel vorzuziehen, auch wenn es das Fehlgeburtsrisiko erhöht. Nach Absetzen der Arzneimittel ist das Rezidivrisiko sehr hoch (bis zu 50%), besonders bei jüngeren Menschen, Männern, Raucherinnen und Rauchern und bei Personen mit grosser Struma. Die Behandlungsdauer beträgt darum im Allgemeinen 12–18 Monate, um diesem Risiko entgegenzuwirken [18]. Bei Versagen der Therapie kommen eine thyreostatische Langzeitbehandlung in geringer Dosierung, eine ablative Radiojodtherapie und eine totale Thyreoidektomie in Betracht.

Müdigkeit ist zwar ein klassisches Symptom von Hypothyreose, sie tritt allerdings schleicher und in einer späteren Phase auf als bei Hyperthyreose [19]. Bei unserer Patientin ergab die Familienanamnese eine Hashimoto-Thyreoiditis bei der Mutter und ein Schilddrüsenproblem bei der Grossmutter, was die Bedeutung der Familienanamnese bei Autoimmunerkrankungen verdeutlicht. Als Faktor des Risikos, des

Schweregrads und des Therapieversagens ist Rauchen ebenfalls von hoher Relevanz.

Antworten

Frage 1: e. Frage 2: e. Frage 3: b. Frage 4: a. Frage 5: c.

Korrespondenz

Virgile Zimmermann
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[Virgile.zimmermann\[at\]chuv.ch](mailto:Virgile.zimmermann[at]chuv.ch)

Verdankung

Die Autorinnen und Autoren danken Dr. Marie Khawam und Dr. Camille Noirot von der Radiologie-Abteilung des CHUV, Lausanne, für die Sonographie-Bilder, sowie Dr. Villard, Kaderarzt in der Abteilung für Radiodiagnostik und interventionelle Radiologie des CHUV, Lausanne, und Verantwortlicher für die Schilddrüsen-Sonographie, für das Korrekturlesen der Bilder.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

1 Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. 2000;74(6):8.

- 2 Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol*. 2000;143(5):639–47.
- 3 Bundesamt für Statistik. Psychische Gesundheit [Internet]. [aufgerufen am 11. Oktober 2021]. Verfügbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheitszustand/psychische.html>
- 4 Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test-A randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer*. 2013;132(9):2141–7.
- 5 Bundesamt für Statistik. Krebs: Medianalter, Neuerkrankungen und Todesfallrisiko sowie verlorene potenzielle Lebensjahre vor dem 70. Altersjahr nach Sprachregion, Krebslokalisation und Geschlecht – 1987–2017 | Tabelle [Internet]. Bundesamt für Statistik. 2020 [aufgerufen am 11. Oktober 2021]. Verfügbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/kataloge-datenbanken/tabellen.assetdetail.14816212.html>
- 6 Dukes JC, Chakan M, Mills A, Marcaud M. Approach to Fatigue. *Medical Clinics of North America*. 2021;105(1):137–48.
- 7 Stadje R, Dornieden K, Baum E, Becker A, Biroga T, Bösner S, et al. The differential diagnosis of tiredness: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):147.
- 8 Rokkas T, Portincasa P, Koutroubaki IE. Fecal Calprotectin in Assessing Inflammatory Bowel Disease Endoscopic Activity: a Diagnostic Accuracy Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):299–306.
- 9 Soppi ET. Iron deficiency without anemia – a clinical challenge. *Clin Case Rep*. 2018;6(6):1082–6.
- 10 de los Santos ET. Sensitivity, Specificity, and Cost-effectiveness of the Sensitive Thyrotropin Assay in the Diagnosis of Thyroid Disease in Ambulatory Patients. *Arch Intern Med*. 1989;149(3):526.
- 11 Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–421.
- 12 McKee A, Peyrel F. TSI Assay Utilization: Impact on Costs of Graves' Hyperthyroidism Diagnosis. *Am J Manag CARE*. 2012;18(1):14.
- 13 Smit MA. Measurement of anti-TSH receptor antibodies: what is the correct cut-off value? *The Netherlands Journal of Medicine*. 2020;78(2):9.
- 14 Berthelémy S. Enjeux du traitement de l'hyperthyroïdie. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016;55(555):36–9.
- 15 Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101387.
- 16 Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552–65.
- 17 Tomatis V, Battipaglia C, Genazzani AD. Thyroid, Adrenal, PRL Impairments and Ovarian Function. *Endocrines*. 2021;2(3):212–25.
- 18 Liu J, Fu J, Xu Y, Wang G. Antithyroid Drug Therapy for Graves' Disease and Implications for Recurrence. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1–8.
- 19 Kaltsas G, Vgontzas A, Chrousos G. Fatigue, Endocrinopathies, and Metabolic Disorders. *PM R*. 2010;2(5):393–8.



Virgile Zimmermann, dipl. Arzt
Service de médecine interne,
Centre hospitalier universitaire vaudois
(CHUV), Lausanne