

Hormon

Hashimoto – eine Erkrankung des Immunsystems

Neue Studie zeigt erstmalig den direkten Vergleich einer Mikronährstoffkombination auf den gesamten Schilddrüsenstoffwechsel bei chronischer Autoimmunthyreoiditis gegenüber Natriumselenit

Einleitung

Bei der Hashimoto-Thyreoiditis, auch bekannt als chronisch lymphozytäre oder Autoimmunthyreoiditis (AIT), zeigt sich eine überschießende Aktivierung des Immunsystems, wo sowohl zelluläre als auch humorale Abwehrmechanismen beteiligt sind. Es spielen vor allem T-Helferzellen (CD4+) und ihre Differenzierungen in Th1, Th2, Th17 und regulatorische T-Zellen (Treg) eine bedeutende Rolle. Dabei kommt es zu einer massiven Aktivierung von B-Zellen und Plasmazellen, die Antikörper gegen die Schilddrüsenzellen bilden. Die Antikörper richten sich meist gegen das Enzym Thyreoperoxidase (TPO-AK oder ATPO) und gegen Thyroglobulin (Tg-AK oder ATg). Zusätzlich verstärken die aktivierten Lymphozyten, Makrophagen und Zytokine wie Interferon oder TNF- α den Autoimmunprozess. Ebenfalls wird eine erhöhte Aktivität der natürlichen Killerzellen und/oder zytotoxischen T-Zellen beschrieben, welche die mit Antikörper besetzten Thyreozyten zerstören können. Meist liegt eine prädominante Th1 Immunitätslage vor. Diese zeichnet sich durch eine verstärkte Sekretion von präinflammatorischen Zytokinen IL2 und INF γ aus. Auch eine verminderte Anzahl an T-Suppressorzellen kann zu vermehrten Angriffen des Immunsystems führen. Ferner können reaktive Sauerstoffradikale ebenfalls zu dem chronischen Entzündungsprozess beitragen [1–3]. Durch die über Jahre verlaufende schmerzlose Entzündung der Schilddrüse kommt es zur Zerstörung des Schilddrüsengewebes, die schließlich zu einer Hypothyreose mit verrin-

gerter Produktion und Freisetzung der Schilddrüsenhormone T4 (Thyroxin) und T3 (Trijodthyronin) führt. Hier können Müdigkeit, Konzentrationschwäche oder Gewichtsprobleme auftreten. Die Ursachen einer Hashimoto-Thyreoiditis sind bisher nicht zweifelsfrei geklärt. Als auslösende Faktoren gelten Glutenintoleranz, Hormonschwankungen, chronische Infektionen sowie immungenetische Veranlagung (HLA-System), aber auch Mikronährstoffmängel, allen voran Selen, Vitamin D3 und B12, Eisen, Zink sowie Coenzym Q10 [4–9]. Nicht zu vergessen sind Stress und andere psychische Belastungen.

Mikronährstoffe und Hashimoto

Selen spielt eine essentielle Rolle für antioxidative Enzymsysteme zum Schutz der Schilddrüse vor Entzündungen. Es wird aber auch zur Aktivierung der Schilddrüsenhormone in den Zellen benötigt. Ein optimaler Selenstatus wird mit einem verringerten Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen assoziiert [9]. Es gibt Hinweise aus Studien, dass eine Selensupplementierung die Titer der TPO-Antikörper und eine Hypothyreose reduzieren kann [10–14].

Vitamin D3 verstärkt die angeborene Immunantwort, hemmt aber auch gleichzeitig das adaptive Immunsystem und wirkt antientzündlich. Hashimoto-Thyreoiditis tritt häufig mit einem Vitamin-D-Mangel auf [6, 15]. Andere Daten deuten darauf hin, dass 90% der Menschen mit Autoimmunerkrankungen an einer Funktionsstörung des Vitamin-D-Rezeptors leiden, sodass der Nährstoff nicht in ausreichender Menge

aufgenommen werden kann [3, 13]. Studien bestätigen, dass eine Vitamin-D3-Supplementierung zu einem signifikanten Rückgang der TPO-Antikörperspiegel führt [5, 7, 8, 13]. Zink wird für die Umwandlung von T4 zu T3 benötigt und erhöht die zelluläre Empfindlichkeit der Schilddrüsenhormone [3, 15, 16]. Eine mögliche Schilddrüsenunterfunktion kann aber auch zu einem Zinkmangel führen [15]. Die Aktivität des Hauptenzym Thyreoidale Peroxidase (TPO), welches die beiden Schilddrüsenhormone (T4 und T3) aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert, ist von einer ausreichenden Eisenversorgung abhängig. Eisenmangel kommt sehr häufig vor, da Hashimoto-Thyreoiditis oftmals mit einer Autoimmungastritis auftritt, welche die Eisen- und Vitamin-B12-Aufnahme beeinträchtigt [17]. Nicht zuletzt liegt bei einer Hashimoto-Thyreoiditis oxidativer Stress vor [3, 15]. Antioxidative Vitamine spielen hier eine große Rolle, um den Zellschutz zu erhöhen. Ashwagandha, auch Withania somnifera oder Schlafbeere genannt, zeigt positive Effekte auf das Immunsystem als auch auf den Schilddrüsenstoffwechsel [18–20].

Ziel der Studie

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine umfassende Mikronährstoffkombination, die auch Natriumselenit enthält, bei der Behandlung der chronischen Autoimmunthyreoiditis mehr von Nutzen sein könnte als das Spurenelement Selen allein.

Die Teilnehmer*innen erhielten über einen Zeitraum von sechs Monaten entweder 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ Natriumselenit oder eine umfas-

Bericht: Andrea Spaeth, Michael Lehner, Andreas Gruber

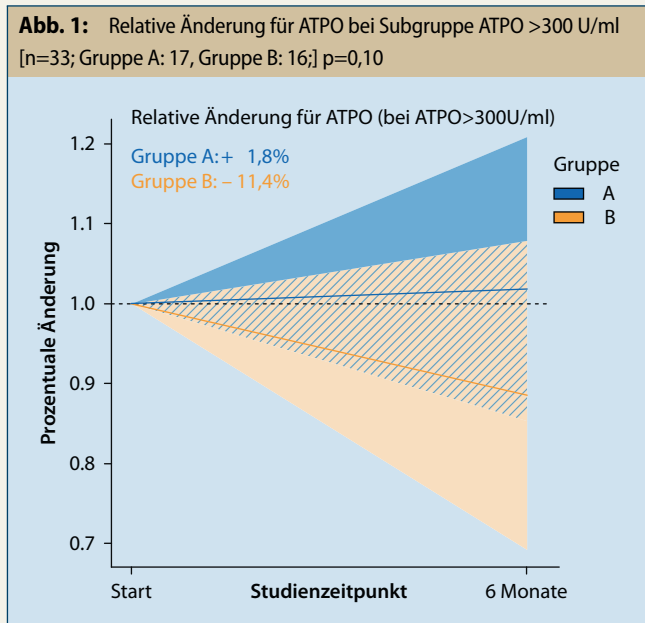
Mit freundlicher Unterstützung von Nordpharma GmbH

Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformationen siehe Seite ##

© Springer Medizin Wien

 Springer Medizin



sende Nährstoffkombination, bestehend aus 11 Mikronährstoffen, 2 sekundären Pflanzenstoffen sowie Ashwagandha und Buchweizen (HASHIDOR® in Österreich als NEM vertrieben).

Das primäre Ziel der Studie war, den Effekt der Supplementierung auf den Schilddrüsenstoffwechsel, insbesondere die TPO- und Tg-Antikörper-Konzentration sowie TSH, fT4 und fT3 zu untersuchen. Zusätzlich wurden die Nährstoffspiegel von Selen, Vitamin D3, Zink und Ferritin im Serum bestimmt sowie das Ultraschallbild der Schilddrüse berücksichtigt.

Das sekundäre Ziel war, die Auswirkung auf die allgemeine Lebensqualität im Hinblick auf Wohlbefinden, mentale Stimmung und körperliche Fitness mittels dem Gesundheitsfragebogen SF 36 zu prüfen.

Material und Methoden

Die monozentrisch, randomisiert, doppelgeblindete Vergleichsstudie wurde in der Ordination des Nuklearmediziners Dr. med. Michael Lehner, Oberfeldstraße 105, 4600 Wels, Österreich durchgeführt. An der Studie nahmen

insgesamt 100 Personen teil, die in zwei gleich große Gruppen (A und B) mit jeweils 50 Personen aufgeteilt wurden. Es wurden jene Personen mit neu diagnostizierter Hashimoto-Thyreoiditis in die Studie eingeschlossen, die positive TPO-Antikörperwerte (>5,61 U/ml) und/oder erhöhte Thyreoglobulin Antikörper (>4,11 U/ml) aufwiesen. Nicht eingeschlossen wurden Personen unter 18 Jahren, Schwangere und Allergiker.

Die NEM-Gruppe (Gruppe B) erhielt eine Mikronährstoffkombination bestehend aus zwei Kapseln pro Tag, die zusammen 100 µg Selen, 50 µg Vitamin D3, 1288 µg Vitamin A, 100 mg Vitamin C, 4 µg Vitamin B12, 75 mg Resveratrol, 250 mg Tyrosin, 200 mg Ashwagandha, 89,3 mg Vitamin E, 90 mg Coenzym Q10, 8 mg Eisen, 20 mg Zink, 75 mg OPC, 750 µg Kupfer und 45 mg Buchweizenkeimpulver enthielten (HASHIDOR®, in Österreich als Nahrungsergänzungsmittel von Nordpharma GmbH, Wels, Österreich vertrieben).

Die Vergleichsgruppe (Gruppe A) erhielt pro Tag zwei Kapseln

Natriumselenit mit je 100 µg Selen und Cellulose als Füllstoff. Die Kapseln waren in Bezug auf Größe identisch mit der experimentellen Nährstoffkombination und wurden von Nordpharma GmbH, Wels, Österreich hergestellt.

Ergebnisse

Insgesamt haben 91 von 100 randomisierten Personen die Studie vollständig abgeschlossen. Davon erhielten 47 Personen Selen (Gruppe A) und die anderen 44 Personen die Mikronährstoffkombination (Gruppe B). Das Durchschnittsalter lag in Gruppe A bei 40,7 Jahre und in Gruppe B bei 43,5 Jahre. Bei durchschnittlich 30% der Teilnehmer*innen war eine Schilddrüsenhormonbehandlung notwendig (Gruppe A: 29%, Gruppe B: 33%). Zwischen den Gruppen lag eine gleichmäßige Verteilung vor.

Schilddrüsenparameter. ATPO: Bei Teilnehmer*innen mit ATPO >300 U/ml (n=33) sank die TPO-Antikörperkonzentration der Gruppe B nach sechs Monaten Supplementierung deutlich um 11,4% (Abb. 1). In der Vergleichsgruppe A erhöhte sich hingegen die TPO-AK-Konzentration erstaunlicherweise um 1,8%. Eine zusätzliche SDHB führte zu keiner signifikanten Änderung des Effekts (p=0,42 in den Gruppen mit und ohne SDHB).

ATg: In beiden Gruppen verringerte sich die Konzentration der Tg-Antikörper um durchschnittlich 8,2%. (Gruppe A: -11,6%; Gruppe B: -4,6%; [p=0,17]). Die Einnahme eines Schilddrüsenhormons bewirkte keinen Unterschied im Verlauf (p=0,19 zwischen den Gruppen mit und ohne SDHB).

Einfluss auf TSH, fT4 und fT3: TSH blieb ohne eine SDHB in beiden Gruppen nahezu unverändert. Unter Einnahme von Schilddrüsenhormonen wurde, wie zu erwarten, eine signifikan-

te Reduktion festgestellt (p<0,01 in den Gruppen mit und ohne SDHB). Die Konzentration des Schilddrüsenhormons fT4 verringerte sich in Gruppe A ohne eine SDHB um 3%. In Gruppe B blieb fT4 konstant, was im Vergleich trotzdem einen signifikant höheren Wert bedeutet (p=0,03). Bei fT3 beschränkten sich die mittleren relativen Änderungen auf weniger als 5%. Ob die zusätzliche Supplementierung hierbei einen Einfluss nimmt, konnte nicht klar nachgewiesen werden.

Nährstoffe. Selen: Die Serum-Selen-Spiegel waren zu Studienbeginn in beiden Gruppen annähernd gleich hoch. In Gruppe A konnte ein signifikanter Anstieg der Serum-Selenwerte um 26,6% erzielt werden. In Gruppe B stiegen die Serum-Selenwerte um 6,4%. Der direkte Vergleich beider Gruppen zeigt eine hohe Signifikanz der Effektivität (p<0,01).

Vitamin D3: In der Gruppe A waren 35 Personen unzureichend mit Vitamin D3 versorgt (<30 ng/ml 25-OH-Vitamin D), wovon 16 Personen einen starken Mangel (<20 ng/ml) aufwiesen. In der Gruppe B wurde bei 22 Personen eine Unterversorgung mit Vitamin D3 festgestellt, bei 13 davon lag der 25-OH-Vitamin-D-Wert unter 20 ng/ml (Abb. 2).

In der Gruppe B stiegen die Vitamin-D3-Spiegel deutlich um 40,6%. In der Gruppe A wurde nur eine minimale Veränderung des Vitamin-D3-Status von 3,7% festgestellt. Die Verbesserung des Vitamin-D3-Ausgangswertes in der Gruppe B unterscheidet sich hoch signifikant von der Gruppe A (p<0,01).

Zink: Die Zinkspiegel lagen zu Studienstart in beiden Gruppen im Normbereich von 9,5–19 µmol/l. In Gruppe B stieg der im Serum bestimmte Zink-Wert um 8,2%. In Gruppe A verringerte sich hingegen die Zinkkonzentration um

1,1%. Der Vergleich beider Gruppen zeigt eine hohe Signifikanz ($p=0,002$).

Ferritin: Zu Studienbeginn lag der Ferritin-Wert in der Gruppe A bei 10 Personen unterhalb der unteren Normgrenze (20 ng/ml) und bei weiteren 8 Personen unterhalb von 40 ng/ml. In der Gruppe B war die Ferritin-Konzentration bei 10 Personen <20 ng/ml und bei 3 Personen <40 ng/ml. Ein gleichzeitig auftretender schwerer Mangel von Vitamin D3 und Eisen konnte in der Gruppe A bei fünf Personen und in der Gruppe B bei zwei Personen festgestellt werden. Die Ferritin-Werte zeigten leider in beiden Gruppen während der Studiendauer keinen konsistenten Verlauf.

Echogenität der Schilddrüse.

In beiden Gruppen konnte keine Beziehung zwischen Schilddrüsenvolumen und der Supplementierung nachgewiesen werden.

Gesundheitsfragebogen SF36. Das subjektive Befinden im Hinblick auf Allgemeinbefinden, Energieleistung, körperliche Fitness und Stimmungslage verbesserte sich in Gruppe A und B gleichermaßen, wobei zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte.

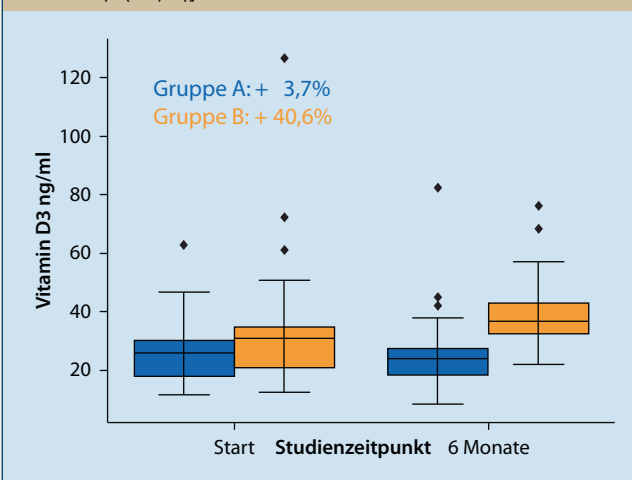
Diskussion

Wir kommen zu dem Schluss, dass die verbesserte Mikronährstoffversorgung einen entscheidenden Einfluss auf die Autoimmunreaktion hat, insbesondere bei TPO-Antikörperwerten >300 U/ml. Hier sanken die Antikörperwerte um 11,6% in der Gruppe der Mikronährstoffkombination nach einer sechsmonatigen Supplementierung. Dieses Ergebnis könnte auf die Immunmodulatoren wie Vitamin D3, Selen, Zink aber auch Resveratrol zurückzuführen sein. Vitamin D spielt bei der

Aktivität diverser T-Zellen eine entscheidende Rolle, macht eine Immunantwort überhaupt erst möglich und sorgt dafür, dass das Immunsystem nicht außer Kontrolle gerät. Einerseits werden Vitamin-D-Rezeptoren bei der Aktivierung ruhender T-Zellen exprimiert und andererseits wird Vitamin D zur Bildung der natürlichen Killer-T-Zellen benötigt. Parallel dazu moduliert Vitamin D die Funktion der T-Helferzellen so, dass diese toleranter agieren. Dies spielt im akuten Entzündungsprozess eine wesentliche Rolle. Th1 und Th17 Zellen werden durch Vitamin D reduziert und die Bildung von Th2-Zellen und Treg-Zellen wird angeregt. Regulatorische T-Zellen überwachen und regulieren die Abwehrreaktion im Hintergrund. Diese Mechanismen sorgen dafür, dass überschießende Immunreaktionen verhindert werden. Vitamin D reduziert proinflammatorische Zytokine, vor allem IFN-gamma und Interleukin-2, und fördert antiinflammatorische Zytokine. Ein adäquater Vitamin-D-Spiegel sorgt also dafür, dass die Intensität der Immunantwort im Gleichgewicht bleibt [3, 21]. Bei Hashimoto-Thyreoiditis sollte der Vitamin-D-Status zwischen 40 ng/ml und 60 ng/ml liegen [3, 22]. Vitamin D und Vitamin A verschmelzen bei der antientzündlichen Wirkung [23]. Vitamin A trägt ebenfalls zur Balance von Th1, Th2, Th17 und regulatorischen T-Zellen bei [24]. Außerdem hemmt es nachweislich die Sekretion von schilddrüsenstimulierendem Hormon (TSH), indem das zugehörige Gen (TSH- β) herunter reguliert wird [15, 25]. Zink erhöht die Immunkompetenz von T-Helfer, TK- und NK-Zellen und wirkt regulierend auf die Schilddrüsen-Hypophysen-Achse [3].

Da auch Sauerstoffradikale an den komplexen Abläufen der Hormonsynthese beteiligt sind,

Abb. 2: Vitamin D3 im Serum (ng/ml) [Medianwerte Gruppe A: Start 25,7 (\pm 5,63); 6 Monate 23,85 (\pm 4,56); Gruppe B: Start 30,4 (\pm 7,28); 6 Monate 36,2 (\pm 5,53)]



geht man davon, dass auch die enthaltenen Antioxidantien möglicherweise zur Verringerung der Entzündungsaktivität beitragen. OPC recycelt Vitamin C, E und oxidiertes Glutathion. Des Weiteren reduziert Vitamin B12 freie Radikale und steigert den mitochondrialen Stoffwechsel [16]. Eine weitere Schlüsselfunktion im Energiestoffwechsel übernehmen Vitamin E, OPC, Coenzym Q10 und B-Vitamine. Selen verbessert die Funktion der Selenoproteine. Die Glutathionperoxidase und Thioredoxinreduktase schützen die Thyreozyten während der Schilddrüsenhormonproduktion vor der Eigenzerstörung. Dabei entstandene zellschädigende und entzündungsfördernde Sauerstoffradikale (ROS) werden von den beiden selenabhängigen Enzymen beseitigt. Die maximale Glutathionperoxidase-Aktivität liegt im Bereich von 85–114 μ g/l Selen. Dies entspricht einer empfohlenen täglichen Aufnahme von 90 μ g Selen [2]. Beim Studienstart lag die Selenkonzentration der Teilnehmer*innen im Bereich von 80 μ g/l, somit am unteren Limit der optimalen Glutathionaktivität. Eine Erhöhung der Selenkonzentra-

tion in den mittleren Normbereich wurde in beiden Gruppen erzielt. Ein Missverhältnis von T4 zu T3 konnte nicht festgestellt werden. Dies lässt darauf schließen, dass sich die Aktivität der Deiodinasen vermutlich erst bei schwerem Selenmangel verringert. Abseits der zellschützenden Eigenschaften reguliert Selen die Th1/Th2-Balance und hemmt proinflammatorische Prostaglandine [16]. Das Polyphenol Resveratrol wirkt modulierend auf T-Helfer und T-Suppressorzellen und verhindert die Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine [3]. Eisen wirkt einer Unterfunktion entgegen, erhöht das Sauerstoffangebot für die Schilddrüsenhormonsynthese und verbessert die Energieleistung des Körpers. In diesem Zusammenhang verbessert auch Kupfer die Eisenresorption sowie den Eisentransport im Körper [16]. Nicht zu vergessen Stress, der zu einer Reihe ungünstiger physiologischer Bedingungen führt. Dieser verringert die Ausschüttung von TSH, unterdrückt die Umwandlung von peripheren T3 und steigert die Bildung von rT3 [3]. Hier zeigt die Schlafbeere (*Withania somnifera*) ihre

adaptogenen Fähigkeiten, indem einige Effekte von chronischem Stress abgeschwächt werden. Man geht davon aus, dass die enthaltenen Withanolide dank ihrer Steroidstruktur wichtige physiologische Prozesse regulieren und Zellmembran-Rezeptorstellen besetzen können, unter anderem die Modulation der Cortisolfreisetzung. Zusätzlich fördert der Extrakt die Beseitigung freier Radikale, die zelluläre Schäden verursachen können [18].

Fazit für die Praxis

Eine optimale Versorgung mit Mikronährstoffen hat einen entscheidenden Einfluss auf die Autoimmunreaktion. Die Vielzahl an immunmodulierenden und antioxidativ wirkenden Mikronährstoffen kann zu einer Abnahme der Entzündungsaktivität führen und ist Selen klar überlegen. Antioxidative Vitamine schützen zusätzlich vor oxidativer Zellschädigung. All diese Faktoren spielen zur Vorbeugung von Schilddrüsenerkrankungen als auch zur

allgemeinen Gesunderhaltung eine wesentliche Rolle.

Literatur

- Bals-Pratsch M et al (2005) Autoimmunthyreopathie und Kinderwunschbehandlung - Überlegungen zu einem empirischen Behandlungskonzept. *J Repr Med Endocrinology* 2: 90–95
- Gasnier B (2002) Einfluss einer Selen substitution auf den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis (uni-muenchen.de). Stand: 17.11.2022. München, Dissertation
- Kharratian D (2015) Schilddrüsenunterfunktion und Hashimoto anders behandeln. Kirchzarten, VAK Verlags GmbH, 2015
- Heufelder AE. Immunthyreoiditis in der Praxis. <https://www.schilddruesengesellschaft.at/sites/osdg.at/files/upload/14%20Heufelder%20-%20Hashimoto%20Thyreoiditis.pdf> [Online] Stand: 17.11.2022
- Botelho IMB et al (2018) Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocrinol J* 65: 1029–1039
- Kim D (2017) The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci* 18: 1949
- Mazokopakis EE et al (2015) Is Vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med* 18: 222–227
- Ucan B et al (2016) Vitamin D Treatment in Patients with Hashimoto's Thyroiditis may decrease the development of Hypothyroidism. *Int J Vitam Nutr Res* 86: 9–17
- Wu Q et al (2015) Low Population Selenium Status is associated with increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 4037–4047
- Tinggi U (2018) Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev* 13:102–108
- Ventura M, Melo M, Carrilho F (2017) Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol* 2017: 1297658
- Gärtner R et al (2002) Selenium Supplementation in Patients with Autoimmune Thyroiditis Decreases Thyroid Peroxidase Antibodies Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 87(4): 1687–1691
- Hu S, Rayman MP (2017) Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid* 27(5): 597–610
- Winther KH et al (2014) The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15:115
- DCMS-News. Schilddrüse und Mikronährstoffe - Patienteninfo Dezember 2016. https://www.diagnostisches-centrum.de/images/PDF-DCMS-News/Patienten_News_Schilddrse_2016.pdf [Online] Stand 17.11.2022.
- Gröber U (2011) Mikronährstoffe. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Collins AB, Pawlak R (2016) Prevalence of vitamin B12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr* 25(2): 221–226
- Verma SK, Kumar A (2011) Therapeutic uses of Withania somnifera (Ashwagandha) with a note on withanolides and its pharmacological actions. *Asian J Pharm Clin Res* 4(1): 1–4
- Gannon JM, Forrest PE, Roy Chengappa KN (2014) Subtle changes in thyroid indices during a placebo-controlled study of an extract of Withania somnifera in persons with bipolar disorder. *J Ayurveda Integr Med* 5(4):241–245
- Panda S, Kar A (1998) Changes in thyroid hormone concentrations after administration of ashwagandha root extract to adult male mice. *J Pharm Pharmacology* 50(9): 1065–1068
- Pietschmann P, Peterlik M, Willheim M (2003) Bedeutung von Vitamin D im Immunsystem. *J Mineralstoffwechsel* 10(3): 13–15
- Gröber U, Kisters K (2015) Arzneimittel als Mikronährstoffräuber. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Gröber U, Holick MF (2020) Vitamin D: die Heilkraft des Sonnenvitamins. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Gröber U (2019) Vitamin A (Retinol). *Zst Orthomol Med* 17: 44–49
- Farhangi MA et al (2012) The effect of vitamin A supplementation on thyroid function in premenopausal women. *J Am Coll Nutr* 31(4): 268–274