

up2date

# Intensivmedizinische Behandlung der thyreotoxischen Krise

Steffen Zender, Michael Dölle, Christoph Terkamp, Holger Leitolf

Die thyreotoxische Krise ist nach wie vor eine lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Letalität und der Erfordernis einer raschen interdisziplinären Therapie. Aufgrund der sehr variablen Symptomatik kann die Diagnosestellung jedoch schwierig sein.

## Einleitung

Bei der thyreotoxischen Krise handelt es sich um eine seltene [1], meist akut einsetzende Erkrankung, die häufig auf dem Boden einer bereits bestehenden Schilddrüsenerkrankung bzw. Schilddrüsenüberfunktion entsteht. Hierbei kommt es zu einer akut einsetzenden und pathologischen Steigerung der Schilddrüsenhormonwirkung. Folgen sind kardiovaskuläre, neurologische, gastrointestinale und hepatische Komplikationen und konsekutiv eine hohe Letalität. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer [2].

**Ätiologie.** Die Ursachen der akuten Veränderung der peripheren Schilddrüsenhormonwirkung sind bisher nicht im Detail geklärt. Es werden unterschiedliche Mechanismen diskutiert [3–5]:

- Änderung der biologischen Verfügbarkeit der Schilddrüsenhormone durch eine relative Erhöhung der „freien“, also nicht gebundenen Hormonfraktion
- Beeinflussung der intrazellulären Signaltransduktion, v. a. des betaadrenergen Systems
- Verstärkung der zellulären Wirkung der Schilddrüsenhormone als ätiologisches Korrelat der Entstehung einer thyreotoxischen Krise

**Pathophysiologie.** Die Schilddrüse synthetisiert neben Trijodthyronin (T3) v. a. Thyroxin (T4, Tetrajodthyronin), das in deutlich höherer Plasmakonzentration vorliegt. Das bioaktive T3 entsteht überwiegend durch eine periphere Konversion aus T4. T3 reguliert die Energiehomöostase und beeinflusst den Grundumsatz sowie kardiale, hepatische und neuromuskuläre Funktionen. Man kann die thyreotoxische Krise als eine lebensbedrohlich aggravierte Verlaufsform einer Schilddrüsenüberfunktion auffassen, bei der der Gesamtorganismus nicht mehr in der Lage ist, eine pathologisch gesteigerte Schilddrüsenhormonwirkung zu kompensieren und schließlich, durch kardiale, respiratorische und neurologische Komplikationen zu dekomensieren droht.

**Epidemiologie.** Die Prävalenz von Hyperthyreosen beträgt in Europa bei Männern 0,2% und bei Frauen 2% [6]. Die Inzidenz liegt in den USA bei 0,38 Fällen pro 1000 Einwohner und Jahr. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter und ist in Jodmangelgebieten am höchsten [7]. Demgegenüber handelt es sich bei der thyreotoxischen Krise glücklicherweise um eine sehr seltene Erkrankung bzw. eine seltene Komplikation, denn nur etwa einer von 100 Hyperthyreosefällen geht in eine thyreotoxische Krise über [8]. Genau in diesem seltenen Auftreten liegt auch die Schwierigkeit der korrekten Diagnosestellung begründet, da aufgrund

der vielfältigen Symptome v. a. überhaupt an die Möglichkeit einer thyreotoxischen Krise gedacht werden muss. Die pathophysiologischen Mechanismen des Übergangs einer kompensierten Hyperthyreose in eine dekompensierte thyreotoxische Krise sind nicht im Detail geklärt, sodass die Diagnose der thyreotoxischen Krise primär auf klinischen Kriterien beruht.

**Die thyreotoxische Krise ist aufgrund der geringen Inzidenz und der individuell sehr variablen klinischen Präsentation eine große diagnostische Herausforderung. Voraussetzung ist das Einbeziehen der thyreotoxischen Krise in die differenzialdiagnostische Aufarbeitung, wenn eine entsprechende klinische Symptomkonstellation vorliegt.**

**Symptomatik.** Patienten mit thyreotoxischer Krise zeigen typischerweise aggravierte Symptome einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage. In den meisten Fällen manifestiert sich die thyreotoxische Krise mit folgenden führenden Symptomen (Infobox 1):

- Tachykardie: meist Sinustachykardie, aber auch Tachyarrhythmia absoluta möglich
- Hyperthermie: Temperaturen meist zwischen 38,5 °C und 39,5 °C
- zentralnervöse Symptomatik: variable Ausprägung

#### Infobox 1

- Tachykardie
- Fieber
- neurologische Symptomatik

Weitere häufige Symptome sind ein Tremor, eine Wärmeintoleranz mit Hyperhidrose, gastrointestinale Symptome mit Diarrhöen und Gewichtsverlust sowie weitreichende psychische Veränderungen [9] mit Agitiertheit und Desorientierung bis zu signifikanten Einschränkungen der Vigilanz.

Ein Großteil der Symptomatik basiert auf der katecholamin-permissiven Wirkung der Schilddrüsenhormone mit vermehrter Ansprechbarkeit und Verfügbarkeit sympathomimetischer Beta-Rezeptoren [4], die dann – insbesondere im Verlauf – zu den genannten Erscheinungen führt. Die Ausprägung der Symptome ist dabei individuell sehr unterschiedlich. In einzelnen Fällen ist die begleitende Vigilanzveränderung die einzige Auffälligkeit, mit der man die thyreotoxische Krise von einer Hyperthyreose ohne Zeichen der thyreotoxischen Krise abgrenzen kann [2].

**Tabelle 1**

#### Stadieneinteilung der thyreotoxischen Krise nach Herrmann.

Stadium	Symptomatik
I	Tachykardie, absolute Arrhythmie, Herzinsuffizienz, Fieber, Exsikkose, Erbrechen, Diarrhö, Adynamie, Muskelschwäche
II	Stadium I und Somnolenz, Stupor, Desorientierung
III	Stadium I und Koma, evtl. Nebenniereninsuffizienz
I – IIIa	Alter unter 50 Jahre
I – IIIb	Alter über 50 Jahre

**Stadieneinteilung.** Die thyreotoxische Krise wird nach Herrmann in 3 Schweregrade eingeteilt [10]. Während im Stadium 1 die beschriebenen Symptome wie Tachykardie, Fieber und Adynamie im Vordergrund stehen, ist das Stadium 2 gekennzeichnet durch den Übergang in Stupor oder Somnolenz. Patienten im Stadium 3 sind tief komatös und akut vital bedroht (Tab. 1).

## Ätiologie

Ob und wann eine Hyperthyreose in eine thyreotoxische Krise übergeht, hängt in erster Linie nicht vom Ausmaß der Erhöhung der Plasmakonzentration der Schilddrüsenhormone ab, sondern von zahlreichen, teils auch extrathyreoidalen Faktoren. In erster Linie kommen als auslösende Kofaktoren ein schwerer Infekt, ein Trauma, eine Notfalloperation oder andere Formen einer ausgeprägten medizinischen „Stress-situation“ infrage. In zweiter Linie können aber auch metabolische Stoffwechselentgleisungen wie eine diabetische Ketoazidose, eine Entbindung oder Komplikationen in der Schwangerschaft eine Rolle spielen, selten ist eine thyreotoxische Krise infolge einer Strahlenthyreoiditis [11]. Alle diese Faktoren können sowohl eine thyreotoxische Krise auslösen als auch eine bereits bestehende hyperthyreote Stoffwechsellaage verschlechtern [12].

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen der *Exazerbation* einer präexistenten Schilddrüsenüberfunktion (z. B. autonomes Adenom, Immunthyreopathie vom Typ Basedow, Thyreoididen) und einer *exogenen Zufuhr* einer inadäquat hohen Menge von Schilddrü-

senhormon (dann im Sinne einer Thyreotoxicosis factitia). Insbesondere bei bereits vorbestehender Hyperthyreose muss differenzialdiagnostisch geklärt werden, ob es zu einer Jodkontamination gekommen ist, z. B. durch die Gabe jodhaltiger Röntgenkontrastmittel, eine großflächige Anwendung jodhaltiger Externa oder eine Medikation mit Amiodaron (Tab. 2).

## Diagnostik

Für die Diagnostik in der Akutsituation ist es entscheidend, daran zu denken, dass bei bereits bestehender Schilddrüsenerkrankung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ein Morbus Basedow oder eine Schilddrüsenautonomie vorliegt. Der Wahrscheinlichkeit entsprechend sollte man bei den Triggermechanismen in erster Linie an auslösende Infekte und/oder eine Jodkontamination denken.

**Die häufigsten zugrunde liegenden Schilddrüsenerkrankungen sind der Morbus Basedow und die Schilddrüsenautonomie. Die häufigsten Trigger sind Infekte und Jodkontamination.**

Die Begleiterkrankungen, die eine thyreotoxische Krise auslösen können, sind hauptverantwortlich dafür, dass die thyreotoxische Krise oft spät diagnostiziert wird, da die Symptome möglicher begleitender Erkrankungen die Symptome einer thyreotoxischen Krise überlagern und somit deren ätiologische Zuordnung erheblich erschweren können.

### Typische Trigger

Der häufigste Auslöser einer hyperthyreoten Stoffwechsellage ist neben der Schilddrüsenautonomie die Immunthyreopathie vom Typ Basedow [13]. Hierbei bindet der stimulierende Autoantikörper an TSH-Rezeptoren, womit es konsekutiv zu einer exzessiven Produktion von T3 und T4 kommt.

Der zweithäufigste Grund ist die überwiegend autonome Überproduktion von Schilddrüsenhormonen durch einzelne oder mehrere Adenome. Die Häufigkeit dieser beiden Hauptursachen variiert mit der Jodaufnahme. So ist der Morbus Basedow für bis zu 80% der thyreotoxischen Krisen bei ausreichender Jodversorgung verantwortlich, während eine Schilddrüsenautonomie in Jodmangelgebieten in bis zu 50% der Fälle der Auslöser einer thyreotoxischen Krise ist. Thyreoiditiden, bei denen eine Zerstörung der thyreoidalen Zellen zu einer

**Tabelle 2**

### Ätiologie hyperthyreoter Stoffwechsellagen.

#### Häufigste Ursachen und deren pathogenetischer Mechanismus

Thyreotoxicosis factitia	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ akzidentelle oder intendierte Überdosierung von L-Thyroxin</li> <li>■ Galenikprobleme bei Präparatewechsel</li> <li>■ Probleme der intestinalen Resorption</li> </ul>
präexistente Schilddrüsenüberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ uni-, multifokale, disseminierte Autonomien (funktionelle Autonomie)</li> <li>■ Immunthyreopathie Typ Basedow (den TSH-Rezeptor stimulierende Antikörper)</li> <li>■ subakute Thyreoiditis de Quervain (virale Infektion?)</li> <li>■ postpartale Thyreoiditis</li> <li>■ TRAK-negative Autoimmunthyreopathien</li> </ul>

Eine Jodkontamination (Amiodaron, jodhaltige Kontrastmittel oder Desinfektionslösungen) lässt sich bei 30–40% der thyreotoxischen Krisen nachweisen.

#### Seltene Ursachen und deren pathogenetischer Mechanismus

- TSH-produzierende Hypophysenadenome
- Resistenz der Hypophyse gegenüber Schilddrüsenhormonen (durch Mutationen im Rezeptor mit verstärkter Expression in der Hypophyse im Vergleich zum peripheren Gewebe)
- Chorionkarzinom (Gonadotropin-Sekretion)
- Hyperemesis gravidarum
- metastasierte follikuläre Schilddrüsenkarzinome (Herde funktioneller Autonomie)
- akute infektiöse Thyreoiditis (Bakterien, Pilze, insbesondere bei Immunkompromittierten)
- Strahlenthyreoiditis (Zellzerfall durch radioaktives Jod)
- Infarzierung autonomer Adenome (mit Hormonfreisetzung)
- „Hamburger“ Thyreotoxikose (durch kontaminierte Nahrung)

Freisetzung der Schilddrüsenhormone führt, sind mit knapp 10% seltenere Gründe einer Thyreotoxikose.

Andere mögliche Ursachen sind beispielsweise eine übermäßige exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen und TSH-sezernierende Hypophysenadenome. Zu beachten ist stets, dass sich die Plasmakonzentration der Schilddrüsenhormone bei einer thyreotoxischen Krise nicht signifikant von derjenigen bei einer „herkömmlichen“ hyperthyreoten Stoffwechsellage unterscheiden muss. Es gibt nur eine Studie von 1980, in der bei einer thyreotoxischen Krise der Anteil der freien

Schilddrüsenhormone im Verhältnis zu den Gesamthormonen höher war [14].

**Der klinische Ausprägungsgrad der thyreotoxischen Krise kann nicht primär aus der Plasmakonzentration der Schilddrüsenhormone abgeleitet werden. Differenzialdiagnostisch ist immer an eine thyreotoxische Krise zu denken, insbesondere bei den Leitsymptomen „Fieber“, „tachykarde Rhythmusstörungen“ und „unklare Bewusstseinsstörungen“.**

### Amiodaroninduzierte Hyperthyreose

Der Einsatz von Amiodaron nimmt zu und so steigt auch die Rate amiodaroninduzierter Hyperthyreosen. Amiodaron ist ein antiarrhythmisch wirksames Medikament mit einem sehr hohen Jodgehalt – etwa 37% des Molekulargewichts von Amiodaron entfallen auf Jod. Sein Einsatz führt daher auch bei euthyreoten, schilddrüsengesunden Patienten häufig zu Auffälligkeiten im Labor, z. B. zu leicht erhöhtem fT4 bei leicht erniedrigtem fT3 sowie oft zu vorübergehenden TSH-Veränderungen. Ursache dieser Veränderungen ist v. a. eine Beeinflussung der peripheren Dejodinerung von T4 zu T3.

Diese biochemischen Veränderungen allein führen allerdings noch nicht dazu, dass ein Patient als schilddrüsenkrank zu bezeichnen ist. Trifft die exogene Jodzufuhr durch die Amiodarongabe als exogener Triggerfaktor jedoch auf eine bereits bestehende, aber klinisch nicht evidente und nicht diagnostizierte Schilddrüse-

überfunktion, so kann es zu einer thyreotoxischen Krise kommen [15]. Bei 6–10% der Patienten, die mit Amiodaron behandelt werden, tritt eine hyperthyreote Stoffwechsellaage auf – in Jodmangelgebieten sogar noch häufiger. Dies kann zu einer akuten Gefährdung der kardial vorerkrankten Patienten führen und mit einem schlechten Outcome verbunden sein.

**Amiodaron ist aufgrund des hohen Jodgehalts ein wichtiger exogener Triggerfaktor der Entstehung einer thyreotoxischen Krise.**

### Laboraaffälligkeiten bei hyperthyreoter Stoffwechsellaage und thyreotoxischer Krise

Neben der typischen biochemischen Konstellation einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage können weitere unspezifische Laborkonstellationen bei der Diagnosestellung hilfreich sein. Aufgrund der katecholamininduzierten Hemmung der Insulinfreisetzung und der gesteigerten Glukoneogenese findet man häufig eine Hyperglykämie sowie aufgrund der Hämokonzentration und einer gesteigerten Knochenresorption eine Hyperkalzämie [14]. Außerdem kann es bei hyperthyreoter Stoffwechsellaage oder Thyreotoxikose zu einem Anstieg der Cholestaseparameter kommen [13]. Es ist an dieser Stelle jedoch wichtig, erneut zu betonen, dass die Diagnose einer thyreotoxischen Krise nicht anhand von Laborwerten zu stellen ist, sondern eine primär klinische Entscheidung ist.

Zusammengefasst kann man nach der Feststellung einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage nach dem Schema in Abb. 1 vorgehen.

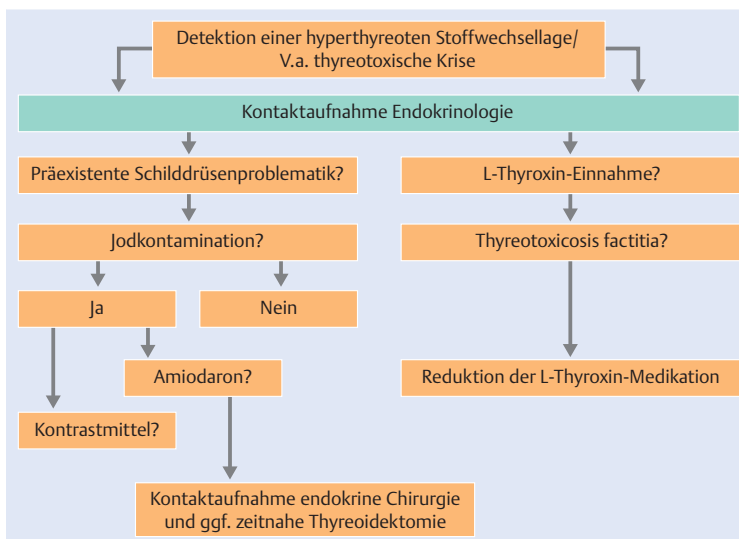


Abb. 1 Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei hyperthyreoter Stoffwechsellaage.

### Klinische Entscheidungsfindung

Da die Diagnose einer Thyreotoxikose insbesondere in der Frühphase der Erkrankung nur sehr schwierig von anderen metabolischen Entgleisungen abzugrenzen ist, wurden verschiedene Diagnosekriterien etabliert, um die Wahrscheinlichkeit einer thyreotoxischen Krise besser einschätzen zu können.

**Burch-Wartofsky-Score.** Der am häufigsten genutzte und derzeit noch am besten etablierte Score ist der Burch-Wartofsky-Score von 1993 (Tab. 3) [16]. Bei einem Ergebnis von mehr als 25 Punkten ist eine thyreotoxische Krise möglich. Sollte ein Patient insgesamt mehr als 45 Punkte erhalten, ist eine thyreotoxische Krise sehr wahrscheinlich. Hierbei ist aber zu beden-

**Tabelle 3**

**Klinische Diagnosekriterien nach Burch-Wartofsky [16].**

Temperatur	Punkte
■ <37,7 °C	5
■ 37,8 °C – 38,3 °C	10
■ 38,4 °C – 38,8 °C	15
■ 38,9 °C – 39,4 °C	20
■ 39,5 °C – 39,9 °C	25
■ ≥40 °C	30
ZNS-Symptomatik	Punkte
■ keine	0
■ mild (agitiert)	10
■ moderat (Delir, Psychose)	20
■ schwer (Koma, Krampfanfälle)	30
Herzfrequenz	Punkte
■ 90 – 109 /min	5
■ 110 – 119 /min	10
■ 120 – 129 /min	15
■ 130 – 139 /min	20
■ ≥ 140 /min	25

Herzinsuffizienz	Punkte
■ keine	0
■ mild (Knöchelödeme)	5
■ moderat (basale Rasselgeräusche)	10
■ schwer (Lungenödem)	15
Vorhofflimmern	Punkte
■ nein	0
■ ja	10
Hepato-gastrointestinale Problematik	Punkte
■ keine	0
■ mild (Durchfall, Erbrechen, Übelkeit)	10
■ schwer (unerklärter Ikterus)	20
Präexistente Schilddrüsenproblematik	Punkte
■ nein	0
■ ja	10
Summenscore	
■ <25 Punkte	thyreotoxische Krise unwahrscheinlich
■ 25 – 44 Punkte	thyreotoxische Krise möglich
■ ≥45 Punkte	thyreotoxische Krise sehr wahrscheinlich

ken, dass sich die Originalpublikation auf Daten von 60 Patienten stützt und der Score bisher nicht in größeren Studien untersucht wurde. Ein Vorteil ist, dass die Wahrscheinlichkeit einer Thyreotoxikose bereits vor dem Erhalt von Laborwerten abgeschätzt werden kann und man somit auch rasch therapeutische Schritte einleiten kann. Es ist jedoch zwingend zu bedenken, dass die Symptome, die im Score aufaddiert werden, unspezifisch sind und somit auch andere Gründe als die Entgleisung einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage haben können. Der Score greift daher nur bei tatsächlich vorliegender hyperthyreoter Stoffwechsellaage sicher und sinnvoll.

**Akamizu-Kriterien.** Wissenschaftlich besser begründet als der Burch-Wartofsky-Score sind die neueren Akamizu-Kriterien [1], nach denen die Symptome der thyreotoxischen Krise in 2 Hauptkriterien und 2 Nebenkriterien eingeteilt werden (Tab.4). Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit liegt eine thyreotoxische Krise vor, wenn beide Hauptkriterien und ein Nebenkriterium erfüllt sind oder das Hauptkriterium A und mindestens 3 Nebenkriterien. Bei anderen Kombinationen besteht zumindest der hochgradige Verdacht auf eine thyreotoxische Krise. Dieser Score ist etwas komplexer und die Erfahrungswerte damit sind im Vergleich zum Burch-Wartofsky-Score deutlich geringer.

Tabelle 4

## Akamizu-Kriterien.

Kriterium	Befund
Hauptkriterium A	■ erhöhte periphere Schilddrüsenhormone
Hauptkriterium B	■ neurologische Symptomatik ■ Bewusstseinsstörung
Nebenkriterien A	■ Körpertemperatur > 38 °C ■ Tachykardie > 130/min ■ kardiale oder gastroenterologisch-hepatische Beschwerden
Nebenkriterien B	■ präexistente Schilddrüsenerkrankung ■ Struma ■ Exophthalmus bei endokriner Orbitopathie
<b>Kombinationen</b>	
Hauptkriterien A + B und 1 Nebenkriterium A	thyreotoxische Krise
Hauptkriterium A und mind. 3 Nebenkriterien A	thyreotoxische Krise

andere Kombinationen (z. B. Hauptkriterium A + 2 Nebenkriterien A oder Hauptkriterium B + 1 Nebenkriterium A oder alle Nebenkriterien B) lassen den Verdacht auf eine thyreotoxische Krise zu, erlauben jedoch nicht die Diagnosestellung

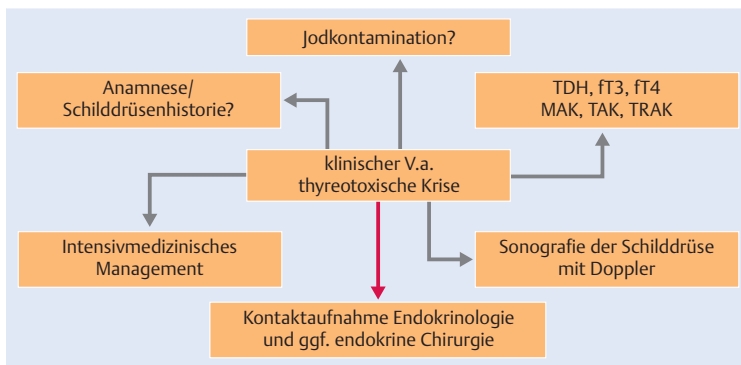


Abb. 2 Multimodales und interdisziplinäres diagnostisches Vorgehen bei thyreotoxischer Krise.

## Differenzialdiagnostik

Grundsätzlich empfehlen wir beim Verdacht auf eine thyreotoxische Krise die Konsultation eines Endokrinologen. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung sollte man auf der Intensivstation eine Sonografie der Schilddrüse durchführen. Hierbei sucht man nach einem knotigen Umbau des Organs oder nach typischen Zeichen einer Immunthyreopathie (inhomogenes, echoarmes Reflexmuster; vermehrter Lymphkno-

tenbesatz bei Morbus Basedow, verstärkte Durchblutung in der Doppleruntersuchung).

Man sollte – falls nicht bekannt – die thyreoidalen Autoantikörper MAK, TAK und TRAK bestimmen. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass 10–15% der Immunthyreopathien seronegativ sind. Außerdem sollte man zur Verifizierung einer möglichen Jodkontamination die Jodausscheidung im Urin messen. Meist übernimmt dies die Klinik für Nuklearmedizin (Abb. 2). Der entscheidende Schritt ist die Bestimmung des TSH als globaler Marker der thyreoidalen Stoffwechsellage.

**Liegt das basale TSH im Referenzbereich, so ist eine thyreotoxische Krise praktisch ausgeschlossen (cave: TSH-produzierende Hypophysenadenome). Liegen die peripheren Werte fT3 und fT4 im niedrigen hyperthyreoten oder sogar euthyreoten Bereich, kann man jedoch eine thyreotoxische Krise nicht ausschließen [17]. Die Bestimmung des TSH-Basalspiegels ist daher obligat.**

## Therapie

Die therapeutischen Maßnahmen sollten möglichst früh beginnen, nämlich sobald sich der klinische Verdacht auf eine thyreotoxische Krise ergibt. Unterschieden werden spezifische und supportive Maßnahmen. Es ist zu betonen, dass es sich bei der thyreotoxischen Krise um eine absolute Notfallsituation mit immer noch sehr hoher Letalität handelt. Daher ist eine sofortige Therapieeinleitung und interdisziplinäre Zusammenarbeit auch mit einem endokrinologisch erfahrenen Chirurgen anzustreben. Denn jederzeit sollte man die Möglichkeit einer frühen operativen Therapie erwägen – diesbezüglich empfiehlt sich eine frühe Kontaktaufnahme zum Chirurgen und eine gemeinsame Einzelfallentscheidung.

**In vielen Fällen einer ausgeprägten thyreotoxischen Krise ist die frühzeitige Thyroidektomie die einzig mögliche und lebensrettende Maßnahme.**

## Spezifische Maßnahmen

**Grundsätzliche Strategie.** An spezifischen Maßnahmen steht – je nach klinischem Erscheinungsbild – an erster Stelle eine medikamentöse Therapie. In erster Linie ist eine Blockade der Schilddrüsenhormonwirkung erforderlich sowie gleichzeitig eine Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese. Hierbei ist jedoch darauf zu

achten, dass die Wirkung der thyreostatischen Medikation erst mit einiger Verzögerung eintritt. Die thyreostatische Medikation kann somit nicht die alleinige Therapie sein, sondern muss immer in eine Vielzahl weiterer Maßnahmen eingebettet sein einschließlich einer peripheren Hemmung der T4-T3-Konversion und einer maximalen Blockade der peripheren Schilddrüsenhormonwirkung mit Betablockade.

Sämtliche therapeutischen Maßnahmen werden begleitet von einer sonografischen und laborbiochemischen Diagnostik sowie einer interdisziplinären Entscheidung. In eine solche strategische Therapieentscheidung ist auch ein endokrinologisch erfahrender Chirurg einzubinden, insbesondere wenn eine frühzeitige notfallmäßige Thyroidektomie absehbar ist.

**Thionamide.** Zugelassene Medikamente in Deutschland sind die Thionamide (Thiamazol, Carbimazol und Propylthiouracil). Diese Medikamente blockieren die Schilddrüsenhormonsynthese durch die Hemmung der Schilddrüsenperoxidase, die die Jodisation von Tyrosin katalysiert. Aufgrund seiner besseren Verträglichkeit (geringere Lebertoxizität) und der längeren Halbwertszeit setzt man bevorzugt Thiamazol ein. Insbesondere zu Beginn ist die i. v. Gabe von Thiamazol zu empfehlen, da aufgrund der Bewusstseinsbeeinträchtigung und der möglichen gastrointestinalen Problematik eine sichere Aufnahme so am besten gewährleistet ist. Die Gabe von Propylthiouracil hätte zwar den Vorteil einer zusätzlichen peripheren Hemmung der T4-T3-Konversion, man sollte es jedoch aufgrund der höheren Rate hepatischer Probleme nicht primär verwenden (außer im ersten Trimenon der Schwangerschaft).

**Thiamazol ist die Medikation der ersten Wahl, da es unter Propylthiouracil häufiger zu schweren hepatischen Nebenwirkungen bis zum Leberversagen kommt. Ausnahme ist das erste Trimenon der Schwangerschaft.**

Um eine ausreichende Absenkung des Thyroxinplasmaspiegels zu erreichen, ist eine initial i. v. Gabe sinnvoll (z. B. Thiamazol 40 mg i. v. 3 × tgl.). Im weiteren Verlauf genügt meist eine einmal tägliche Gabe. Propylthiouracil muss man dagegen aufgrund seiner geringeren Plasmahalbwertszeit häufiger geben (in der Regel alle 6–8 Stunden, in schweren Fällen und nach Jodkontamination 300–600 mg/d in 4–6 Einzeldosen).

Zu beachten sind jedoch die Nebenwirkungen dieser Medikamente. Eine seltene, aber äußerst schwerwiegende Nebenwirkung ist die *toxische Agranulozytose*,

die mit einer Prävalenz von 0,1–0,5% auftritt. Unter der laufenden Therapie sind daher regelmäßige Kontrollen des Differenzialblutbilds erforderlich. Üblicherweise kommt es innerhalb der ersten 200 Tage zu dieser Nebenwirkung (Median 69 Tage) [18, 19]. Zusätzlich sollte man auf die *Lebertoxizität* achten (toxische Hepatitis), sodass auch regelmäßige Kontrollen der Transaminasen und der cholestaseanzeigenden Enzyme ratsam sind. Aufgrund der höheren Rate an Leberversagen sollte man Propylthiouracil nicht als Erstlinientherapie einsetzen [20]. Weitere mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit Thionamiden sind Vaskulitiden und Pankreatitiden.

**Unter thyreostatischer Therapie auf Agranulozytose und toxische Hepatitis achten und entsprechende Kontrollen der Laborwerte durchführen.**

**Perchlorat.** Parallel zu Thiamazol sollte man Natriumperchlorat verabreichen (3 × 20 Tropfen p. o.), um eine mögliche weitere Jodaufnahme in die Schilddrüse durch eine Konkurrenz am Natrium-Jodid-Symporter (NIS) zu verhindern. Auch bei fehlender Jodbelastung ergibt sich eine gewisse additive Wirkung, sodass die kombinierte Therapie – auch in Unkenntnis der Jodbelastung – am Anfang sicher gerechtfertigt ist.

**Betablocker.** Eine weitere wichtige Säule ist die beta-sympatholytische Medikation. Ziel ist zum einen eine Kontrolle der Herzfrequenz mit konsekutiver Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, aber auch – insbesondere bei Propranolol – die Hemmung der peripheren T4-T3-Konversion. Propranolol sollte daher der Vorzug gegeben werden. Auch diese Therapie empfiehlt sich zunächst i. v. (Dosierung 1–5 mg i. v., dann 100 mg alle 6–8 Stunden p. o.). Als Alternative ist Esmolol als sehr kurzwirksamer Betablocker zu nennen, um schnell einen Wirkspiegel zu erreichen bei einer Minimierung der Nebenwirkungen.

**Plasmapherese.** Da ein Teil von T3 und T4 an Plasmaproteine gebunden ist, sollte – zumindest theoretisch – der zirkulierende Teil effektiv durch eine Plasmapherese eliminiert werden können. Aus unserer Sicht ist die Plasmapherese eine therapeutische Option, wenn es zu einer klinischen Verschlechterung kommt bzw. aufgrund der Begleitumstände oder des Alters des Patienten eine operative Versorgung nicht sinnvoll möglich ist. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass eine Plasmapherese umso effektiver ist, je früher sie eingesetzt wird. Es gibt keine standardisierten Empfehlungen zur Anzahl oder Dauer der Plasmapheresen – man sollte sie bis zur klinischen Verbesserung durchführen.

Bei einer amiodaroninduzierten Hyperthyreose kann mit der Plasmapherese auch die Menge an zirkulierenden Medikamenten gesenkt werden. Zusätzlich werden Katecholamine und Zytokine entfernt. Wenn gegen Plasma plasmapheriert wird, erhöht sich die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), sodass freie Hormone besser gebunden werden können.

Insgesamt muss jedoch betont werden, dass die Plasmapherese nicht zur etablierten primären Therapie gehört. Sie kann aber bei progredienter Problematik in Betracht gezogen werden [20]. In den amerikanischen Apherese-Leitlinien findet sich bezüglich der Plasmapherese bei thyreotoxischer Krise der Empfehlungsgrad 2C und somit lediglich eine sehr begrenzte evidenzbasierte Empfehlung.

**Lithium.** Lithium hemmt die Hydrolyse des Thyreoglobulins und damit die Hormonfreisetzung. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind jedoch Nausea, Diarrhö, Anorexie und ein gewisser strumigener Effekt. Eine Zulassung bei thyreotoxischer Krise besteht zum aktuellen Zeitpunkt nicht, sodass es sich um einen Off-Label-Gebrauch handeln würde.

**Glukokortikoide.** Glukokortikoide hemmen die T4-T3-Konversion und gleichen eine möglicherweise begleitende relative adrenale Insuffizienz aus [21]. Dies ist insbesondere relevant bei Autoimmunthyreopathien, die mit einer Autoimmunadrenitis einhergehen (Schmidt-Syndrom). Gleichzeitig wird der verstärkte Metabolismus körpereigener Glukokortikoide im Rahmen der thyreotoxischen Krise ausgeglichen. Ein mögliches Vorgehen ist ein Perfusor mit 200 mg Hydrokortison/50 ml/24 h, alternativ sind wiederholte Gaben von z. B. 100 mg alle 8 Stunden möglich.

**Gallensäurebinder.** Da die Schilddrüsenhormone in der Leber metabolisiert werden, kann in Einzelfällen eine zusätzliche Gabe eines Gallensäurebinders (Colestyramin, Colesevelam) sinnvoll sein, um den enterohepatischen Kreislauf zu unterbinden oder zumindest zu reduzieren. Hierdurch wird die extrem lange Halbwertszeit der Jodothyronine etwas verkürzt. Besonders wertvoll ist diese Medikamentengruppe bei Patienten, bei denen eine Thionamidunverträglichkeit besteht oder die aufgrund anderer Ursachen als nicht operabel eingeschätzt werden. Für diese spezielle Situation wurde von Henry B. Burch (Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland, USA) auf der Jahrestagung der Endocrine Society 2016 in Boston folgendes Therapieschema vorgeschlagen:

- Propranolol 60 mg p.o. (1–0–1)
- Dexamethason 2 mg i.v. (1–1–1–1)
- Colestyramin 4 g p.o. (1–1–1–1)

**Thyroidektomie.** Zu jeder Zeit sollte parallel immer die Möglichkeit einer frühen operativen Therapie erwogen werden. Diesbezüglich empfiehlt sich eine frühe Kontaktaufnahme zum endokrinologisch erfahrenen Chirurgen und eine gemeinsame Einzelfallentscheidung. Bei ausgeprägter thyreotoxischer Krise ist in vielen Fällen die frühzeitige Thyroidektomie die einzige und lebensrettende Maßnahme. So lag die Mortalität von Frühoperationen in einer Metaanalyse von Scholz et al. sowie Dralle et al. zwischen 8,8 und 10%, die somit unterhalb der von Reinwein ermittelten Mortalität bei konservativer Therapie liegt [22, 23]. Eine solche Einzelfallentscheidung sollte immer interdisziplinär gefällt werden.

Bei zugrunde liegendem Morbus Basedow sollte dann nach Erreichen der Euthyreose eine definitive Therapie etabliert werden. Neben der Thyroidektomie ist für diese Fälle auch die Radiojodtherapie als mögliche Alternative zu nennen.

## Supportive Therapie

Die Therapie der thyreotoxischen Krise sollte frühzeitig unter intensivmedizinischen Gesichtspunkten beginnen. Parallel zur spezifischen Medikation ist eine supportive Therapie durchzuführen. Diesbezüglich ist v. a. auf eine Volumen- und Kaloriengabe und den Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits zu achten. Entscheidend sind antipyretische und kühlende Maßnahmen sowie insbesondere auch eine kausale Therapie eventueller Begleiterkrankungen (Infobox 2).

### Infobox 2

#### Supportive Therapie bei thyreotoxischer Krise

- intensivmedizinische Überwachung der Vitalparameter
- Volumengabe/Elektrolytausgleich
- hochkalorische Ernährung (2500–3000 kcal/d)
- Fiebersenkung
- Thrombembolieprophylaxe (cave: auf Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern achten)
- kausale Therapie der Begleiterkrankungen
- bei vorhandenem Infektionsherd antiinfektive Therapie

**Kernaussagen**

- Die thyreotoxische Krise ist auch heute noch eine lebensbedrohliche Erkrankung mit nicht zu unterschätzender Letalität.
- Die Kenntnis der Symptome ist Grundbedingung für die Diagnosestellung, die Symptomatik kann jedoch stark variieren.
- Die Therapie sollte ein erfahrenes Zentrum unter intensivmedizinischen Gesichtspunkten durchführen. Zu ihr zählt neben der medikamentösen thyreostatischen Therapie auch die frühzeitige operative Resektion (notfallmäßige totale Thyroidektomie).
- Die medikamentöse Therapie bedarf regelmäßiger klinischer und laborbiochemischer Kontrollen.
- Das individuelle Vorgehen sollte rasch und interdisziplinär einschließlich Chirurgie und Anästhesiologie festgelegt werden, da aufgrund der Notfallsituation diagnostische und therapeutische Schritte parallel erforderlich sind.

**Prognose**

Lange Jahre war die Prognose der thyreotoxischen Krise extrem schlecht mit einer sehr hohen Letalität [24]. Mit einer optimierten intensivmedizinischen Betreuung, einer besseren Beherrschung der Kreislaufinstabilität und der Herzrhythmusstörungen sowie der Einführung der thyreostatischen Medikamente liegt die Letalität derzeit – je nach Zentrum – zwischen 10 und 30% [1, 2, 6].

**Interessenkonflikt:** Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Über die Autoren**

**Steffen Zender**



Dr. med. Jahrgang 1980. Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover. Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie. Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie.

**Michael Dölle**



Dr. med. Jahrgang 1989. Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover. Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie.

**Christoph Terkamp**



Dr. med. Jahrgang 1969. Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover. Oberarzt in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie. Facharzt für Innere Medizin, Gastroenterologie, Endokrinologie und Diabetologie.

**Holger Leitolf**



Dr. med. Jahrgang 1969. Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und der Medizinischen Hochschule Hannover. Oberarzt in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie. Facharzt für Innere Medizin, Gastroenterologie, Endokrinologie und Diabetologie.

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. Christoph Terkamp  
 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und  
 Endokrinologie  
 Medizinische Hochschule Hannover (MHH)  
 Carl-Neuberg-Straße 1  
 30625 Hannover  
 E-Mail: terkamp.christoph@mh-hannover.de

**Literatur**

- 1 Akamizu T et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 2012; 22: 661
- 2 Angell TE et al. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 451
- 3 Brooks MH, Waldstein SS. Free thyroxine concentrations in thyroid storm. *Ann Intern Med* 1980; 93: 694 – 697
- 4 Bilezikian JP et al. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on the beta-adrenergic responsiveness of the turkey erythrocyte. *J Clin Invest* 1979; 63: 184 – 192
- 5 Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner's and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 679 – 684
- 6 Tunbridge WM et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481 – 493
- 7 Golden SH et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1853 – 1878
- 8 Lederbogen S, Reinwein D. Epidemiologische Daten zur thyreotoxischen Krise, eine retrospektive Untersuchung. *Akt Endokr Stoffw* 1992; 13: 82 – 86
- 9 Swee duS et al. Clinical characteristics and outcome of thyroid storm: a case series and review of neuropsychiatric derangements in thyrotoxicosis. *Endocr Pract* 2015; 21: 182
- 10 Hehrmann R. Die thyreotoxische Krise: Fallstricke in der Diagnostik – Intensivtherapie. *Fortschr Med* 1996; 114: 26 – 31
- 11 Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012; 379: 1155 – 1166
- 12 Sarlis NJ et al. Thyroid emergencies. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 129
- 13 Karger S, Führer D. Thyreotoxische Krise – ein Update. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 479 – 484
- 14 Nayak B et al. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 663
- 15 Gassanov N et al. Amiodaron-induzierte Schilddrüsenfunktionsstörungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 807 – 811
- 16 Burch HB et al. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 263
- 17 Gärtner R. Thyreotoxische Krise. In: Gärtner R, Hrsg. *Schilddrüsenerkrankungen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2004: 216 – 220
- 18 Watanabe N, Narimatsu H et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E49
- 19 FDA Drug Safety Communication. New Boxed Warning on severe liver injury with propylthiouracil. 2010. Im Internet: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm209023.htm> [Stand: 22.04.2010]
- 20 Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis* 2013; 28: 145 – 284
- 21 Tsatsoulis A, Johnson EO et al. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 231
- 22 Dralle H et al. Chirurgie der jodinduzierten Hyperthyreose. In: Reiners C. *Schilddrüse* 1997. Berlin: Walter De Gruyter; 1998: 310 – 318
- 23 Scholz GH et al. Is there a place for thyroidectomy in older patients with thyrotoxic storm and cardiorespiratory failure? *Thyroid* 2003; 13: 933 – 940
- 24 Herrman J. Neuere Aspekte in der Therapie der thyreotoxischen Krise. *Dtsch Med Wochenschr* 1978; 103: 166 – 174

# CME-Fragen

## CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Welches Symptom ist *nicht* klassischerweise ein Symptom der thyreotoxischen Krise?

- A Tachykardie
- B Ikterus
- C Fieber
- D Agitation
- E Obstipation

2

Welche Erkrankung ist ein häufiger Auslöser einer thyreotoxischen Krise?

- A metastasierte follikuläre Schilddrüsenkarzinome
- B akute infektiöse Thyreoiditis
- C Strahlenthyreoiditis
- D Morbus Basedow
- E Infarzierung autonomer Adenome

3

Welche Aussage zur thyreotoxischen Krise ist *falsch*?

- A Die thyreotoxische Krise ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Letalität.
- B Die Diagnose einer thyreotoxischen Krise kann primär anhand klinischer Kriterien gestellt werden.
- C Der Schweregrad der thyreotoxischen Krise korreliert eng mit der Höhe der peripheren Schilddrüsenhormone.
- D Bei vielen Patienten lassen sich im Anamnesegespräch vorbekannte Schilddrüsenerkrankungen eruieren.
- E Eine Jodkontamination ist bei etwa 30–40% der thyreotoxischen Krisen nachzuweisen.

4

Ab welcher Punktzahl des Burch-Wartofsky-Index' ist eine thyreotoxische Krise sehr wahrscheinlich?

- A ab 15 Punkten
- B ab 20 Punkten
- C ab 25 Punkten
- D ab 40 Punkten
- E ab 45 Punkten

5

Wobei handelt es sich *nicht* um eine spezifische Maßnahme der Behandlung der thyreotoxischen Krise?

- A Synthese der Schilddrüsenhormone stoppen
- B Freisetzung der Hormone stoppen
- C periphere Effekte der Schilddrüsenhormone stoppen
- D Fieber senken
- E NSAR-Gabe bei Morbus Basedow

## CME-Fragen

Intensivmedizinische Behandlung der thyreotoxischen Krise

6

Was zählt *nicht* zu den wichtigen Regeln bei der Behandlung der thyreotoxischen Krise?

- A an die Möglichkeit einer Thyreotoxikose denken
- B frühzeitig therapieren, nicht erst auf Laborergebnisse warten
- C rein medikamentöse Therapie ohne Notwendigkeit einer chirurgischen Resektion
- D polypragmatischer Ansatz
- E interdisziplinäre Therapie

7

Wie hoch ist die Letalität der thyreotoxischen Krise heute?

- A 0–3%
- B 4–7%
- C 10–30%
- D 40–70%
- E 80–100%

8

Welche Aussage zur Therapie der thyreotoxischen Krise ist *richtig*?

- A Thiamazol sollte man nicht in einer Dosierung über 20mg/d einsetzen.
- B Aufgrund der höheren Rate einer toxischen Leberschädigung sollte man Propylthiouracil nicht als Medikament der ersten Wahl einsetzen.
- C Propranolol hemmt nicht die periphere Konversion von T4 zu T3.
- D Die Plasmapherese ist ein etabliertes Therapieverfahren, das standardmäßig eingesetzt wird.
- E Patienten mit thyreotoxischer Krise sollte man niedrigkalorisch ernähren.

9

Welche Aussage zur medikamentösen Therapie der thyreotoxischen Krise ist *falsch*?

- A Sowohl Thiamazol als auch Carbimazol und Propylthiouracil hemmen die Schilddrüsenperoxidase und vermindern somit die Synthese der Schilddrüsenhormone.
- B Bei hoher Jodbelastung ist die Wirkung der Thionamide reduziert und daher eine meist höhere Dosis notwendig.
- C Colestyramin ist eine Therapieoption, insbesondere bei Kontraindikationen zur Thionamidgabe.
- D Die Betablockade ist ein wichtiger Grundbaustein der Therapie.
- E Thionamide haben keinen Einfluss auf das Knochenmark oder die Transaminasen.

10

Welches ist *kein* zugelassenes Medikament zur Behandlung der thyreotoxischen Krise?

- A Lithiumsalze
- B Carbimazol
- C Thiamazol
- D Natriumperchlorat
- E Propylthiouracil