

Schilddrüse und Nikotinkonsum

Dr. Mathias Beyer, Praxis für Endokrinologie Nürnberg

Einleitung

Ca. 17 Millionen Menschen in der Bundesrepublik Deutschland sind offiziellen Berichten zufolge nikotinsüchtig. In jedem Jahr sterben bundesweit 110.000 Menschen an Folgen des Rauchens, das sind täglich rund 300 Raucher (1,2). Das Einstiegsalter in den Nikotingenuß lag 2003 bei durchschnittlich 13,6 Jahren.

Dies sind Fakten eines erschreckenden Suchtszenarios, das in Deutschland von offiziellen Seiten mit verschiedenen Programmen zur Prävention und Aufklärung bereits bei den Jugendlichen beantwortet wird. Unter anderem die drastischen Anstiege bei der Tabaksteuer haben diese Zahlen möglicherweise in aktueller Zeit zum Besseren gewendet. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass das Rauchen bei den Jugendlichen zunehmend als „uncool“ angesehen wird, was beispielsweise von der EU-weiten Kampagne „Help“ ebenfalls als Ziel verfolgt wird (3).

Trotz der Einnahmen durch die Tabaksteuer sind die volkswirtschaftlichen Kosten des Rauchens immens: Etwa ein Drittel der durch das Rauchen verlorenen Lebensjahre entfallen auf Erwerbstätigkeitsjahre.

Neben den umfassend bekannten Gefäßschädigungen und dem erhöhten Krebsrisiko durch die Nikotinaufnahme, gibt es bei Rauchern viele „im Stillen“ leidende Organe zum Beispiel im Bereich der Endokrinologie. Eines davon, die Schilddrüse, soll im folgenden betrachtet werden.

Zur Physiologie des Schilddrüsenstoffwechsels:

Zur Herstellung der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und L-Thyroxin (T4) benötigt die Schilddrüse Jodid, welches nach der Resorption im Magen-Darm-Trakt durch einen speziellen Transportmechanismus, den Na^+ -Jodid-Symporter, in die Schilddrüsenzelle gebracht wird (4). Der Symporter-Mechanismus kann durch andere einwertige Anionen mit ähnlicher Größe wie das Jodid konzentrationsabhängig gehemmt werden. Diese Bedingung erfüllen zum Beispiel das Cyanid (CN^-) und das Thiocyanat (SCN^-). Insbesondere das Cyanid wird mit dem Rauchen verstärkt aufgenommen und war in den letzten Jahrzehnten Gegenstand verschiedener Studien zur Beeinflussung von Schilddrüsengröße und -funktion durch Nikotinkonsum.

Obwohl sich die Jodversorgung im letzten Jahrzehnt deutlich gebessert hat, zählt Deutschland nach WHO-Kriterien nach wie vor zum Jodmangelgebiet. Ein Maß für die Jodversorgung ist dabei die Jodidausscheidung im Spontanurin. Ein über Jahre bestehender Jodmangel führt zur Ausbildung von Wachstumsfaktoren innerhalb der Schilddrüse und damit zur Vergrößerung und ggf. Knotenbildung, unabhängig davon, ob der Jodmangel alimentär oder durch eine gehemmte Jodaufnahme durch Fremdstoffen ausgelöst ist.

Zur Physiologie des Nikotinkonsums:

Der inhalierte Rauch von Zigaretten enthält außer dem Nikotin noch Cyanid (s.oben), Teerbestandteile und Kohlenmonoxid.

Das Nikotin (benannt nach Jean Nicot) ist ein Alkaloid aus den Blättern der Tabakpflanze, wird beim Glimmen der Blätter freigesetzt und gebunden an winzige Teerpartikel im Rauch eingeatmet. Es wirkt als starkes Nervengift auf die nicotinergen Acetylcholinrezeptoren und ist beim Inhalieren nur deswegen nicht tödlich, weil es sich gut im ganzen Körper verteilt und schnell wieder oxidativ abgebaut wird (tödliche Dosis: 0,5 bis 1 mg pro kg Körpergewicht, 1 Zigarette enthält ca 10 – 12 mg Nikotin). Nikotin führt zu einer Thrombozytenaggregationshemmung und wahrscheinlich dadurch zu vermehrten Gefäßschäden bei Rauchern. Außerdem werden Einflüsse auf immunologische Vorgänge im Rahmen neuroendokriner Veränderungen vermutet: Nikotinkonsum führt initial zu einer vermehrten Ausschüttung von ACTH, Beta-Endorphin, Vasopressin, Prolaktin, LH usw. (5), ausserdem zu Veränderungen der in der Zelle ablaufenden Umwandlung des wenig aktiven Schilddrüsenhormons T4 zum aktiveren T3 (6).

Cyanide sind die Salze der Blausäure (Cyanwasserstoff) und enthalten als Anion das Cyanid-Ion (CN^-). Alle wasserlöslichen Cyanide sind hochgiftig durch die Blockade der Zellatmung bei Mensch und Tieren. Geringe Mengen von Cyaniden kann der menschliche Organismus durch die Rhodanid-Synthetase zu Thiocyanat abbauen, welches dann mit dem Urin ausgeschieden wird.

Teer ist Trägersubstanz von Nikotin und Geschmacksstoffen. Er kann vom körpereigenen Lymphsystem nicht abgebaut werden, hält sich über viele Jahre in der Lunge und ist dort in hohem Maße krebserregend.

Kohlenmonoxid (CO) verdrängt den Sauerstoff aus seiner Bindung am Hämoglobin und verschlechtert damit akut die O_2 -Versorgung insbesondere vorgeschädigter

Organe. Dabei scheint es dem LDL ein Eindringen in die Gefäßinnenwände zu erleichtern.

Welche Schilddrüsenprobleme könnten in Frage kommen ?

Aufgrund der physiologischen Bedingungen des Schilddrüsenstoffwechsels und den beim Rauchen vermehrt auftretenden schädigenden Noxen lassen sich schädliche Einflüsse des Rauchens auf die Schilddrüse zunächst theoretisch ableiten. Aus den oben ausgeführten Überlegungen sind folgende Ansatzpunkte für eine Organschädigung vorstellbar:

- Hemmung der Jodidaufnahme und damit Verstärkung des immer noch endemisch vorkommenden Jodmangels mit Entstehung von Wachstumsfaktoren (Vergrößerung und Knotenbildung)
- häufigeres Auftreten von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse durch Veränderung immunologischer Parameter bei Rauchern (Hashimotothyreoiditis, Morbus Basedow)
- akute Verminderung der Sauerstoffversorgung durch die Erhöhung des Kohlenmonoxid-Anteils im Blut
- chronische Schädigung der Schilddrüse durch langfristige Gefäßveränderungen (Mikro- und Makrogefäße) in Folge langfristigen Nikotinkonsums.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zu diesen Bereichen sind allerdings teilweise widersprüchlich:

Zu Größenwachstum und Knotenbildung der Schilddrüse:

Zöllner et al (7) konnten trotz eindeutig erhöhter Thiocyanat-Ausscheidung bei männlichen Rauchern keine veränderte Jodidausscheidung oder Schilddrüsengröße finden. Die rauchenden Frauen hingegen hatten etwas größere Schilddrüsen als ihre Geschlechtsgenossinnen. Die mittleren Schilddrüsengrößen im untersuchten Kollektiv überstiegen insgesamt jedoch nicht den allgemein anerkannten Normgrößenbereich von max. 18 ml als Volumen beider Schilddrüsenlappen.

Erdogan (8) suchte nach einem eher mathematischen Ansatz: eine bessere Korrelation zum Strumarisiko ergab sich bei Berechnung des Verhältnisses aus Jodidausscheidung und Thiocyanatkonzentrationen im Urin. Es ergeben sich Hinweise

darauf, dass sich in Jodmangelgebieten der strumigene Effekt des Thiocyanats stärker auswirkt als in besser jodversorgten Regionen.

2002 wiesen Knudsen et al (9, 10) ein deutlich höheres Risiko zur Entwicklung von Mehrfachknoten in Schilddrüsen bei Rauchern nach, dabei übrigens auch ein vermindertes Risiko zum Auftreten von subklinischen Hypothyreosen.

Zu Funktionsbeeinträchtigungen der Schilddrüse bei Rauchern:

1998 konnten Colzani et al (11) nachweisen, dass sogar hochdosierte Nikotin-Infusionen bei Ratten keinen Effekt auf irgendeinen der untersuchten Schilddrüsenparameter hatten: TSH, T3, T4, 5'-Dejodinase-Aktivität, Malatenzym wurden im Vergleich untersucht.

Beim Menschen gibt es dazu nur sehr wenige Untersuchungen mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. Es scheint eine Tendenz zur Entwicklung von niedrigeren TSH-Werten zu geben (12).

Zu Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse:

Belin et al (13) zeigten in der Studie NHANES III bei mehr als 15.000 Personen, dass bei der Rauchergruppe sogar etwas weniger dramatischere Zeichen der Autoimmunerkrankung der Schilddrüse vorkamen (Höhe der Autoantikörper und Erhöhungen des TSH-Wertes bei nachweisbarer Autoimmunität). Auch Goh et al (14) bestätigten diese Ergebnisse zumindest bezüglich der anti-TPO.

In Zwillingsstudien hingegen (15) rauchten die an einer Autoimmunthyreopathie erkrankten Zwillinge häufiger als die nicht erkrankten. Für die nicht autoimmun bedingten Erkrankungen der Schilddrüse ergaben sich keine Unterschiede.

Rauchen und Morbus Basedow:

Bereits in den 70er, 80er und 90er Jahren beobachtete man einen Zusammenhang zwischen Rauchgewohnheiten und dem Schweregrad der Augenbeteiligung beim Morbus Basedow (20). Auch wenn Goh et al (14) 2004 in einer kleinen prospektiven Studie keinen Einfluss des Rauchens auf die Entwicklung eines M. Basedow sahen, wird in den meisten Zentren nach entsprechenden Studien das Rauchen als eindeutiger Risikofaktor für die Entwicklung und / oder Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie angesehen (16).

Bösartige Schilddrüsenerkrankungen und Nikotinkonsum:

Crocetti et al (17) erkannten das Rauchen als wesentliche Ursache für die Zunahme von Schilddrüsenkarzinomen, die serbische Gruppe um Zivaljevic konnte hier keine Zusammenhänge erkennen (18). Mack aus Los Angeles, der 1998 noch eindeutig einen positiven Zusammenhang zwischen dem Rauchen und Schilddrüsenkarzinomen sah (19), belegte 2003 in einer an über 6000 Patienten durchgeführten Analyse, dass das Rauchen sogar ein niedrigeres Risiko für die Diagnose einer bösartigen Schilddrüsenerkrankung bescherte (20).

Stillzeit und Rauchen:

Laurberg et al konnten 2004 eine erhebliche Verminderung des Jodgehalts in der Muttermilch von stillenden Raucherinnen messen (21). Der Jodgehalt in der Milch fiel nahezu proportional zum Anstieg der Cotininausscheidung ab. Sie folgerten daraus, dass stillende Mütter, die das Rauchen nicht einstellen, eine höhere Jodid-Substitutionsdosis erhalten sollten.

Zusammenfassung:

Die sehr unterschiedlichen Beobachtungen zu Entwicklung und Verlauf von Schilddrüsenerkrankungen im Zusammenhang mit Nikotinkonsum scheinen auf den ersten Blick mehr zu theoretischen Betrachtungen über verschiedene Funktionen der Schilddrüse als zu der Erkenntnis zu dienen, dass das Rauchen eine deutliche Beeinflussung des Risikos zur Entwicklung einer Schilddrüsenerkrankung darstellt. Insbesondere bezüglich des Risikos bösartiger Schilddrüsenerkrankungen gibt es ganz erheblich differierende Studienergebnisse.

Allerdings gilt dies nicht für die Entwicklung gutartiger Schilddrüsenerkrankungen in höhergradigen Jodmangelgebiete (Entwicklung von diffusen und knotigen Strumen) und Patienten mit einem Morbus Basedow. Bei Basedow-Patienten sollte der Nikotinverzicht frühzeitig in das Therapiekonzept mit einbezogen werden.

Ein anderes wichtiges Problem stellen rauchende Mütter in der Stillperiode dar. Um Beeinträchtigungen der Gehirnentwicklung der Säuglinge zu vermeiden, wurden erhöhte Jodidsubstitutionsdosen empfohlen. Zweifelsohne wäre die bessere Lösung auch hier der Nikotinverzicht bzw. eine Entwöhnung.

Es bleibt abzuwarten, ob in der nächsten Zeit wachsende Erkenntnisse über die Mechanismen des Nikotinkonsums und des Schilddrüsenstoffwechsels weitere Konsequenzen bezüglich der Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen ergeben.

Literatur:

- (1) Drogen- und Suchtbericht des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) 2003, (<http://www.bmgs.bund.de/download/broschueren/A601.pdf>)
- (2) Wirtschaftliche und gesundheitliche Aspekte des Tabakrauchens in Deutschland
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Beiträge der Konferenz vom 31. März und 1. April 2003 im Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Stand Januar 2004, (<http://www.bmgs.bund.de/download/broschueren/A606.pdf>)
- (3) Deutsches Ärzteblatt vom 31.05.2005: Artikel „EU/Kampagne für ein rauchfreies Europa“, Sparte Ausland
- (4) Köhrle, J.: Der Natrium-Jodid-Symporter NIS: Funktion, Regulation und klinische Relevanz. Z. f. Ärztliche Fortbildung Qual.Sicherung, Suppl.I,93: S. 17-22 (1999)
- (5) Fuxe K, Andersson K, Eneroth P, Harfstrand A, Agnati LF: Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke. Psychoneuroendocrinology 1989; 14(1-2), 19-41
- (6) Gondon A, Toyoda N, Nishikawa M, Yonemoto T, Sakaguchi N, Tokoro T, Inada M: Effect of nicotine on type 2 deiodinase activity in cultured rat glial cells. Endocr J 1999 Feb; 46(1): 107-112
- (7) Zöllner H, Below H, Franke G, Meng W, John U, Kramer A: Einfluss des Rauchens auf das Schilddrüsenvolumen und die renale Thiocyanat- und Jodidausscheidung bei Erwachsenen in Vorpommern; Ernährungs-Umschau 50 (2003) Heft 8, 304-308
- (8) Erdogan MF: Thiocyanate overload and thyroid disease. Biofactors 2003, 19 (3-4): 107-111
- (9) Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T: High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. J Endocrinol. 2002 Dec;175(3):571-576
- (10) Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jørgensen T: Association of Tobacco Smoking With Goiter in a Low-Iodine-Intake Area. Arch Intern Med. 2002;162:439-443
- (11) Colzani R, Fang SL, Alex S, Braverman LE: The effect of nicotine on thyroid function in rats; Metabolism Feb 1998, 47(2): 154-157
- (12) Schlienger JL, Grunenberger F, Vinzio S, Goichot B: Smoking and the thyroid. Ann Endocrinol (Paris). 2003 Oct; 64(4): 309-315
- (13) Belin R M, Astor B C, Powe N R, Ladenson P W: Smoke exposure & Prevalence of Serum Thyroid Antibodies (NHANES III). J Clin Endocrinology Metab. 2004, 89(12): 6077-6080
- (14) Goh SY, Ho SC, Seah LL, Fong KS, Khoo DH: Thyroid autoantibody profiles in ophthalmic dominant and thyroid dominant Graves' disease differ and suggest ophthalmopathy is a multiantigenic disease. Clin Endocrinol(Oxf) 2004 May; 60(5): 600-607

- (15) Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L: Cigarette Smoking and Risk of Clinically Overt Thyroid Disease. *Arch. Intern. Med.* 160 (2000) 661 – 666
- (16) Reiners C: Radioiodine therapy for Graves' disease: problems and new developments; *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich.* Mai2004;98 Suppl 5:55-62
- (17) Crocetti E, Capocaccia R, Casella C, Guzzinati S, Ferretti S, Rosso S, Sacchettini C, Spitale A, Stracci F, Tumino R: Population-based incidence and mortality cancer trends (1986-1997) from the network of Italian cancer registries. *Eur J Cancer Prev.* 2004 Aug;13(4):287-295
- (18) Zivaljevic V, Vlajinac H, Marinkovic J, Marinkovic J, Paunovic I, Diklic A, Dzdic R: Cigarette smoking as a risk factor for cancer of the thyroid in woman. *Tumori* 2004 May-Juni; 90(3): 273-275
- (19) Mack W, Preston-Martin S: Epidemiology of thyroid cancer. In *Thyroid Cancer* . J.A. Fagin, editor. Kluwer Academic Publishers, Boston. 155-186 (1998).
- (20) Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, Hallquist A, Jin F, Kolonel L, La Vecchia C, Levi F, Linos A, Lund E, McTiernan A, Mabuchi K, Negri E, Wingren G, Ron E: A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control.* 2003 Oct;14(8):773-785
- (21) Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Fuglsang E.: Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking; *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):181-187
- (20) Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993 Jan 27;269(4):518-519