

Diplomarbeit

**Der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf
die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen**

eingereicht von

Lukas Martin Gugel

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Physiologie

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Nandu Goswami, PhD.

Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr.rer.nat. Andreas Rössler

Graz, am 25. August 2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 25. August 2019

Lukas Gugel eh

Danksagungen

Zu allererst möchte ich mich bei meinen Betreuern Prof. Nandu Goswami und Prof. Andreas Rössler für ihre geduldige Unterstützung und ihre Wegweisungen, wenn ich mir nicht sicher war, wie es weiter gehen sollte, bedanken.

Weiters möchte ich meinen Eltern danken, ohne euch wäre ich heute nicht wo ich jetzt bin.
Danke

Und dann möchte ich dir danken, Denise, für deine Geduld während dem Entstehen dieser Arbeit, fürs Korrekturlesen, deine aufmunternden Worte und auch dafür, dass du mich motiviert hast weiter zu machen, wenn es nötig war. Danke, dass du für mich da bist.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Herz-Kreislauf-Erkrankungen betreffen sehr viele Menschen, sie sind die führende Todesursache der Welt.

Die Wirkung von Schilddrüsenhormonen ist sehr breit und hat sowohl auf das Herz, als auch auf das Kreislaufsystem Einfluss. Ziel dieser Diplomarbeit ist den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu beleuchten. Von prognostischen Aspekten bis hin zu potenziell neuen Medikamenten.

Material und Methoden:

Für diese Literaturrecherche wurde PubMed, Google Scholar und Clinical Trials verwendet. Die Literatur wurde nach Schlagworten „thyroid hormon“ und „cardiovascular diseases“ durchsucht. Um die 5.991 Artikel weiter einzuschränken wurde nur nach Studien in Volltext gesucht, welche sich auf Menschen beziehen, in den letzten 10 Jahren publiziert worden sind und Clinical Trials sind.

Weitere Schlagwörter waren „atherosklerosis“, „intima media thickness“, „coronary heart disease“, „acute myocardial infarction“ und „nonthyroidal illness syndrom“ - jeweils in Kombination mit „thyroid hormon“.

Insgesamt 29 Studien werden ausgewählt und in vier Schwerpunkte „Neue Medikamente“, „Atherosklerose“, „Herzkrankungen“ und „Nonthyroidal Illness Syndrom“ unterteilt.

Ergebnisse und Diskussion:

Neue Medikamente, welche spezifisch nur den in der Leber lokalisierten Schilddrüsenhormonrezeptor- β (TR- β) aktivieren, könnten bald schon zur spezifischen Reduktion von Blutfetten eingesetzt werden. Im Vergleich zu Schilddrüsenhormonen können so ungewollte Effekte auf das Herz und den Knochenstoffwechsel umgangen werden. Phase-3-Studien an neuen fettsenkenden Medikamenten über den TR- β sind zurzeit in Planung.

Personen mit manifester und latenter Hypothyreose (sHT) weisen eine erhöhte Intima-Media-Thickness der A. Carotis (CIMT) auf, was ein verlässlicher Marker der Atherosklerose ist. Es gibt keine einheitliche Studienlage ob die Therapie mit Levothyroxin zu einem Rückgang von CIMT führt.

Aktuelle Studien zeigen, dass Personen mit Hypothyreose einen schlechteren Outcome bei Herzerkrankungen haben. Das Risiko einen akuten Myokardinfarkt (AMI) zu erleiden ist jedoch für sHT Erkrankte nicht erhöht. Eine generelle Therapieempfehlung mit Levothyroxin kann für sHT Patientinnen und Patienten nicht gegeben werden, jedoch könnten Subgruppen daran profitieren.

Schwere Erkrankungen des Herzens oder Operationen am Herzen können zu einem Nonthyroidal Illness Syndrom (NTIS) führen. In der Regel kommt es zu einer Besserung, wenn sich die Grundkrankheit bessert. Kinder scheinen im Vergleich zu Erwachsenen von einer postoperativen Therapie zu profitieren.

Weitere Forschungen und Studien sind nötig, um den Pathomechanismus und die Auswirkungen sowohl von sHT als auch von NTIS Erkrankungen zu verstehen und um Therapieempfehlungen geben zu können.

Abstract

Background:

Many people suffer from cardiovascular disease. It is the leading cause of death in the world. Thyroid hormone has many functions in the human body including the heart and vascular system. The goal of this Literature research is to evaluate the correlation between thyroid hormones and the cardiovascular system; from prognostic aspects to potential new medication.

Methodology:

For this Literature research PubMed, Google Scholar and Clinical Trials were used to find recent studies. Literature was searched for the keywords „thyroid hormone” and „cardiovascular diseases “. To reduce the results of 5991 Articles the following limitations were used: human, full text, published in the last 10 years and Clinical Trials. Further keywords to find more articles were „atherosclerosis “, „intima media thickness”, „coronary heart disease”, „acute myocardial infarction” and „nonthyroidal illness syndrome” in combination with „thyroid hormone “.

A total of 29 studies were chosen and grouped into four main topics: „new drugs“, „atherosclerosis“, „heart diseases“ and „nonthyroidal illness syndrome“.

Results and Discussion:

New medication specifically aimed at activating exclusively the Thyroidreceptor- β (TR- β) in the liver could be used to reduce blood fats in the near future. Other effects of the thyroid hormones, especially on the heart and on the bones, are not triggered. There are two phase-3-studies with new lipid reducing medication using the TR- β coming up.

Patients with overt and subclinical hypothyroidisms (sHT) have elevated intima-media-thickness of the A. carotid (CIMT) a well-known and reliable marker for atherosclerosis. There is no conclusive answer to the question if Levothyroxin leads to a regression of CIMT yet.

Recent studies show that patients with hypothyroidism and cardiac diseases have worse outcomes than patients without hypothyroidism but sHT do not lead to an elevated risk of having an acute myocardial infarct (AMI). There is no general advice for therapy of sHT patients but maybe there are subgroups that could benefit.

Severe heart diseases or operations on the heart can lead to Nonthyroidal Illness Syndrome (NTIS). Normally this illness is reversible. Children can benefit from a post operations therapy but there seems to be little to no benefit for grown-ups.

Additional research and studies will be needed to understand the pathomechanisms behind sHT and NTIS in addition to therapy recommendations.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Zusammenfassung	III
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis	VII
Glossar und Abkürzungen	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Schilddrüse	1
1.1.1 Anatomie	1
1.1.2 Histologie	2
1.2 Herz	3
1.2.1 Anatomie	3
1.2.2 Histologie	4
1.3 Physiologie des Herzens.....	5
1.3.1 Akute Änderungen des MAP.....	6
1.3.2 Chronische Änderungen des MAP	8
1.4 Schilddrüsenhormone	10
1.4.1 Regelkreislauf.....	10
1.4.2 Entstehung und Speicherung der Schilddrüsenhormone.....	11
1.4.3 Thyroxin (T ₄) und Trijodthyronin (T ₃).....	12
1.4.4 Wirkung der Schilddrüsenhormone.....	13
1.4.5 Calcitonin	15
1.5 Erkrankungen der Schilddrüse.....	15
1.5.1 Hyperthyreose.....	15
1.5.2 Hypothyreose.....	17
1.5.3 Nonthyroidal Illness Syndrom (NTIS)	18
1.5.4 Manifeste und latente Schilddrüsenerkrankungen.....	18
1.6 Sekundäre Störungen der Schilddrüsenhormone.....	18
1.7 Herz-Kreislauf-Erkrankungen	19
1.7.1 Rhythmusstörungen.....	19
1.7.2 Atherosklerose	20
1.7.3 Koronare Herzerkrankungen (KHK).....	22
1.7.4 Herzinsuffizienz.....	24
2 Material und Methoden	25
3 Ergebnisse und Diskussion.....	27
3.1 Neue therapeutische Ansätze zur Therapie von Dyslipidämie.....	28
3.1.1 Eprotirome.....	29
3.1.2 MB07811 (VK2809)	31
3.1.3 MGL3196	32
3.1.4 Schlussfolgerung	32
3.2 Kann durch Levothyroxin Therapie ein Rückgang von Atherosklerose erzielt werden?.....	33
3.2.1 Hypothyreose.....	34
3.2.2 Latente Hypothyreose.....	34
3.2.3 Schlussfolgerung	37
3.3 Schilddrüsenhormone und Herzerkrankungen	38
3.4 Nonthyroidal Illness Syndrom.....	41
3.5 Fazit und Ausblick.....	43
Literaturverzeichnis	44

Glossar und Abkürzungen

A.	Arterie
Aa.	Arterien
ADH	Antidiuretisches Hormon
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMI	akutem Myokardinfarkt
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ApoB	Apolipoprotein B
AST	Aspartat-Aminotransferase
BNP	Brain natriuretic peptide
bpm	Schläge pro Minute, auch „beats per minute“
bzw.	beziehungsweise
CIMT	Intima Media Thickness der A. Carotis
EF	ejection fraction
Fig.	Figure, Bild
Hf	Herzfrequenz
HRMS	Herzrhythmusstörungen
HT	Hypothyreose
ICU	Intensivpflegestation, auch Intensive Care Unit
lat.	lateinisch
LDL	Low Density Lipoprotein
LFP	Leberfunktionsparameter
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MAP	Mittlerer arterieller Druck
NAFLD	nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NCT	Identifikationsnummer für Studien auf ClinicalTrials.gov
NTIS	Nonthyroidal Illness Syndrom, auch Low-T ₃ -Syndrom
NT-ProBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NW	Nebenwirkung
Per.	Personen
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
sHT	Subclinical Hypothyreose, auch latente Hypothyreose

SIH	Somatostatin
SV	Schlagvolumen
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin, Tetrajodthyronin
TPR	Totaler peripherer Widerstand
TRH	Thyreoliberin, auch Thyreoidea Releasing Hormon
TR- α	Schilddrüsenhormonrezeptor- α , auch Thyroidrezeptor- α
TR- β	Schilddrüsenhormonrezeptor- β , auch Thyroidrezeptor- β
TSH	Thyreotropin, auch Thyreoidea Stimulierendes Hormon
V.	Vene
Vv.	Venen
vWF	von Willebrand Faktor
ZVD	zentralvenöser Druck

Abbildungsverzeichnis

Fig. 1: Die Anatomie der Schilddrüse inklusive der arteriellen und venösen Versorgung ...	2
Fig. 2: Die Anatomie des Herzens	3
Fig. 3: Der histologische Aufbau des Herzens	4
Fig. 4: Die Wirkungen von Angiotensin 2	7
Fig. 5: Regelkreislauf der Schilddrüsenhormone	10
Fig. 6: Die Synthese der Schilddrüsenhormone	11
Fig. 7: Die Wirkung der Hormone T ₃ und T ₄ in der Zelle.....	12
Fig. 8: Ein Überblick über die Funktion der Schilddrüsenhormone.....	14
Fig. 9: Die Wirkung von T ₃ auf das Herz-Kreislauf-System (8).....	15
Fig. 10: Diagnostik einer Hyperthyreose.....	16
Fig. 11: Diagnostik einer Hypothyreose.....	17
Fig. 12: Folgen auf das Gefäß durch Atherosklerose	20
Fig. 13: Einsetzung eines Stents in eine verengte Arterie	23
Fig. 14: Die weltweit 10 häufigsten Todesursachen laut WHO	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erklärung der Formel für die Errechnung des mittleren arteriellen Druckes	5
Tabelle 2: Einflüsse mit Wirkung auf das Gefäßsystem (6).....	8
Tabelle 3: Physiologische Wirkung von Cortisol bzw. der Stimulation von Glucocorticoid- und Mineralcorticoid-Rezeptor (GR bzw. MR)	9
Tabelle 4: Die wichtigsten Unterschiede zwischen T ₃ und T ₄ (7)	13
Tabelle 5: Referenzbereiche von Schilddrüsenhormonen und TSH im Serum (9).....	15
Tabelle 6: Einteilung von Schilddrüsenerkrankungen.....	19
Tabelle 7: Einteilung der Koronaren Herzerkrankungen	22
Tabelle 8: Übersicht über aktuelle Studien zum Thema neuen Schilddrüsenhormon Analoga.....	29
Tabelle 9: Übersicht über aktuelle Studien zum Thema CIMT bei Patientinnen und Patienten mit.....	33
Tabelle 10: Der Vergleich von CIMT vor und nach Therapie mit Levothyroxin im Vergleich zu gesunden Personen.....	35
Tabelle 11: Unterschiede in den Studien zum Thema CIMT bei Patientinnen und Patienten mit latenter Hypothyreose	36
Tabelle 12: Übersicht über aktuelle Studien zum Thema Schilddrüsenhormone beim Herzerkrankten	38
Tabelle 13: Übersicht über aktuelle Studien zum Thema NTIS.....	41

1 Einleitung

1.1 Schilddrüse

1.1.1 Anatomie

Die Schilddrüse besteht aus zwei Seitenlappen, welche in der Mitte durch den Isthmus verbunden sind. Jeder der beiden Lappen misst zirka 4 x 2,5 x 2 cm und gesamt wiegt die Schilddrüse 20 – 25 g. Die Seitenlappen liegen seitlich auf dem Cartilago thyroidea auf, der Isthmus befindet sich auf Höhe des 2. - 4. Cartilagine tracheales der Trachea. Fig. 1 Auf der Hinterseite der Lappen befinden sich die Glandulae parathyroideae. (1)

Versorgung

Die Schilddrüse wird durch vier Arterien versorgt: von den jeweils paarig angelegten Aa. thyroideae superiores sowie den Aa. thyroideae inferiores. Bei ca. 10% kommt weiters eine A. thyroidea ima vor. (2) Die A. thyroidea superior entspringt aus der A. carotis externa und versorgt hauptsächlich die cranialen und ventralen Anteile der Schilddrüse. Die Aa. thyroideae inferiores entspringen aus dem Truncus thyrocervicalis und versorgen die restliche Schilddrüse. (1)

Das venöse Blut sammelt sich im Plexus thyroideus impar, einem Venengeflecht vor der Schilddrüse. Dieser fließt über die Vv. thyroideae inferiores, die Vv. thyroideae superiores und die Vv. thyroideae mediae ab. Fig. 1

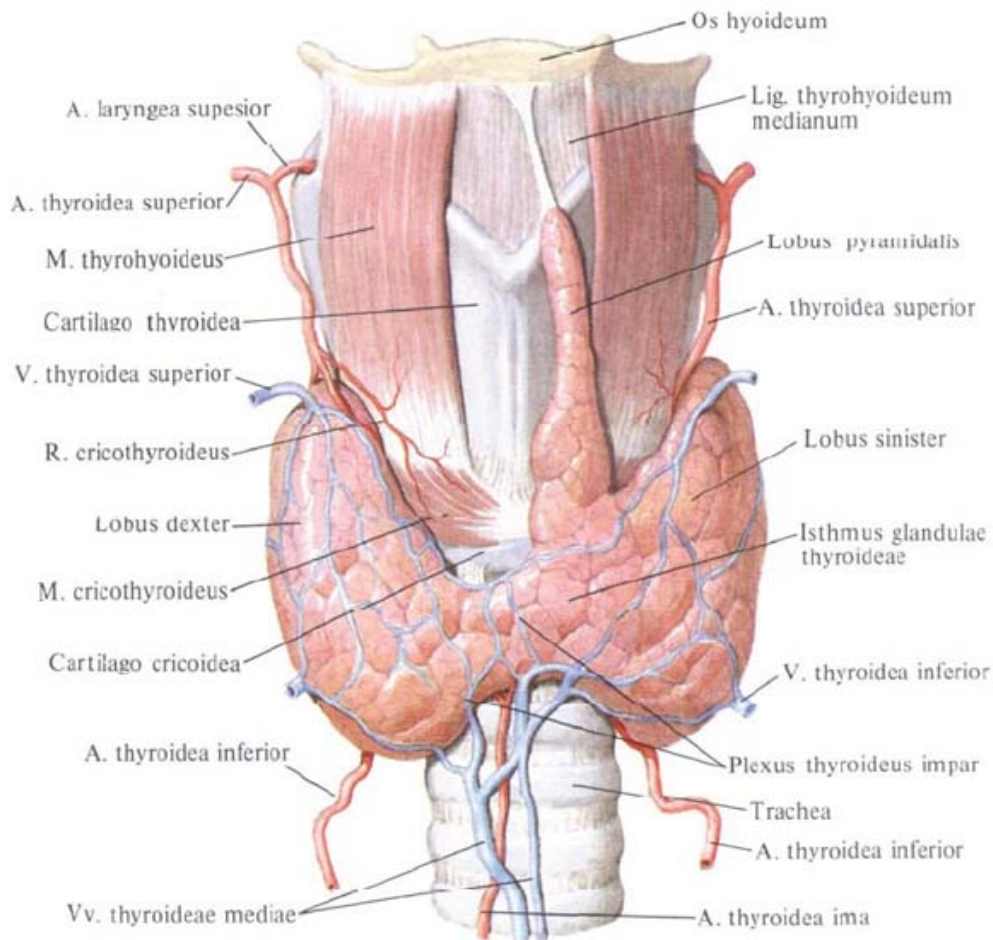


Fig. 1: Die Anatomie der Schilddrüse inklusive der arteriellen und venösen Versorgung
<http://de.shram.kiev.ua/img/health/anatomy/674.jpg> (07.04.2019)

1.1.2 Histologie

Histologisch lassen sich sogenannte Schilddrüsenfollikel beobachten. Diese sind spezifisch für die Schilddrüse und sind ca. 200 µm große sackförmige Gebilde. Die Wand wird vom Follikelepithel gebildet und ist sowohl für die Produktion als auch für die Sekretion von Schilddrüsenhormonen verantwortlich. Siehe dazu auch Kapitel 1.4.2 Entstehung und Speicherung der Schilddrüsenhormone. Ein dichtes Kapillarnetz umgibt die einzelnen Follikel.

(3)

1.2 Herz

1.2.1 Anatomie

Das Herz ist ein muskulöses Hohlorgan, welches aus vier Kammern besteht. Dabei handelt es sich um jeweils zwei Ventrikel und zwei Atrien.

Sauerstoffarmes Blut kommt aus dem Körperkreislauf über die Vv. cavae superior et inferior in das rechte Atrium. Getrennt durch die Trikuspidalklappe (lat. Valva tricuspidalis) schließt der rechte Ventrikel an den rechten Vorhof an. Die Pulmonalklappe (lat. Valva trunci pulmonalis) befindet sich im Übergang zu den Lungenarterien (lat. Truncus Pulmonalis). In der Lunge wird das Blut nun mit Sauerstoff angereichert und kommt über die Pulmonalvenen (lat. Vv. pulmonales) in den linken Ventrikel. Auch hier trennt eine Klappe die Kammer vom Vorhof, und zwar die sogenannte Mitralklappe (lat. Valva mitralis). Der linke Ventrikel pumpt nun das Blut in den Körperkreislauf. Der Rückfluss von Blut aus der Aorta wird über die Aortenklappe (lat. Valva aortae) verhindert. (2) Siehe Fig. 2.

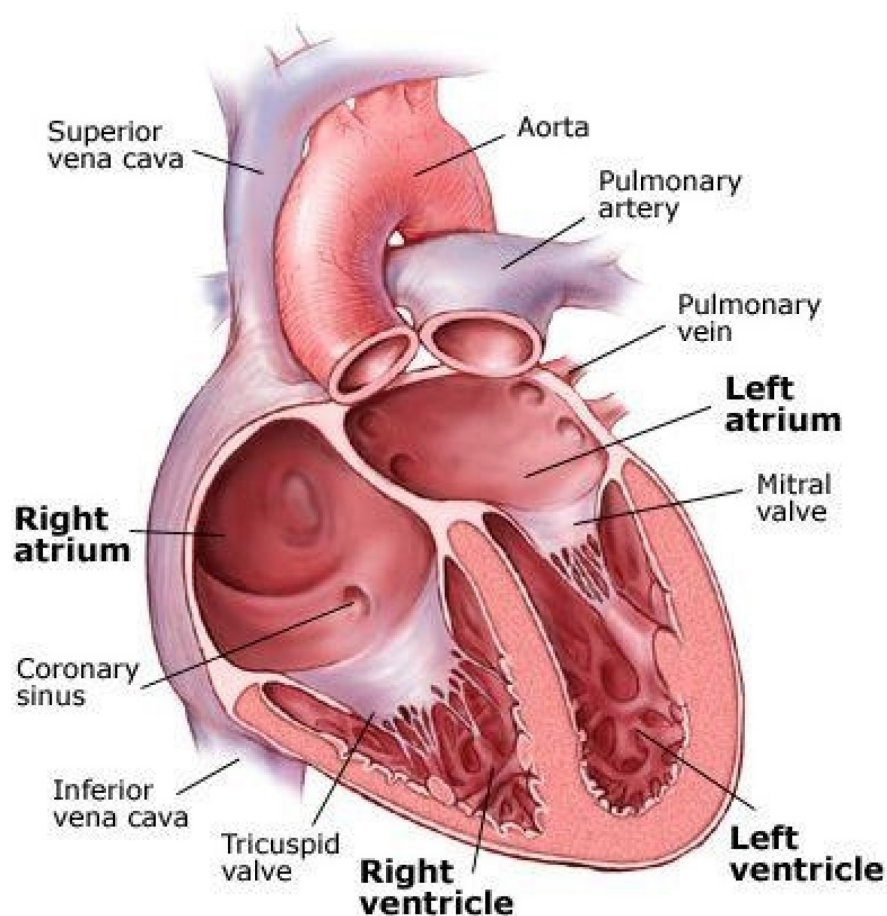


Fig. 2: Die Anatomie des Herzens

https://www.stin.nl/dynamisch/bibliotheek/cache/800_600_3_974_5_Vena_Cava_en_ICD.JPG
(01.03.2019)

1.2.2 Histologie

Grundsätzlich wird der Wandaufbau des Herzens in drei Schichten eingeteilt. Ganz innen befindet sich das Endokard, danach kommt das Myokard und außen ist es vom Epikard überzogen. Siehe Fig. 3.

Das Endokard setzt sich aus dem Endothel und Bindegewebe zusammen. Die gesamte Innenwand des Herzens ist mit Epithelzellen ausgekleidet.

Die Segel und Taschen der Herzklappen haben einen Kern aus straffem Bindegewebe, welcher beidseits von Endothel überzogen ist.

Das Myokard ist für die Herzkontraktion zuständig. Es ist die dickste Schicht und besteht aus Kardiomyozyten und Kapillaren. Bei diesen Muskelzellen ist besonders, dass sie mit Nachbarzellen über sogenannte Gap Junctions verbunden sind. Diese sind vor allem wichtig, um elektrische Signale des Reizleitungssystems von einer Zelle auf die nächste zu übertragen.

Das Epikard besteht aus Bindegewebe und Mesothel. Es überzieht das Herz von außen und beinhaltet Nerven, die großen Koronargefäße und Fettgewebe. (4)

Kurz erwähnt sei an dieser Stelle auch noch **das Herzskelett**, eine Platte aus straffem Bindegewebe, welches folgende Funktionen erfüllt: Einerseits trennt es die Atrien von den Ventrikeln und verhindert so eine ungewollte elektronische Überleitung der Erregung. Es ist beteiligt an der Formgebung und Stabilität des Herzens und es bildet die Faserringe (lat. Anulus fibrosus) der Herzklappen.

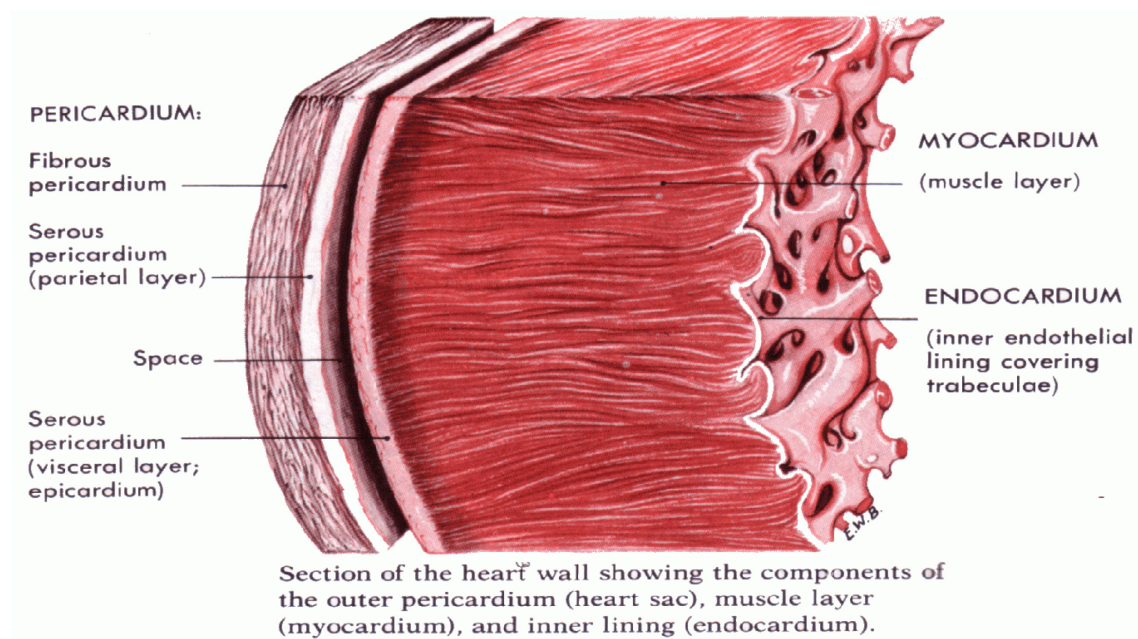


Fig. 3: Der histologische Aufbau des Herzens

<https://socratic.org/questions/how-many-walls-does-the-human-heart-have> (16.08.2019)

1.3 Physiologie des Herzens

Endokrine Funktion des Herzens

Bei Erhöhung des Blutvolumens kommt es durch einen Dehnungsreiz des (vor allem rechten) Atriums zur Freisetzung natriuretischer Peptide wie ANP, BNP und NT-ProBNP. Diese erhöhen die Wasserausscheidung in den Nieren, senken somit das Volumen und schlussendlich den Blutdruck. (2) Diese Hormone sind wichtige Marker bei der Diagnose der Herzinsuffizienz. (5)

Hämodynamische Funktion des Herzens

Die Hauptfunktion des Herzens ist der Transport des Blutes im Körper. Aus dem linken Herzen wird sauerstoffreiches Blut aus dem Lungenkreislauf aufgenommen und in den Körper gepumpt. Sauerstoffarmes Blut kommt aus dem Körperkreislauf zurück und wird von der rechten Herzhälfte in die Lunge gepumpt.

Da der Bedarf an Sauerstoff nicht immer gleich ist, passt sich das Herz an die Bedürfnisse des Körpers an, dabei spielt folgende Gleichung eine entscheidende Rolle:

$$\text{MAP} = (\text{Hf} \times \text{SV} \times \text{TPR}) + \text{ZVD}$$

mittlerer arterieller Druck

=

(Herzfrequenz x Schlagvolumen x totaler peripherer Widerstand)

+ zentralvenöser Druck

Tabelle 1: Erklärung der Formel für die Errechnung des mittleren arteriellen Druckes

Hf	Die Anzahl an Schlägen, welches das Herz pro Minute pumpt.
SV	Das Volumen, welches der linke Ventrikel mit einem Schlag pumpt.
TPR	Der Gesamtwiderstand setzt sich zusammen aus allen Gefäßen, hauptsächlich aber aus den terminalen Arterien und Arteriolen. Eine Kontraktion der Gefäße erhöht den Druck im System.
ZVD	Entspricht den venösen Blutdruck, welche in den Hohlvenen und dem rechten Atrium vorherrscht. Er hat nur wenig Einfluss auf den MAP.

Diese Parameter können durch Hormone und auch durch das Nervensystem beeinflusst werden. Die Wirkung tritt unterschiedlich schnell ein, je nachdem ob es sich um eine akute oder eine chronische Anpassung handelt.

1.3.1 Akute Änderungen des MAP

Nicht nur Hormone, sondern auch das Nervensystem wirken auf das Herz. Ein gesteigerter Sympathikotonus führt zu einer Steigerung aller drei oben genannten Stellgrößen. Nerven führen vom zentralen Nervensystem direkt ins Herz und wirken hier positiv chronotrop, bathmotrop, inotrop und dromotrop. Außerdem führt es in den Gefäßen zu einer Vasokonstriktion, welche in einem gesteigerten TPR resultiert. Weiters kommt es zu einer Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark. Der Parasympathikus wirkt als Gegenspieler.

Adrenalin

Adrenalin wirkt sehr schnell und führt ebenfalls zu einer Steigerung aller drei Stellgrößen. Über Alpha-1-Rezeptoren kommt es zu einer Vasokonstriktion in den Gefäßen. Der Vollständigkeit halber sei hier auch erwähnt, dass über Beta-2-Rezeptoren eine Vasodilatation in den Gefäßen der Skelettmuskulatur und den Herzkranzgefäßen stattfindet. Dieses macht auch Sinn, da diese Gewebe in einer Stresssituation viel Sauerstoff benötigen. In Summe steigt aber der TPR trotzdem an.

Im Herzen sitzen Beta-1-Rezeptoren welche, wie der Sympathikus, zu einer verstärkten Herzaktion führen.

Weiters sitzen in der Niere Beta-1-Rezeptoren, welche eine Ausschüttung von Renin und somit zu einer Aktivierung des RAAS Systems führen. Die beiden wichtigsten Hormone dieses Systems sind Angiotensin 2 und Aldosteron.

Angiotensin 2

Der stärkste Vasokonstriktor des Körpers führt so zu einer Zunahme des TPR. Ein wichtiges Enzym in der Entstehung von Angiotensin 2 ist das sogenannte Angiotensin-Converting-Enzym (= ACE) dessen Blockade unter anderen wichtig in der Therapie von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz ist. Neben der Vasokonstriktion hat Angiotensin 2 noch weitere Wirkungen, die in Fig. 4 zusammengefasst sind.

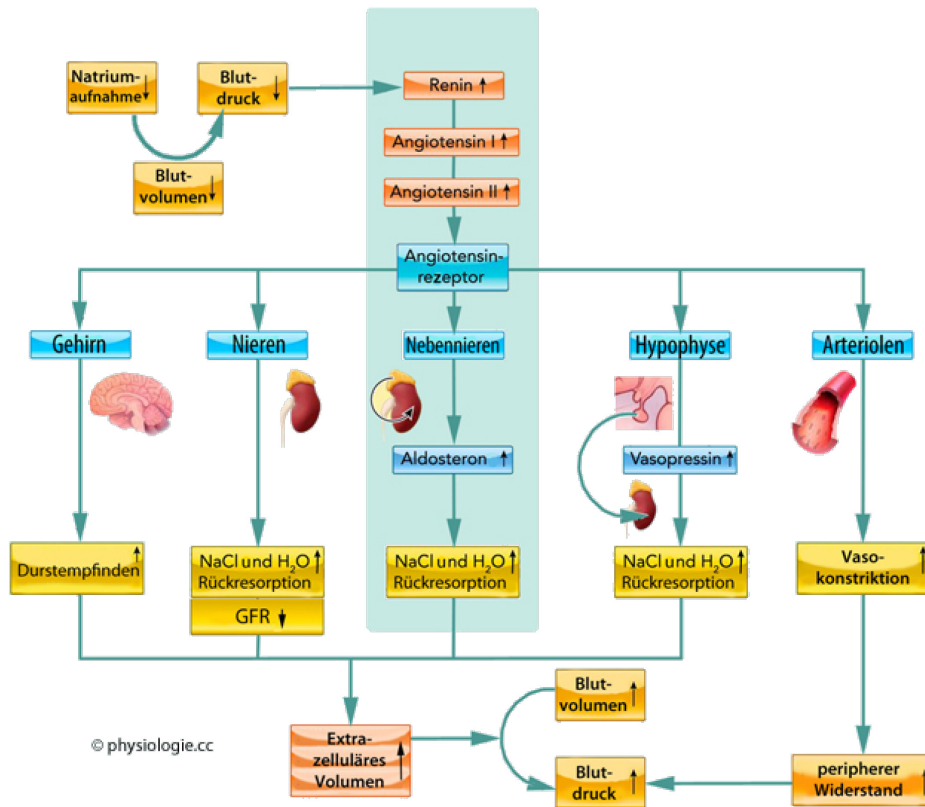


Fig. 4: Die Wirkungen von Angiotensin 2
<http://physiologie.cc/X.2.htm> (27.02.2019)

Aldosteron

Aldosteron fördert in der Niere die Rückresorption von Na⁺ und dadurch auch Wasser. Dieses führt zu einer Volumensteigerung im Kreislauf und somit zu einem Anstieg des TPR.

Antidiuretisches Hormon = ADH

ADH, welches auch Vasopressin genannt wird, wird von der Hypophyse ausgeschüttet und bewirkt ebenfalls eine Vasokonstriktion und somit einen Anstieg des TPR.

Natriuretische Peptide

Es gibt verschiedene Natriuretische Peptide, zu den beiden wichtigsten gehören Brain natriuretic peptide (BNP) und das Atriale Natriuretische Peptid (ANP) aus den Herzvorhöfen. Sie bewirken eine Blutdrucksenkung durch eine Vasodilatation, eine erhöhte Diurese und eine Herabsetzung der Blutdruck steigernden Hormone.

Weitere das Gefäßsystem beeinflussende Stoffe, die akut zu einer Vasokonstriktion oder -dilatation führen, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Einflüsse mit Wirkung auf das Gefäßsystem (6)

Vasokonstriktion	Vasodilatation
Eicosanoide: Prostaglandin F _{2α} und Thromboxane	Kallidin
Gesteigerter pO ₂	Histamin
Endothelin-1	Gesteigerte NO
	Prostaglandin E ₂ und I ₂
	Bradykinin

1.3.2 Chronische Änderungen des MAP

Chronische Einflüsse führen langfristig zu Veränderungen im Herz-Kreislauf-System. Oft werden diese gar nicht wahrgenommen, können aber auf die Zeit erheblichen Einfluss auf das gesamte System haben. Die wichtigsten sind hier kurz aufgeführt.

Angiotensin 2

Angiotensin 2 hat nicht nur eine akute Wirkung auf MAP, sondern auch über die Steigerung des Durstempfindens eine chronische Wirkung. Siehe dazu auch Fig. 4.

Cortisol

Das in der Nebennierenrinde produzierte Cortisol wirkt auf praktisch alle Organe und daher ist seine Wirkung sehr vielfältig. Die wichtigsten Aufgaben sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Hervorzuheben ist, dass Cortisol sowohl die Herzkraft steigert, als auch die Gefäßkonstriktion, da es eine Verstärkung der Katecholamineffekte bewirkt und zu einer vermehrten Adrenalinbildung führt. (6)

Tabelle 3: Physiologische Wirkung von Cortisol bzw. der Stimulation von Glucocorticoid- und Mineralcorticoid-Rezeptor (GR bzw. MR)

<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-44-2012/aufgaben-der-glucocorticoide>
(01.03.2019)

Organ	GR	MR
Intermediärstoffwechsel	Lipolyse ↑ Glucoseutilisation ↑ Fettspeicherung ↑	
Muskelgewebe	Protein-Katabolismus ↑ Lipolyse ↑ Insulinresistenz ↑	
Leber	Glykogensynthese ↑ Gluconeogenese ↑	
Lunge	surfactant factor ↑	
Knochengewebe	Collagen-Synthese ↓ Hemmung Osteoblasten Stimulation Osteoklasten	
Immunsystem	immunsuppressiv anti-entzündlich	
Magen-Darm	Magensäure ↑	
Endokrines System	Wachstumshormon ↓	
Nervensystem	Appetit ↑	Appetit auf Salz ↓
kardiovaskuläres System	Empfindlichkeit der Barorezeptoren ↑ Gefäßkontraktilität ↑	Blutdruck ↑
Niere	GFR ↑	Natrium-Retention ↑ Kalium-Ausscheidung ↑
Darm	Calcium-Resorption ↓	

Schilddrüsenhormone

Die Wirkung der Schilddrüsenhormone ist sehr vielfältig, so sind sie neben Entwicklung, Differenzierung und Wachstum auch für eine Stimulation von Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel zuständig. Im Herz-Kreislauf-System wirken Schilddrüsenhormone stimulierend auf Hf, SV und TPR.

1.4.2 Entstehung und Speicherung der Schilddrüsenhormone

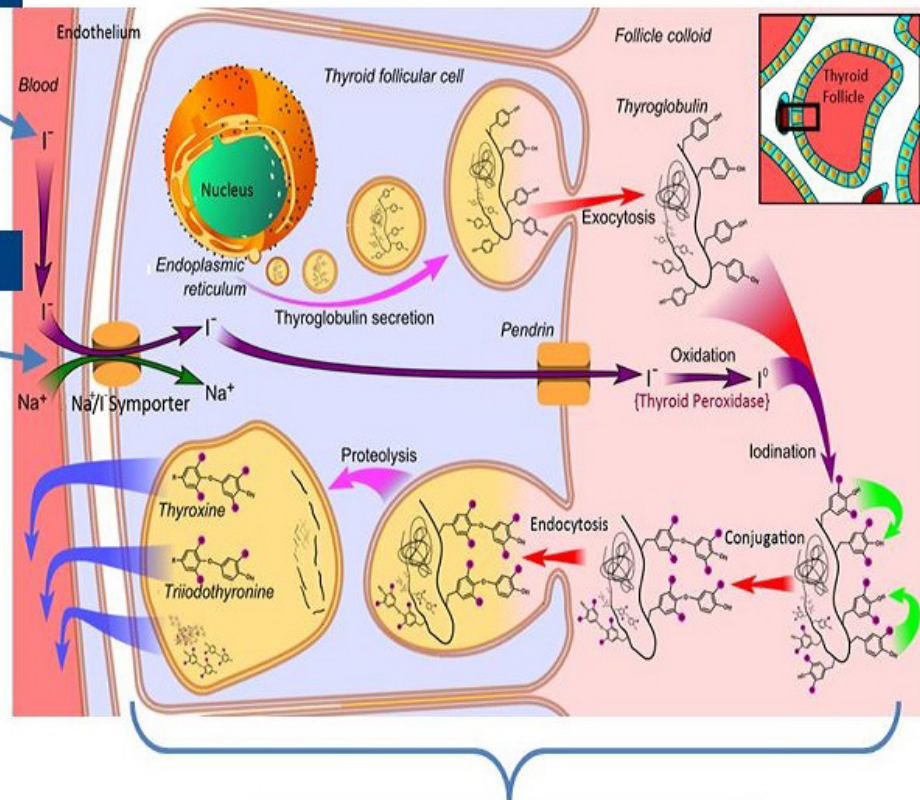
Die Produktion von T₃ und T₄ findet in den Follikeln der Schilddrüse statt. Dabei handelt es sich um endotheliale Bläschen, welche an der Außenseite in engem Kontakt mit Kapillaren stehen und an der Innenseite ein abgetrenntes Lumen besitzen. Thyreoglobulin wird in den Thyreozyten gebildet und in das Lumen abgegeben, wo die Hormonsynthese stattfindet. Dabei werden entweder ein oder zwei Iod-Ionen an den Tyrosyl-Rest des Thyreoglobulins gebunden. Zwei solcher Reste konjugieren und bilden, je nachdem ob sie drei oder vier Iod-Ionen besitzen, T₃ oder T₄. Gespeichert werden die Hormone in Vesikeln in dem Thyreozyten, nach wie vor an Thyreoglobulin gebunden, welches vor der Sekretion abgebaut wird.

(7) Fig. 6

Thyroid Hormone Synthesis

1. Provide Iodine

2. Iodine Uptake



3. Thyroid Hormone Production

Fig. 6: Die Synthese der Schilddrüsenhormone
<https://www.yourhormones.com/thyroid-support/> (03.03.2019)

1.4.3 Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃)

Nichtproteinogene Aminosäuren

Bei T₃ und T₄ handelt es sich um nichtproteinogene Aminosäuren. Sie sind fettlöslich und dadurch den Steroidhormonen ähnlich. Daher benötigen sie auch einen Transporter, um im hydrophilen Blut transportiert werden zu können. Sie können die Zellmembran der Zelle passiv durchdringen, es gibt aber auch aktive Transporter. Die Schilddrüsenhormone wirken auf Rezeptoren im Zellkern und bewirken die Transkription verschiedener Proteine. Siehe dafür auch Fig. 7.

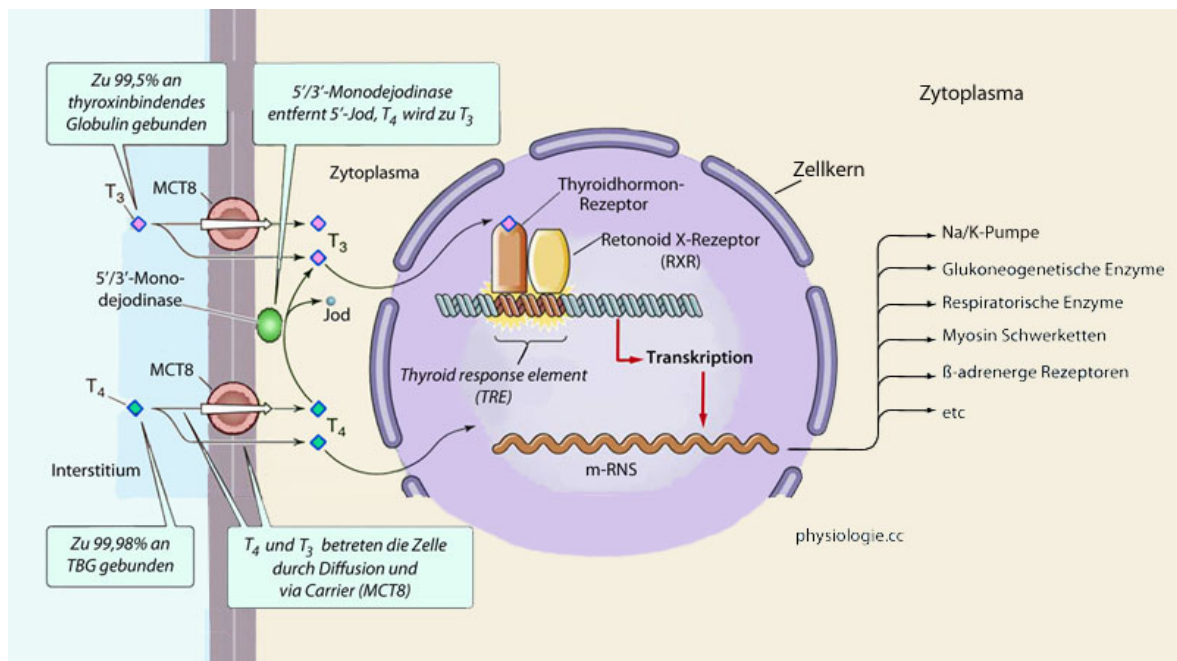


Fig. 7: Die Wirkung der Hormone T₃ und T₄ in der Zelle
<http://physiologie.cc/XII.6.htm#Mech> (02.03.2019)

T₃ ist die aktive Form der Schilddrüsenhormone. An seinem Grundgerüst sind im Vergleich zu T₄ nur drei statt vier Iod-Ionen gebunden. Dadurch kann es leichter in die Zelle eindringen und bindet stärker an seine Rezeptormoleküle. (7) Fast alle Zellen besitzen sogenannte Deiodasen, welche T₄ in T₃ umwandeln können. Es gibt von T₃ auch eine inaktive Form, rT₃ genannt.

T₄ dient primär als Speicherform und Prohormon im Körper. Es besitzt eine Halbwertszeit von bis zu zehn Tagen im Blut und kann bei Bedarf von Zellen durch ihre Deiodasen in T₃ umgewandelt werden. T₃ hat im Gegensatz dazu nur ca. eine Halbwertszeit von einem Tag. In Tabelle 4 sind die wichtigsten Unterschiede zwischen T₃ und T₄ aufgelistet.

Tabelle 4: Die wichtigsten Unterschiede zwischen T₃ und T₄ (7)

T₃	T₄
Trijodthyronin	Thyroxin, Tetrajodthyronin
aktive Form	wird peripher in T ₃ umgewandelt durch Deiodase
HWZ ca. 19 Stunden	HWZ 6-10 Tage
20% direkt aus der Schilddrüse 80% peripherer Umbau	

Schilddrüsenhormonrezeptoren

Es werden zwei Schilddrüsenhormonrezeptoren (TR) unterschieden. TR- β ist Leber spezifisch und für die Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf den Fettstoffwechsel verantwortlich. Im restlichen Körper, so auch im Herzen, erfüllen Schilddrüsenhormone ihre Wirkung über den TR- α .

1.4.4 Wirkung der Schilddrüsenhormone

Schilddrüsenhormone haben viele Aufgaben im menschlichen Körper. Sie sind wichtig für die Entwicklung und Differenzierung von Zellen, haben einen Einfluss auf das Wachstum und regen den Stoffwechsel an. Fig. 8 zeigt einen Überblick über die Funktionen der Schilddrüsenhormone auf den Stoffwechsel. Schilddrüsenhormone steigern den Energieumsatz durch gesteigerten intrazellulären ATP-Verbrauch.

Im Kohlenhydratstoffwechsel führen Schilddrüsenhormone vor allem in der Leber zu einem Abbau von Glykogen und einer Steigerung der Glucosesynthese. Wichtig zu erwähnen ist, dass Schilddrüsenhormone lipolytisch auf den Fettstoffwechsel wirken. Sie senken die Cholesterinkonzentration, vor allem die LDL-Konzentration im Blut, welche wichtige Risikofaktoren für die Entstehung von Atherosklerose sind.

Während physiologische Schilddrüsenhormonkonzentrationen auf den Proteinstoffwechsel eine anabole Wirkung haben, bewirken erhöhte Konzentrationen einen Proteinabbau. (8)

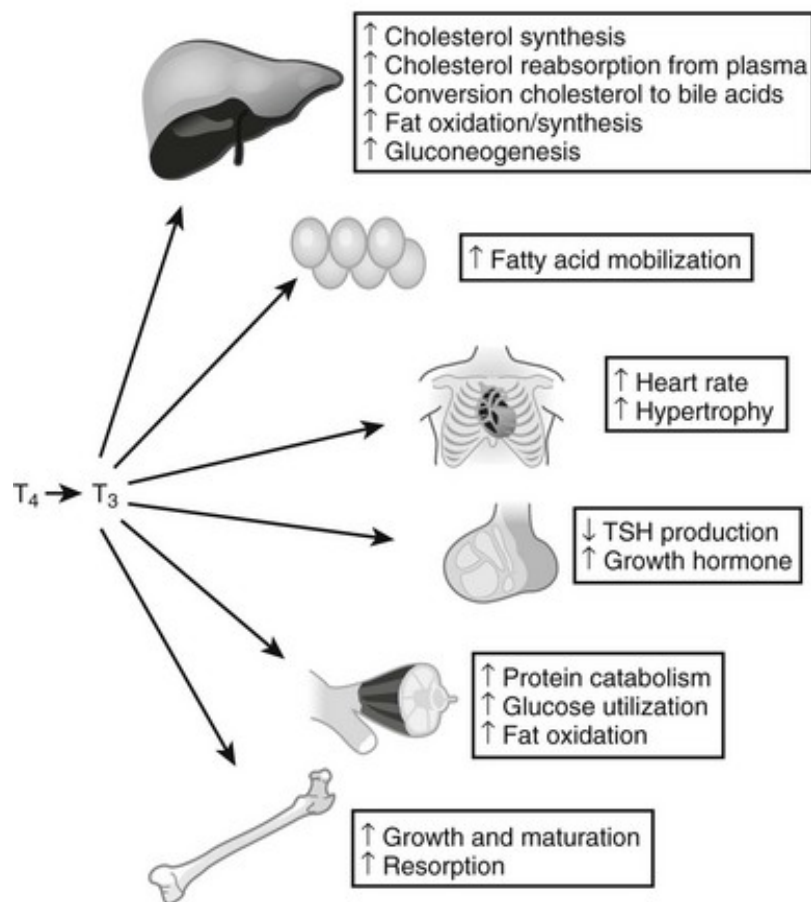


Fig. 8: Ein Überblick über die Funktion der Schilddrüsenhormone
<https://clinicalgate.com/mechanisms-of-thyroid-hormone-action/> (16.03.2019)

Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem

Schilddrüsenhormone wirken auf das Herz-Kreislaufsystem aktivierend. Einerseits wird der Sympathikus aktiviert, andererseits führt es zu einer Expression von β -Adrenozeptoren und dadurch zu einer gesteigerten Wirkung von Katecholaminen. (8)

Wie in Fig. 9 zu sehen ist, sind die Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem vielschichtig und aufeinander aufbauend. Durch die erhöhte Stoffwechselaktivität kommt es zu einer gesteigerten Wärmebildung und so zu einer Erhöhung des Sauerstoffbedarfs. Durch die Senkung des TPR kommt es in der Niere zur Rückresorption von Wasser und so zu einer Steigerung des Blutvolumens. Alle diese Wirkungsmechanismen und auch die direkte Wirkung von T_3 , steigern die Inotropie und Chronotropie des Herzens und es kommt zu einem gesteigerten HZV. T_3 beeinflusst somit drei Stellgrößen, Hf, SV und TPR.

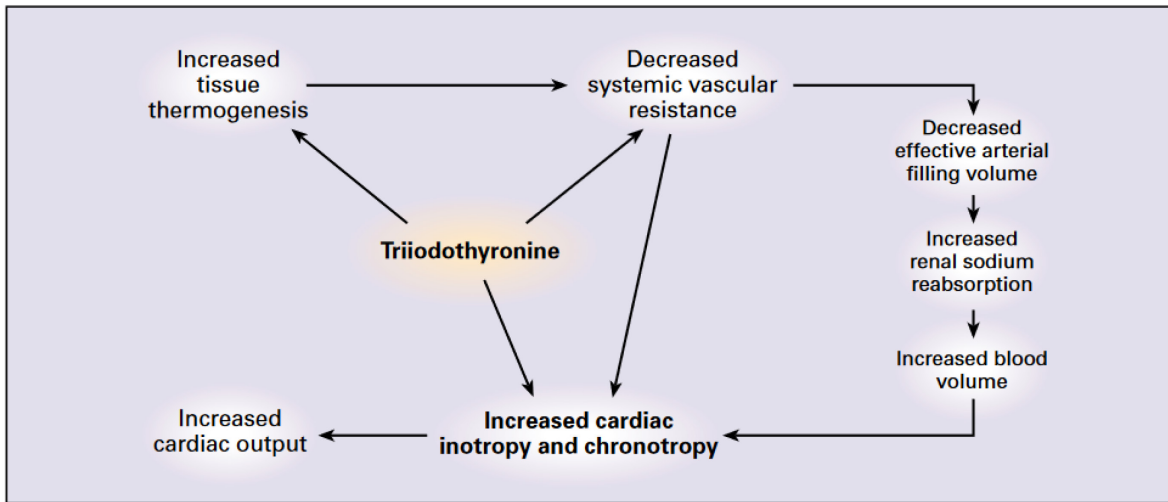


Fig. 9: Die Wirkung von T₃ auf das Herz-Kreislauf-System (8)

1.4.5 Calcitonin

Der Vollständigkeit halber sei hier auch Calcitonin erwähnt. Dieses, den Calcium- und Phosphathaushalt regelnde Hormon, wird ebenfalls in der Schilddrüse produziert.

1.5 Erkrankungen der Schilddrüse

In Tabelle 5 sind die Referenzbereiche der Schilddrüsenhormone zusammengefasst. Zu beachten ist, dass das verwendete Assay, sowie das Alter, Ethnie und das Geschlecht einen Einfluss darauf haben können.

Tabelle 5: Referenzbereiche von Schilddrüsenhormonen und TSH im Serum (9)

Hormon	Referenzbereich (SI)	Referenzbereich (w/v)
TSH	0,3–4,0 mU/l	–
freies T ₄ (FT ₄)	9–23 pmol/l	0,7–1,8 ng/dl
freies T ₃ (FT ₃)	3,5–7,7 pmol/l	0,2–0,5 ng/dl
Gesamt-T ₃	1,2–2,7 nmol/l	80–180 ng/dl
Gesamt-T ₄	58–160 nmol/l	4,5–12,6 µg/dl

1.5.1 Hyperthyreose

Hyperthyreose, oder auch Schilddrüsenüberfunktion, definiert sich durch erhöhte T₃- und T₄-Werte.

Morbus Basedow

Die häufigste Ursache für eine primäre Hyperthyreose ist der Morbus Basedow. Hierbei handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der der Körper Antikörper produziert, welche stimulierend auf die Schilddrüse wirken. Diese Antikörper heißen TRAK (= TSH-Rezeptor-Antikörper) und können zur Diagnosesicherung im Labor gemessen werden.

Schilddrüsenautonomie

Die Schilddrüse produziert selbstständig mehr T₃ und T₄. Eine Szintigraphie dient hier zur Diagnosefindung und weiteren Differenzierung. Meistens handelt es sich in dem Fall um ein autonomes Adenom, es können aber auch Entzündungen oder Schilddrüsenkarzinome der Auslöser sein.

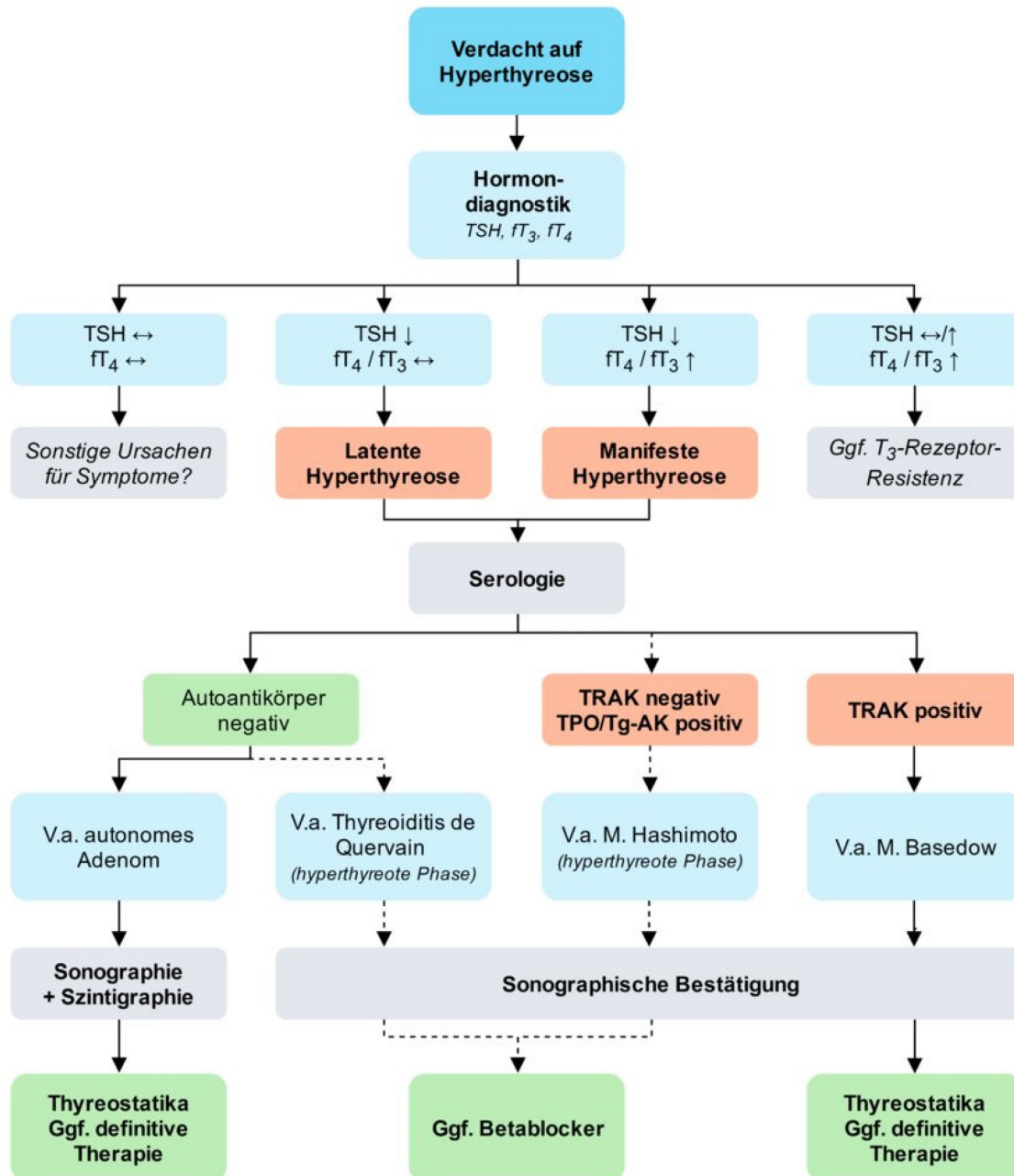


Fig. 10: Diagnostik einer Hyperthyreose
<https://www.amboss.com/de/library#xid=bg0HF2&term=Hyperthyreose> (21.07.2019)

1.5.2 Hypothyreose

Von einer Schilddrüsenunterfunktion spricht man bei zu niedrigen T₄-Werten. T₃ ist in der Diagnostik einer Hypothyreose nicht aussagekräftig, da trotz erniedrigter T₄-Werte in der Regel genug zur Umwandlung in T₃ vorhanden ist.

Hashimoto Thyreoiditis

Auch bei Hypothyreosen ist die häufigste Ursache eine Autoimmunerkrankung. Hierbei führen die Antikörper aber zu einer Destruktion der Schilddrüse.

Iatrogen

Durch operative Entfernung oder Teilentfernung bzw. durch Radiojodtherapie kann es zu einer Hypothyreose kommen. Weiteres können bestimmte Medikamente, sogenannte Thyreostatika die Funktion der Schilddrüse hemmen.

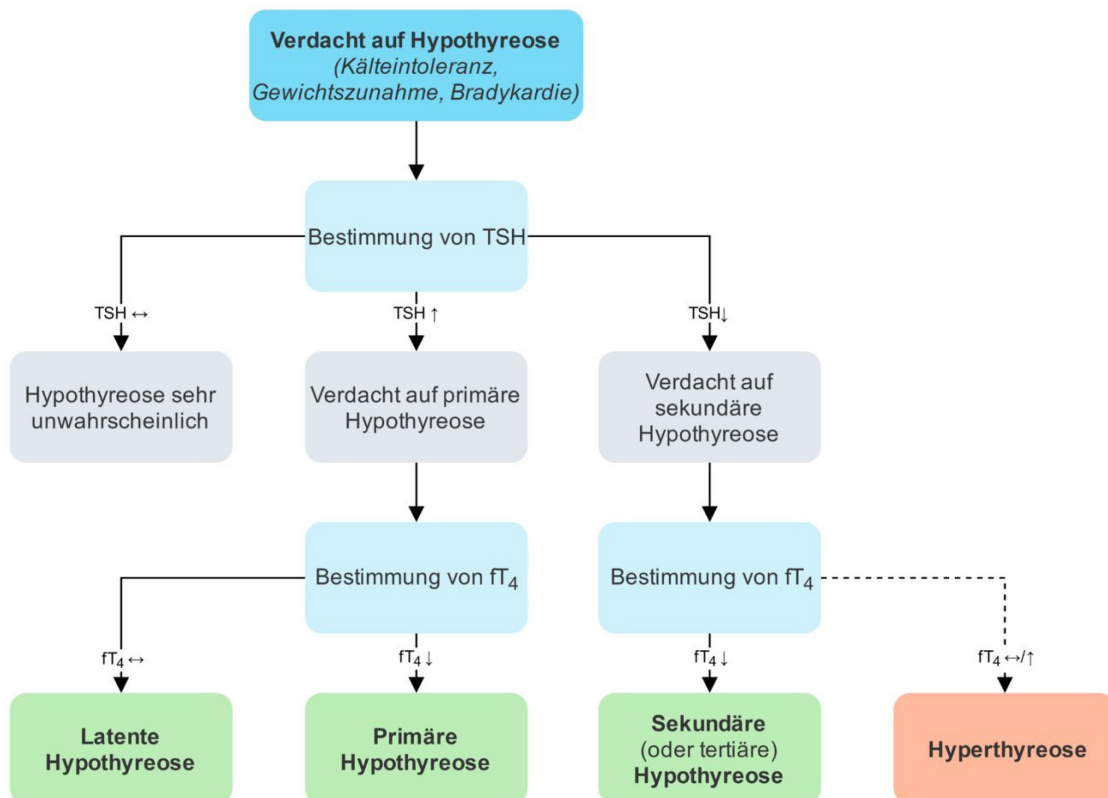


Fig. 11: Diagnostik einer Hypothyreose
<https://www.amboss.com/de/library#xid=cg0a82&term=hypothyreose> (21.07.2019)

1.5.3 Nonthyroidal Illness Syndrom (NTIS)

NTIS beschreibt eine pathologische Schilddrüsenhormonlage mit erniedrigten T_3 -Werten. Der Ursprung dieser Erkrankung liegt nicht in der Schilddrüse, sondern in einer Umwandlungsstörung von T_4 zu T_3 . NTIS tritt vor allem bei schweren Erkrankungen oder nach großen Operationen auf. Oft findet man erhöhte rT_3 -Werte, die biologisch inaktive Form von T_3 . In der Regel normalisieren sich die Schilddrüsenhormone wieder, wenn sich die Grundkrankheit bzw. der postoperative Status bessert.

1.5.4 Manifeste und latente Schilddrüsenerkrankungen

Wichtig ist hier noch die Unterscheidung zwischen manifesten und latenten Schilddrüsenerkrankungen. Von einer latenten Erkrankung spricht man bei einer Stoffwechsellage bei der T_3 und T_4 sich noch im Normbereich befinden, aber TSH bereits erhöht oder erniedrigt ist. Bei einem manifesten Erscheinungsbild sind alle Schilddrüsenhormone auffällig. Aus einer latenten Erkrankung kann, muss aber nicht, eine manifeste werden. Die Empfehlung nach aktuellen DEGAM-Leitlinien, ist eine Therapie einer sHT bei TSH-Werten über 10 mU/l. (10)

Diese Unterscheidung ist vor allem deswegen wichtig, da bei aktuellen Studien oft die Frage im Raum steht, ob Patientinnen und Patienten mit Herzerkrankungen, welche an einer latenten Schilddrüsenerkrankung leiden, auch schon früher von einer Substitutionstherapie profitieren würden.

1.6 Sekundäre Störungen der Schilddrüsenhormone

Bei sekundären Erkrankungen liegt das Problem in der Hypophyse. Wie schon im Kapitel 1.4.1 beschrieben spielt TSH eine wichtige Rolle im Regelkreislauf der Schilddrüse (siehe Fig. 5) und ist ebenfalls in der Diagnostik ein entscheidender Marker zur Differenzierung der Schilddrüsenerkrankungen. Durch die negative Rückkopplung der Schilddrüsenhormone auf die Hypophyse lässt sich aus den TSH-Werten ablesen, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Störung handelt. Sekundäre Störungen sind seltener als primäre.

Sehr selten können auch tertiäre Schilddrüsenerkrankungen auftreten, wo der Ursprung des Problems im Hypothalamus liegt.

Tabelle 6: Einteilung von Schilddrüsenerkrankungen

		T₃	T₄	TSH
Hyperthyreose	Primär	↑	↑	↓
	Sekundär	↑	↑	↑
Latente Hyperthyreose		Norm	Norm	↓
Hypothyreose	primär	(↓)	↓	↑
	sekundär	(↓)	↓	↓
Latente Hypothyreose		Norm	Norm	↑

1.7 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei Schwankungen von einzelnen Stellgrößen können sich meist die anderen daran anpassen, um die Versorgung des Körpers weiter gut gewährleisten zu können. So kann zum Beispiel bei einem Abfall des SV die Hf gesteigert werden, um das Zeitminutenvolumen gleich zu halten. Dieses erklärt auch, warum es im Verlauf dieser Erkrankungen oft auch zu weiteren Schäden am Herz-Kreislauf-System kommt.

Solange durch Anpassung der anderen Stellgrößen die Versorgung des Körpers aufrecht erhalten werden kann spricht man von einer kompensierten Störung. Wenn das nicht mehr der Fall ist kommt es zu einer dekompenzierten Herzinsuffizienz.

1.7.1 Rhythmusstörungen

Von Herzrhythmusstörungen (HRMS) wird gesprochen, wenn das Herz zu schnell (> 100 bpm), zu langsam (< 60 bpm) oder unregelmäßig schlägt. Morphologisch kann unterschieden werden, ob die Störung in den Atrien (= supraventrikuläre HRMS) oder in den Ventrikeln (= ventrikulären HRMS) entsteht. Auch Probleme mit der Reizweiterleitung zählen zu den HRMS. Primäre HRMS sind seltener, meistens treten sekundäre Störungen in Rahmen von Herzerkrankungen oder auch anderen Erkrankungen auf.

Schilddrüsenhormone bewirken eine Anregung des Sympathikus und führen darüber zu einer Steigerung der Herzfrequenz.

1.7.2 Atherosklerose

Atherosklerose ist eine Erkrankung der Intima, welche über lipidhaltige Plaques zu einer Verhärtung arterieller Gefäße führt. Dieses kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden.

Die aktuellste Theorie, welche die Entstehung von Atherosklerose zu erklären versucht, ist die sogenannte „Response-to-injure-Theorie“. Sehr grob umrissen wird davon ausgegangen, dass kleine Mikroverletzungen in der Intima zu einer Entzündungsreaktion und einer Einlagerung von LDL führen. Dieses wird in weiterer Folge von Makrophagen phagozytiert, welche dadurch zu sogenannten „Schaumzellen“ (auf Englisch „foam cells“) werden und sich der Intima anlagern. Weitere Entzündungsreaktionen finden statt und es entwickeln sich Plaques, welche von einer dünnen Fibrinkapsel überzogen werden. Dieser Prozess geht in der Regel ziemlich langsam und bleibt deswegen auch oft lange symptomlos.

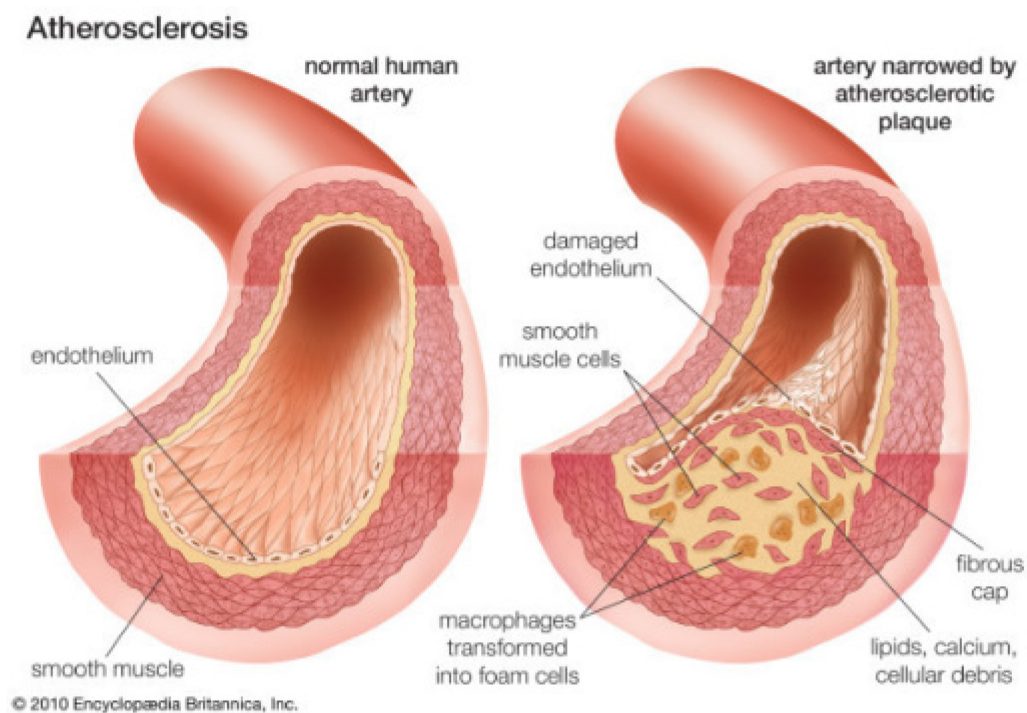


Fig. 12: Folgen auf das Gefäß durch Atherosklerose
<https://www.lecturio.de/magazin/atherosklerose-die-verkalkung-der-arterien/> (24.07.2019)

So lässt sich erklären, dass endothelschädigende Prozesse wie das Rauchen oder die arterielle Hypertonie das Risiko für eine Atherosklerose erhöhen. Weiters ist hervorzuheben, dass eine Dyslipidämie, vor allem erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Werte, einen negativen Einfluss haben. Wie schon im Kapitel 1.4.4 erwähnt bewirken Schilddrüsenhormone eine Anregung des katabolen Stoffwechsels, das bedeutet eine Senkung von Cholesterin und LDL und in weiterer Folge auch des Körpergewichts.

Vor allem in der westlichen Welt ist eine Kombination aus ungesundem und fettigem Essen und ein Mangel an Bewegung ein weiterer Risikofaktor. Aus diesem ungesunden Lebensstil kann sich ein metabolisches Syndrom entwickeln, welches neben Adipositas auch häufig mit Diabetes Mellitus Typ II, Fettstoffwechselstörungen und Hypertonie einhergeht.

Die gefürchtete Komplikation der Atherosklerose ist der Verschluss eines Gefäßes und die daraus resultierende Minderversorgung von Gewebe. Solch eine Minderversorgung kann chronisch oder akut auftreten.

Chronisch

Die Plaques wachsen langsam und bleiben oft lange unbemerkt. Es können Umgehungskreisläufe entstehen. Dies kann zu Gefäßverschlüssen bis zu 90 % des Gefäßdurchmessers führen.

Akut

Bei einer Ruptur der dünnen Fibrinkapsel und dem Freiwerden des darunter liegenden Gewebes kommt es zu einer Aktivierung von Thrombozyten und zur Bildung eines Thrombus. Da das Gefäß durch die Atherosklerose generell schon eng ist, kann das zu einem akuten Gefäßverschluss führen.

Eine weitere Komplikation ist das Ablösen des Thrombus und eine daraus entstehende Embolie. Im Gegensatz zum chronischen Gefäßverschluss können sich in so kurzer Zeit keine Umgehungskreisläufe ausbilden. Je nach Größe und Wichtigkeit des minderversorgten Gewebes handelt es sich hier um einen medizinischen Notfall.

Im Herzen führt dies zu einem akuten Koronarsyndrom, im Gehirn zu einem Schlaganfall.

1.7.3 Koronare Herzerkrankungen (KHK)

Koronare Herzerkrankungen definieren sich durch eine Minderversorgung der Herzmuskulatur. Diese Erkrankung ist die Folge einer Atherosklerose in den Koronararterien und wird je nach Grad der Minderversorgung und den daraus resultierenden Beschwerden noch weiter unterteilt. Siehe dazu Tabelle 7.

Beschwerden sind Engegefühl und Schmerzen in der Brust sowie Dyspnoe durch die unzureichende Sauerstoffversorgung des Körpers.

Tabelle 7: Einteilung der Koronaren Herzerkrankungen

Stabile Angina pectoris	Beschwerden nur bei Belastung
Instabile Angina pectoris	Beschwerden auch ohne Belastung
Akutes Koronarsyndrom, auch akuter Myokardinfarkt	akuter Verschluss mit plötzlichem Auftreten der Beschwerden

Ziel der KHK-Therapie ist eine verbesserte Versorgung des Herzmuskelgewebes. In Anfangsstadien ist dies durch den Versuch von nicht medikamentösen Lebensstilmodifikationen möglich. Gewichtsreduktion, moderates Ausdauertraining und Nikotinentzug sind hier zu nennen. Als medikamentöse Therapien gibt es einerseits prophylaktische Therapien wie Acetylsalicylsäure und Statine, sowie andererseits Therapien von Risikofaktoren wie Hypertonie und Diabetes Mellitus und Therapien zur Schonung des Herzens mit β -Blockern. Die Revaskularisationstherapie stellt einen weiteren wichtigen Grundpfeiler der KHK-Therapie dar. Einerseits kann von kardiologisch-interner Seite eine Stentimplantation erfolgen, bei der wie in Fig. 13 dargestellt, das Gefäß mittels eines Ballons aufgedehnt und durch einen Metallstent offen gehalten wird.

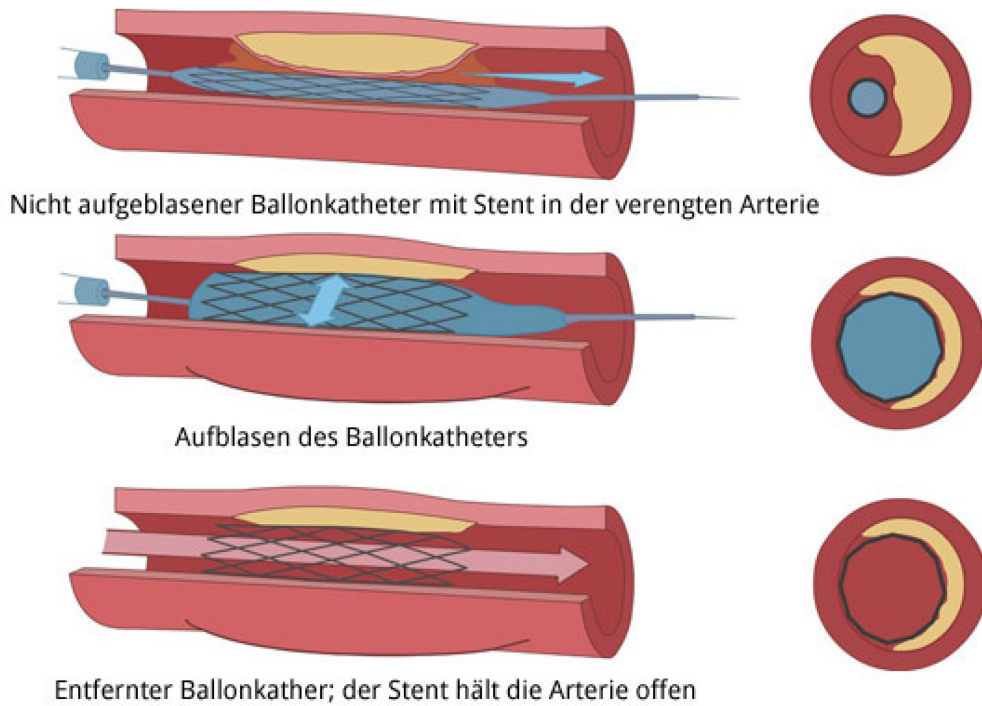


Fig. 13: Einsetzung eines Stents in eine verengte Arterie
<https://www.kardionet.de/tipps/herzvorsorge-was-ist-das/> (19.08.2019)

Andererseits gibt es die Option einer herzchirurgischen Intervention in Form einer Bypass-Operation. Die Engstelle der betroffenen Koronararterie wird mithilfe eines Arterien- bzw. Veneninterponats umgangen und somit ein künstlicher Umgehungskreislauf geschaffen.

1.7.4 Herzinsuffizienz

Bei einer Herzinsuffizienz schafft es das Herz nicht mehr den Körper mit ausreichend Blut zu versorgen. Es kann der Endpunkt von vielen Krankheiten, so auch zum Beispiel der KHK, sein. Pathophysiologisch lässt sich die Herzinsuffizienz in eine systolische und eine diastolische Herzinsuffizienz einteilen.

Systolische Herzinsuffizienz

Das Herz schafft es nicht mehr genug Blut in den Kreislauf zu pumpen, die Pumpleistung und somit auch die ejection fraction (EF) ist eingeschränkt. Dies kann durch verschiedene Krankheiten ausgelöst werden. So kann das Herz selbst zu schwach sein, wenn zum Beispiel bei einer KHK das Herz nicht genug Sauerstoff bekommt oder nach einem Herzinfarkt ein Teil des Herzgewebes abgestorben ist. Klappenvitien können ebenfalls zu einer Herzinsuffizienz führen. Entweder erfährt das Herz eine chronische Druckbelastung, wenn es durch eine stenosierte Klappe Blut pumpen muss oder aber es kommt bei insuffizienten Klappen zu einem Pendelvolumen und so zu einer Volumsbelastung des Herzens.

Diastolische Herzinsuffizienz

Bei einer diastolischen Herzinsuffizienz kann der linke Ventrikel nicht mehr ausreichend mit Blut gefüllt werden und es kommt dadurch zu einem verminderten SV. Die Pumpleistung des Herzens ist jedoch nicht eingeschränkt, das Problem liegt bei der Blutfüllung des Herzens. Entweder geschieht das durch eine eingeschränkte aktive Entspannungsfähigkeit, dies kann zum Beispiel bei einer Hypertrophie des Herzens in Folge einer langjährigen arteriellen Hypertonie geschehen, bei der das Herz immerfort gegen einen erhöhten TPR arbeiten muss, oder durch eine verminderte passive Dehnbarkeit.

Als gemeinsamer Endpunkt kommt es zu einem Vorwärts- und Rückwärtsversagen. Ein Vorwärtsversagen beschreibt eine verminderte Versorgung des Systems, ein Rückwärtsversagen einen Rückstau des Blutes in das venöse System mit Ödembildung in Lunge und den unteren Extremitäten.

Die beste Therapie ist das zu Grunde liegende Problem zu behandeln bzw. im besten Fall zu beseitigen, was bei manchen Erkrankungen, wie zum Beispiel bei früherkannten Klappenvitien auch möglich ist. Bei Erkrankungen, bei denen es bereits zu einer permanenten Schädigung des Herzens gekommen ist, ist die Therapie schwieriger, da man einerseits das Herz schonen muss, jedoch andererseits der Körper trotzdem mit genug Sauerstoff versorgt werden muss. In der First Line Therapie wird versucht den TPR zu senken, um das Herz zu entlastet.

2 Material und Methoden

Für die Literaturrecherche über „Thyroid Hormons and the role in Cardiovascular Diseases“ wurde eine systematische Recherche über die aktuelle Literatur gemacht. Es ist sowohl Sekundärliteratur als auch Primärliteratur verwendet worden. Für Primärliteratur wurden im Internet PubMed, Google Scholar und Clinical Trials durchsucht und für Sekundärliteratur wurde die Medizinischen Universitätsbibliotheken Graz und Innsbruck verwendet.

Ziel der Einleitung ist es einen Überblick über das Herz-Kreislauf-System, Hormone, welche darauf Einfluss nehmen, Schilddrüsenhormone im Generellen, sowie Erkrankungen der Schilddrüse, des Herzens und des Kreislaufsystems zu geben. Gearbeitet wurde in der Einleitung primär mit Sekundärliteratur, welche über den Bibliothekskatalog der Medizinischen Universität Graz gefunden wurden. Die Bücher befanden sich entweder im Eigenbesitz oder wurden von den Medizinischen Universitätsbibliotheken Graz und Innsbruck zur Verfügung gestellt.

Im Kapitel Ergebnisse werden aktuelle Publikationen zusammengefasst. Dazu wurden Onlinedatenbanken wie PubMed und Google Scholar verwendet. Weiters wurden Informationen über Studien auf der Webseite von Clinical Trials eingeholt. Mittels NCT Nummern können auf www.clinicaltrials.gov die besprochenen Studien gefunden werden. Reviews wurden zum Finden von weiteren Studien herangezogen.

Begonnen wurde mit einer Suche auf PubMed mit den Schlüsselwörtern „thyroid homon“ und „cardiovaskular disease“ und es wurden 5.991 Artikel gefunden. Zur Einschränkung wurde nur nach Studien in Volltext gesucht, nach solchen die sich auf Menschen beziehen und in den letzten fünf Jahren publiziert worden sind. Weiters wurde festgelegt, dass „thyroid hormon“ im Titel der Studie vorkommen muss. 44 Artikel wurden gefunden. Die ersten 20 Studien wurden durchgesehen und auf die Relevanz des Diplomarbeiten-Themas geprüft. Die Suche wurden weiter eingeschränkt indem nur nach Clinical Trials gesucht wurde, dafür wurde der Publikationszeitraum auf die letzten zehn Jahre erweitert, mit dem Ergebnis, dass neun Studien gefunden wurden. Insgesamt zehn Studien kommen in die engere Auswahl.

Als ersten Themenschwerpunkt wurden Studien über die Therapie von Dyslipidämien und Senkung von LDL mit neuen medikamentösen Ansätzen gesucht. Als neue Suche wurde nach „thyroid hormon“ im Titel oder Abstract und LDL gesucht. Zur weiteren Einschränkung der Ergebnisse wurden folgende Kriterien hinzugefügt: Clinical Trials, Volltext, Menschen und in den letzten zehn Jahren. Die sechs gefunden Artikeln wurden durchgearbeitet. Nach Eprotirome, das Erste der neu untersuchten Medikamente, wurde auf PubMed gesucht.

Zur Einschränkung der Ergebnisse wurden wieder folgende Kriterien hinzugefügt: Clinical Trials, Volltext, Menschen. Auf alle sechs Studien wird in der Diplomarbeit eingegangen. Ein weiterer Wirkstoff ist VK2809 bzw. MB07811. Da über PubMed keine klinischen Studien gefunden wurden, ist in Folge eine Suche über Google Scholar durchgeführt worden. Ein Abstract zu einer Studie wurde gefunden und die Präsentation von Viking-Therapeutics zu einer Studie, die zu dem Zeitpunkt dieser Arbeit jedoch noch nicht publiziert wurde. Nach MGL-3196, ein weiterer Wirkstoff, wird auf PubMed gesucht. Eine Phase-1-Studie wird gefunden. Eine vertiefte Suche über google.com/scholar und ClinicalTrials.gov zeigt, dass zurzeit eine Phase-2-Studie noch läuft (NCT02912260) und eine Phase-3-Studie (NCT03900429) in Vorbereitung ist.

Für den zweiten Themenschwerpunkt wurden Studien zum Thema Atherosklerose und Schilddrüsenhormone gesucht. Auf PubMed ergab die Suche nach „thyroid hormone“ und „atherosclerosis“ mit den Einschränkungen auf Studien in den letzten fünf Jahre, Clinical Trial, Volltext und in Menschen nur drei Ergebnisse, wobei nur eine zu dieser Arbeit passt. Die Suche nach „thyroid hormone“ und „intima media thickness“ im Title/Abstract, mit denselben Suchkriterien nach Clinical Trial, Volltext und in Menschen, ergab acht Studien und sieben davon wurden verwendet. Zwei weitere Studien, auf welche sich in den Studien bezogen wird, wurden ebenfalls aufgenommen.

Für den zweiten Themenschwerpunkt wurde zunächst nach „thyroid hormone“ und „coronary heart disease“ im Titel oder Abstract und im Anschluss nach „thyroid hormone“ und „acute myocardial infarction“ gesucht, mit den Einschränkungen auf Studien, welche nach 2000 erschienen sind, welche Clinical Trials sind, in Volltext vorhanden sind und an Menschen durchgeführt wurden. Von den insgesamt 17 gefundenen Studien wurden fünf Studien aufgenommen, zwei davon zum Thema NITS. Drei weitere Studien aus vorangegangenen Suchen flossen ebenfalls in diesen Themenschwerpunkt mit ein.

Für den letzten Themenschwerpunkt wurden Studien zum Thema NITS auf PubMed gesucht. Mit denselben Einschränkungen wie zuvor wird nach „nonthyroidal illness syndrom“ gesucht und von den neun gefundenen Studien wurden drei aufgenommen. Zwei in den Studien zitierte Artikel wurden ebenfalls hinzugefügt.

29 Studien werden für diese Diplomarbeit verwendet und folgende Kapitel eingeteilt:

- 7x Neuen Medikament
- 9x Atherosklerose
- 6x Herzerkrankungen
- 7x NTIS

3 Ergebnisse und Diskussion

Ischämische Herzerkrankungen sind die Hauptursachen an denen Menschen heutzutage versterben wie in Fig. 14 dargestellt. Dies lässt sich nicht durch eine Ursache erklären, sondern ist in der Regel ein Zusammenspiel von einer Vielzahl von Risikofaktoren. Dyslipidämien mit erhöhtem Gesamtcholesterin und erhöhten LDL-Werten sind ein wesentliches Risiko für die Entstehung von Atherosklerose, welche im weiteren Verlauf zu koronaren Herzerkrankungen führen können. Auch bei Schlaganfällen, die zweithäufigste Sterbeursache, spielt Atherosklerose eine wichtige Rolle.

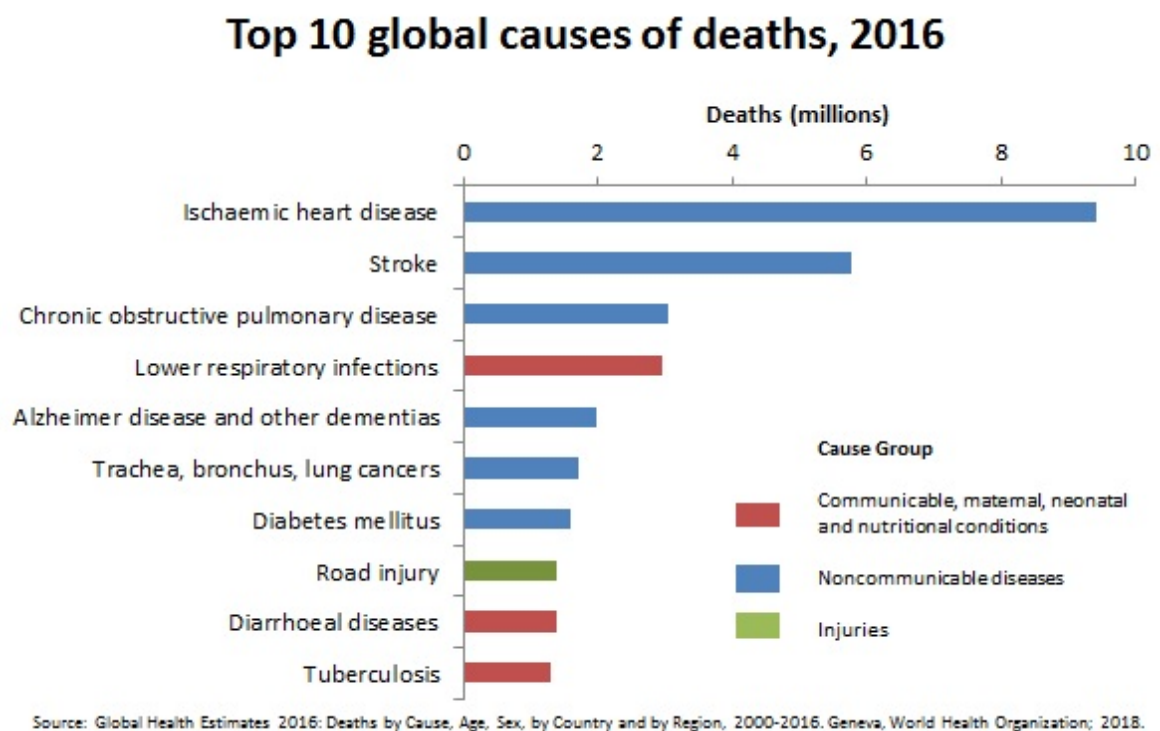


Fig. 14: Die weltweit 10 häufigsten Todesursachen laut WHO
<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (05.08.2019)

3.1 Neue therapeutische Ansätze zur Therapie von Dyslipidämie

Der Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und dem Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu erkranken ist gut erforscht. (11,12) Statine gelten zum aktuellen Zeitpunkt als Mittel erster Wahl bei Hypercholesterinämie. (13) Jedoch zeigen Studien, dass mit Statinen bei Erkrankten mit Dyslipidämie im Schnitt nur bei 73 % der gewünschte Zielwert erreicht wird. Bei Patientinnen und Patienten, welche an einer koronaren Herzerkrankung litten und zusätzlich noch mindestens zwei weitere Risikofaktoren aufwiesen, wurde sogar nur in 30 % der Fälle der Zielwert von < 70 mg/dl LDL erreicht. (14) Eine andere Studie fand heraus, dass Statine in bis zu 10 % der untersuchten Patientinnen und Patienten Myopathien auslösen können. (15) Neue und alternative Medikamente werden für die Therapie von Dyslipidämien benötigt.

Der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen und Blutfetten wurde unter anderem durch Studien erforscht, wo die Blutfette von Patientinnen und Patienten mit Hypothyreose vor und nach der Therapie mit Thyroxinen gemessen wurden. (16) Anfängliche Versuche, Blutfette mit der direkten Verwendung von Schilddrüsenhormonen zu behandeln, scheiterten, da die Patientinnen und Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen am Herzen, Knochen und Muskeln entwickelten. (17,18)

Durch weitere Forschungen wurde herausgefunden, dass es zwei verschiedene Schilddrüsenhormonrezeptoren gibt. Der für die Senkung von Blutfetten interessante ist der sogenannte TR- β (Thyroidrezeptor- β), welcher sich fast ausschließlich in der Leber befindet. (19–21) Somit hat die Wissenschaft zwei Angriffspunkte, um sich nur die Fett senkende Wirkung der Schilddrüsenhormone zu Nutze zu machen. Zum einen durch die Entwicklung von Wirkstoffen die selektiv nur auf den TR- β wirken oder andererseits durch Wirkstoffe, die selektiv in der Leber wirken, oder eine Kombination der oben genannten.

Aktuell werden Studien mit den beiden Wirkstoffen VK2809/MB07811 und MGL3196 durchgeführt. Eprotirome wurde in der Phase-3-Studie terminiert und auch die Forschung an Sobetrom wurde wegen der Ähnlichkeit zu Eprotirome eingestellt. Einen Überblick über Studien zu diesen neuen Wirkstoffen bietet Tabelle 8.

Tabelle 8: Übersicht über aktuelle Studien zum Thema neuen Schilddrüsenhormon Analoga

Autor	Jahr	Ergebnis
Berkenstam A	2007	Phase-1-Studie zu Eprotirome: Gute Verträglichkeit LDL Senkung, keine kardiovaskulären NW, vereinzelt Anstieg von LFP
Ladenson PW	2010	Phase-2-Studie zu Eprotirome: LDL Senkung, keine kardiovaskulären NW, vereinzelt Anstieg von LFP
Angelin B	2014	Phase-2-Studie zu Eprotirome: LDL Senkung, keine kardiovaskulären NW, leichter Anstieg von LFP bei fast allen Personen
Sjouke B	2014	Phase-3-Studie zu Eprotirome: Abbruch: eine andere Studie zur selben Zeit fand heraus, dass Eprotirome Knorpelschäden bei Hunden verursacht, kritischer Anstieg von LFP
Lian B	2016	Phase-1-Studie zu MB07811: Gute Verträglichkeit LDL Senkung, keine kardiovaskulären NW, leichter Anstieg von ALT
Taub R	2013	Phase-1-Studie zu MGL-3196 Gute Verträglichkeit Lipidsenkende Wirkung, keine kardiovaskulären NW
Sjouke B	2017	Levothyroxin hat keinen signifikanten Einfluss auf LFP ¹

¹ Effekt von Levothyroxin auf Gesunde Personen, eine Crossover-Studie

3.1.1 Eprotirome

Eprotirome, auch bekannt als KB2115 (3-[[3,5-dibromo-4-[4-hydroxy-3-(1-methylethyl)-phenoxy]-phenyl]-amino]-3-oxopropanoic acid), wird fast ausschließlich in Lebergewebe aufgenommen und hat eine etwas höhere Affinität an TR- β als an TR- α . (21) In einer Phase-1-Studie wurden Reduktionen von LDL-Werten um bis zu 40 % gemessen. (23) In zwei randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien wurde Probandinnen und Probanden mit moderat erhöhten Cholesterin- und BMI-Werten zunächst eine Singledose

Eprotrirome und in der zweiten Studie eine tägliche Dosis für 2 Wochen verabreicht. In der Single-Dose Studie bis zu 2.000 µg, tägliche Dosierungen reichten von 50 µg über 100 µg bis 200 µg. Es wurden keine Medikamenten induzierten Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System gemessen. Als häufigste Nebenwirkung wurde ein milder Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) gemessen.

In der darauffolgenden Phase-2-Studie wurde der Effekt von Eprotrirome über zwölf Wochen getestet. (22) In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten und multizentrischen Studie erhielten Probandinnen und Probanden entweder Placebo oder 25 µg, 50 µg oder 100 µg Eprotrirome pro Tag zusätzlich zu ihrer existierenden Statintherapie. Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Abfall von LDL (bis zu 32 %). Des Weiteren zeigt die Studie, dass Eprotrirome eine senkende Wirkung auf Triglyceride, Apolipoprotein B (Apo B) und Lipoprotein (a) (Lp(a)) hat. Es wurden wieder keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes festgestellt, jedoch zeigte sich wieder ein leichter und reversibler Anstieg von ALT.

Eine weitere randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase-2-Studie, welche ebenfalls zwölf Wochen dauerte, untersuchte den Effekt von Eprotrirome als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. (22) In drei Gruppen wurde die Medikation von 100 µg und 200 µg mit einer Placebogruppe verglichen, mit ähnlichen Ergebnissen wie die oben genannten Studien. LDL-Konzentrationen wurden bis zu 31 % gesenkt. In dieser Studie schieden von 98 Personen insgesamt vier wegen überschreiten von ALT-Werten über das vordefinierte Limit aus. Ein allgemeiner leichter und reversibler ALT-Anstieg wurde bei den meisten Probandinnen und Probanden beobachtet. In allen bis jetzt besprochen Studien wurden verminderte T₄-Werte aber gleichbleibende T₃-Werte gemessen.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse wurde eine Phase-3-Studie durchgeführt, der sogenannte AKKA Trial. (24) Es sollten die Langzeitwirkungen von Eprotrirome bei Patientinnen und Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht werden, bei welchen mit einer acht wöchigen Behandlung entweder nur mit Statinen oder einer Kombinationsbehandlung mit Statinen und Ezetimib, nicht die erwünschten LDL-Werte erzielt wurden. Die Studie wurde nach sechs Wochen abgebrochen da ein potenzieller Leberschaden bei Patientinnen und Patienten nicht ausgeschlossen werden konnte und eine andere Studie zur selben Zeit Knorpelschäden bei Hunden unter einer Eprotrirome-Therapie beschrieb. Sowohl Aspartat-Aminotransferase (AST) als auch ALT-Werte stiegen um 114 % bzw. 183 % über den Basiswert an.

3.1.2 MB07811 (VK2809)

Bei MB07811 ((2R,4S)-4-(3-chlorophenyl)-2-[(3,5-dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)phenoxy)methyl]-2-oxido-[1,3,2]-dioxaphosphonane) handelt es sich um eine Pro-drug. Diese inaktive Form wird vom CYP3A in die aktive Form (MB07344) umgewandelt. Da MB07344 sehr schnell wieder eliminiert wird, kann der Wirkstoff nur in Zellen wirken, welche das besagte Enzyme CYP3A besitzen. Da CYP3A vorrangig in Leberzellen vorkommt, wirkt MB07811 auch primär in der Leber, wodurch sich die gewünschte selektive Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf den Fettstoffwechsel erklären lässt. (25)

Das Abstract einer Phase-1-Studie wurde vom American College of Cardiology präsentiert. 56 Patientinnen und Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten bekommen in dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten und multizentrischen Studie für jeweils zwei Wochen täglich entweder Placebo oder zwischen 0,25 mg und 40 mg MB07811. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass MB07811 gut vertragen wird. Es wurden keine kardiovaskulären oder die Schilddrüse betreffende Nebenwirkungen entdeckt. In höheren Dosierungen wurde ein Anstieg von ALT bis auf das 1,5-fache gemessen und weiters wurde eine milde Senkung von TSH-Werten ohne Symptome oder Auswirkungen auf T₃ und T₄ beobachtet. Neben der Verträglichkeit wurde die Wirkung auf den Fettstoffwechsel gemessen. LDL wurde bis zu 41 % und Triglyceride bis zu 78 % gesenkt. Ebenfalls wurden signifikante Senkungen in ApoB und Lp(a) beobachtet. (26)

Eine Phase-2-Studie wurde bereits abgeschlossen, zum Zeitpunkt dieser Arbeit wurden die Ergebnisse jedoch nur von Viking Therapeutics, den Besitzern von MB07811, veröffentlicht, jedoch wurde noch keine Studie publiziert. Patientinnen und Patienten mit nicht alkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) erhielten randomisiert entweder 5 mg bzw. 10 mg MN07811 oder Placebo. Es wird eine Reduktion von durchschnittlich 56 % des Leberfettes erreicht. Weiters wurde über signifikante Senkungen von LDL, Triglyceriden, ApoB und Lp(a), sowie ALT und AST berichtet. Die nächste Phase-2b-Studie wurde von Viking Therapeutics angekündigt.

3.1.3 MGL3196

Der Wirkstoff MGL3196 (2-[3,5-Dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl-oxo)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile) hat von allen bisher genannten Wirkstoffen die höchste Affinität zu TR- β . (27)

2013 wurden zwei Phase-1-Studien in einem Paper publiziert, in welchem sowohl die Wirkung einer Singledosis sowie multiple Dosen auf ihre Verträglichkeit bei gesunden Probandinnen und Probanden getestet wurden. Bei beiden handelt es sich um randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien. In der ersten Studie erhielten 72 Personen jeweils eine Einzeldosis von 0,25 mg bis 200 mg MGL3196 oder Placebo. In der zweiten Studie wurden 48 Personen täglich, für insgesamt zwei Wochen, Dosierungen von 5 mg bis 200 mg MGL3196 oder Placebo verabreicht. Der Wirkstoff wurde gut vertragen, es zeigen sich LDL-Reduktionen bis zu 30 % und bei Triglyceriden sogar bis zu 60 %. Während keine Änderungen in T₃ zu beobachten waren, kommt es zu einem Absinken von T₄, vor allem bei höheren Dosierungen. (28) Laut ClinicalTrials.gov wurden zwei Phase-2-Studien mit MGL3196 bereits abgeschlossen, jedoch noch nicht publiziert. Die erste erforscht die Wirkung bei Patientinnen und Patienten mit einer Nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) (NCT02912260), die zweite bei Patientinnen und Patienten mit familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie (NCT03038022). Auch eine Phase-3-Studie ist schon in Vorbereitung und auf ClinicalTrials.gov gelistet (NCT03900429).

3.1.4 Schlussfolgerung

Sowohl MB07811, als auch MGL3196 bereiten sich für ihre Phase-3-Studien vor und könnten in naher Zukunft zu neuen blutfettsenkenden Medikamenten werden.

Obwohl Eprotirome in der Phase-3-Studie abgebrochen werden musste, wird weiter geforscht, um herauszufinden, ob die lebertoxische Wirkung eine spezifische Nebenwirkung dieses Wirkstoffs war. In einer randomisiert kontrollierten Crossover Studie wurde der Effekt von Levothyroxin bei gesunden Probandinnen und Probanden untersucht. (29) Ein wichtiger Schritt, der zeigte, dass Levothyroxin keine lebertoxische Wirkung besitzt. Die Ergebnisse ergaben eine zu erwartende Steigerung von T₃ und T₄, sowie ein Absinken von TSH. In den Leberfunktionsparametern wurden keine signifikanten Änderungen beobachtet, im Gegensatz zu signifikanten Senkungen im Gesamtcholesterin, LDL und ApoB.

3.2 Kann durch Levothyroxin Therapie ein Rückgang von Atherosklerose erzielt werden?

Zwar ist die genaue pathophysiologische Entwicklung der Atherosklerose nicht gesichert, aus Studien geht jedoch klar hervor, dass erhöhte Cholesterinwerte, und hier vor allem erhöhte LDL-Werte, die Wahrscheinlichkeit einer Atherosklerose signifikant erhöhen. Hypothyreosen, sowohl in latenter als auch in manifester Form, erhöhen die Blutfette und das Risiko an einer Atherosklerose zu erkranken. Zur Messung und Früherkennung dieser Gefäßerkrankung hat sich die Intima-Media-Thickness der A. Carotis (CIMT) als ein guter Marker erwiesen. Durch Studien geht hervor, dass bei erhöhter CIMT das Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden signifikant ansteigt. (30,31) In diesem Kapitel wird der Zusammenhang zwischen CIMT und latenter, sowie manifester Hypothyreose beleuchtet und der Frage nachgegangen, ob eine Therapie mit Levothyroxin einen reversiblen Effekt auf CIMT hat.

Tabelle 9: Übersicht über aktuelle Studien zum Thema CIMT bei Patientinnen und Patienten mit manifester Hypothyreose (HT) und latenter Hypothyreose (sHT)

Nagasaki T.	12M*	35Per.	HT + Levothyroxin: Abnahme der CIMT ¹
Nagasaki T.	12M*	33Per.	HT + Levothyroxin: Abnahme der CIMT ^{1*}
Nagasaki T.	12M*	36Per.	HT + Levothyroxin: Abnahme der CIMT ¹
Kebapcilar L.	3M*	38Per.	sHT + Levothyroxin: Abnahme der CIMT ¹
Kim S.	1J*	28Per.	sTH + Levothyroxin: Abnahme der CIMT ¹
Andrees M.	18M*	56Per.	sHT + Levothyroxin: Abnahme der CIMT ¹
Duman D.	8M*	40Per.	sHT + Levothyroxin: Abnahme der CIMT ²
Monzani F.	6M*	45Per.	sHT + Levothyroxin: Abnahme der CIMT ³
Blum M.	18M*	185Per.	sTH + Levothyroxin: KEINE Abnahme der CIMT ³

* Monate nach Normalisierung der Schilddrüsenhormone

¹ Offene prospektive Studie (inkl. Vergleich mit gesunden Personen)

^{1*} Offene prospektive Studie (ohne Vergleich mit gesunden Personen)

² Prospektive randomisierte kontrollierte Studie, Vergleich Levothyroxin und Statine

³ Randomisierte, doppelblinde, Placebo-Kontrollierte Studie

3.2.1 Hypothyreose

Eine Hypothyreose hat einen direkten Einfluss auf die Blutfette und auf die CIMT. (8,32) Die ersten drei Studien setzten sich mit der Frage auseinander, ob die medikamentöse Therapie der Hypothyreose mit Levothyroxin wieder zu einer Abnahme der CIMT führt und kommen auf das Ergebnis, dass dem so ist. (33–35) In jeder der Studien wurden bei neu diagnostizierter Hypothyreose bei den Erkrankten zunächst die CIMT vermessen. Sie erhielten im Anschluss eine Therapie mit Levothyroxin und wurden zwölf Monate nach Normalisierung der Schilddrüsenhormone wieder untersucht. Während in der ersten Studie (33) nur der Effekt auf die CIMT gemessen wurde, wurden in den Folgestudien auch zusätzliche Serummarker gemessen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der von Willebrand Faktor (vWF) und der Faktor VIII durch die Therapie angestiegen sind und der vWF möglicherweise in Zusammenhang mit der Abnahme der CIMT steht. Auf Adiponectin und Thrombomodulin hat Levothyroxin keinen Einfluss. (34,35) Weiters bestätigen zwei dieser Studien auch den Zusammenhang zwischen Hypothyreose und verdickter CIMT, da die erhobenen Daten vor der Gabe von Levothyroxin mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen wurde. (33,35)

3.2.2 Latente Hypothyreose

Bei einer latenten Hypothyreose, auch subclinical Hypothyreose (sHT), handelt es sich um eine Erkrankung mit erhöhten TSH-Werten aber normalen T₄-Werten. Bei der Therapie der sHT sind sich die Experten uneinig. Forschungen beschäftigen sich mit der Frage, ab wann sie behandelt werden soll und ob es bestimmte Patientengruppen gibt, die davon profitieren könnten. So gibt es Studien, die keinen Zusammenhang zwischen sHT und kardiovaskulären Erkrankungen aufweisen. (36,37) Im Gegensatz dazu wurde 2008 durch eine Metastudie jedoch ein Zusammenhang zwischen CIMT und Atherosklerose sowie Koronarer Herzerkrankung (KHK) festgestellt, jedoch nur in jüngeren Patientinnen und Patienten. (38) Die aktuelle Leitlinie der DEGAM empfiehlt eine Therapie bei symptomlosen Patientinnen und Patienten mit TSH-Werten über 10 µU/dl. (10)

In einem ersten Schritt wurde erhoben, ob ein Unterschied der CIMT bei Personen mit sHT und gesunden Personen existiert. Bei vier Studien wurde dieser Vergleich vor Verabreichung von Levothyroxin gemacht und bei allen wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt. Siehe dazu Tabelle 10.

Im nächsten Schritt wurde verglichen, ob bei diesen Studien ein Rückgang der CIMT durch Levothyroxin erreicht werden kann. Die ersten Studien wurden alle als offene prospektive Studien angelegt. Eine Arbeit verglich den Effekt von Levothyroxin und von Statinen in

Patientinnen und Patienten mit sHT in prospektiver randomisierter kontrollierter Form. (39) In allen diesen Studien zeigt sich durch Levothyroxin ein signifikanter Rückgang der CIMT. Auch diese Ergebnisse sind in Tabelle 10 veranschaulicht. Interessant ist, dass die CIMT der verschiedenen Studien schon in ihren Ausgangswerten unterschiedliche Ergebnisse liefern, was möglicherweise auf die verschiedenen Ethnizitäten zurückzuführen ist. So schwanken die Durchschnittswerte von 0,64 mm bis 0,84 mm vor der Therapie.

Tabelle 10: Der Vergleich von CIMT vor und nach Therapie mit Levothyroxin im Vergleich zu gesunden Personen

	CIMT vor Therapie	CIMT nach Therapie	CIMT von Gesunden
Kebapcilar L. (40)	0.64 ± 0.13 mm	0.63 ± 0.12 mm	0.57± 0.08 mm
Duman D. (39)	0,65 ± 0,99 mm	0,55 ± 0,08 mm	0,54 ± 0,10 mm
Kim S. (41)	0,67 ± 0,11 mm	0,60 ± 0,10 mm	0.57± 0.08 mm
Monzani F. (42)	0,75 ± 0,13 mm	0,67 ± 0,13 mm	0,63 ± 0,07 mm
Adrees M. (43)	0,82 ± 0,20 mm	0,71 ± 0,20 mm	-

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde von Blum M. und seinem Team eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. (44) Dies geschah im Zuge der TRUST Studien, welche den Nutzen von Levothyroxin bei sHT bei älteren Personen erforscht. Diese Studie ergab keinen Rückgang der CIMT. Es war die am größten angelegte Arbeit und war neben der Studie von Monzani F., als einzige eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie. Patientinnen und Patienten wurden zufällig der Levothyroxin- oder der Placebo-Gruppe zugeordnet. Nach mindestens 18 Monate euthyreoter Stoffwechsellage wurden neben der durchschnittlichen CIMT auch sekundäre Ziele wie die maximale CIMT, das Vorhandensein von Plaques und die maximale Dicke der Plaques verfolgt. Es wurde in keinen der erhobenen Parameter ein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe festgestellt. Mögliche Unterschiede, welche einen Einfluss auf die abweichenden Ergebnisse der vorangegangenen Studien haben, wurden in Tabelle 11 zusammengefasst.

In der Studie von Blum M. war der durchschnittliche Ausgangswert von TSH, mit Ausnahme Monzani F., entscheidend niedriger. Es könnte die Ergebnisse erklären, da möglicherweise der Effekt auf die CIMT größer ist bei Patientinnen und Patienten, die unter einer schwereren Form von sHT leiden. Diese Ausgangswerte führten dazu, dass die Erkrankten eine niedrigere durchschnittliche und finale Dosierung von Levothyroxin erhielten. Mit nur 43 µg war bei seinen Patientinnen und Patienten weniger Levothyroxin nötig, um einen euthyreoten Zustand herzustellen. Möglicherweise hat die Dosierung von Levothyroxin einen Einfluss auf

die CIMT. Von der Geschlechterverteilung waren in allen anderen Studien deutlich mehr Frauen als Männer. Interessant ist auch, dass das Durchschnittsalter bei der Studie von Blum M. entscheidend höher ist. Wie schon durch die vorher erwähnte Metastudie postuliert wurde, profitieren älter sHT Erkrankte in Bezug auf Atherosklerose- und KHK-Risikominde- rung von einer Therapie mit Levothyroxin nicht. (38) Ein weiterer Unterschied, welcher nicht in Tabelle 11 aufgeführt ist, behandelt die Vormedikation der untersuchten Patientin- nen und Patienten. In der Studie von Blum M. erhielten mehr als 40 % bereits vorab eine Statintherapie, ein Kriterium, welches bei den anderen Studien zu einem Studienausschluss geführt hat. Möglicherweise hatte diese Vormedikation ebenfalls einen Einfluss auf die CIMT. Duman D., welcher den Effekt von Simvastatin und Levothyroxin in Bezug auf die CIMT verglich, kam auf das Ergebnis, dass beide Medikamente einen Rückgang der CIMT erbrachten. (39) Leider wurden in der Studie von Blum M. keine CIMT-Messungen vor der Therapie vorgenommen, sodass nicht verglichen werden kann, ob es in Subgruppen, wie zum Beispiel bei Frauen oder bei Erkrankten, welche nicht bereits vorab eine Therapie er- hielten, es zu einem Rückgang der CIMT kam.

Tabelle 11: Unterschiede in den Studien zum Thema CIMT bei Patientinnen und Patienten mit latenter Hypothyreose

	TSH ¹ in µU/ml	T ₄ ¹ in ng/dl	Levothyroxin Dosierung	Geschlecht m zu w	Alter in Jahren
Kebapcilar L. (40)	11,2 ± 7,5	1,17 ± 0,23	100 µg	7 zu 31	50 ± 10
Duman D. (39)	10,9 ± 5,8	1,15 ± 0,11	100 µg	0 zu 20	36 ± 11
Kim S. (41)	12,3 ± 5,9	0,99 ± 0,18	67 µg	5 zu 31	36 ± 6,2
Adrees M. (43)	13,2 ± 4,5	0,81 ± 0,42	100 µg	0 zu 56	50 ± 9,0
Monzani F. (42)	6,31	0,86 ± 0,20	70 µg	8 zu 37	37 ± 11
Blum M. (44)	6,40 ± 2,02	1,05 ± 0,16	43 µg	98 zu 87	74

¹ Werte vor der Therapie mit Levothyroxin

3.2.3 Schlussfolgerung

Hypothyreose

Alle drei untersuchten Studien sprechen für die positive Wirkung von Levothyroxin auf die CIMT. (33–35) Die Mechanismen zwischen Hypothyreose und Atherosklerose sind noch nicht genau geklärt und benötigen noch weitere Forschung. Zu beachten ist, dass alle drei Studien von demselben Institut ausgehen und es sich nicht um randomisierte Studien handelt, sondern um offene prospektive Studien. Weiters war die Anzahl an Patientinnen und Patienten in allen drei Studien niedrig. (33,35 und 36 Personen)

Subclinical Hypothyreose

Die Frage, ob eine Therapie zur Behandlung und Vorsorge von Atherosklerose sinnvoll ist, kann noch nicht endgültig beantwortet werden. Trotz vielversprechender Ergebnisse in offenen prospektiven Studien zeigt sich in einer der aktuellsten und größten, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie keine Veränderung der CIMT durch eine Levothyroxin-Therapie. Weitere Studien sollten der Frage nachgehen, ob es einen positiven Effekt bei jüngeren Patientinnen und Patienten haben könnte. Weiters sollte der Frage nachgegangen werden, wie weit die Senkung der Blutfette durch Levothyroxin den Verlauf der Atherosklerose beeinflusst und ob Patientinnen und Patienten von einer Statintherapie oder einer Kombinationstherapie mehr profitieren würden. Die hier vorgestellte Studie von Duman (39) beschäftigt sich zwar mit dieser Frage, jedoch ist die Studie nur sehr kurz angelegt (für drei Monate im euthyreoten Zustand) und mit nur wenigen Patientinnen und Patienten (jeweils nur 20 Personen pro Gruppe).

3.3 Schilddrüsenhormone und Herzerkrankungen

Schilddrüsenhormone haben einen Einfluss auf den Verlauf bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Während eine Therapie bei einer manifesten Hypothyreose indiziert ist, stellt sich die Frage, ob Patientinnen und Patienten mit einer latenten Hypothyreose nicht auch von einer Substitutionstherapie profitieren würden.

Studien, auf welche Bezug genommen wird sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Übersicht über aktuelle Studien zum Thema Schilddrüsenhormone beim Herzerkrankten

Name	Setting	Ergebnis
Mitschell J.E.	Daten von HI Per. der SCD-HeFT-Studie Zusammenhang TSH und Mortalität	Hypothyreose bei symptomatischen HI führt zu erhöhter Mortalität
Seo S.M.	Erkrankte mit AMI TSH und Mortalität	Bei AMI und erhöhtem TSH kommt es zu einer erhöhten Mortalität
Asvold B.	Krankenhaus Aufenthalte wegen erstmalig aufgetretenem AMI und Tod durch KHK	Erhöhtes THS spricht für erhöhte Mortalität bei KHK bei Frauen, aber kein erhöhtes Risiko generell einen AMI zu erleiden
Stott D.J.	Prophylaktische Levothyroxin Gabe bei älteren sHT Personen	Keine Benefits gegenüber der Placebogruppe
Carney R.M.	Prognosefaktoren für Antidepressionstherapie bei KHK Erkrankten	Niedrige freie T ₄ -Werte haben einen signifikanten Zusammenhang mit dem Erfolg einer Antidepressionstherapie
Seo C.	DM Typ II Erkrankte mit diabetischer Nephropathie und sHT	Es zeigten sich weniger AMI und zerebrovaskuläre Ereignisse bei Therapie mit Levothyroxin im Vergleich zur Placebogruppe

Die erste Studie von Mitchell J.E. untersuchte den Zusammenhang bei herzkranken Patientinnen und Patienten zwischen TSH und dem Verlauf der Erkrankung. (45) Die Daten von 2.225 Patientinnen und Patienten mit ischämischer oder nicht ischämischer Herzinsuffizienz, die im Zuge der Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) (46) randomisiert eine Therapie mit Amiodaron oder Placebo erhielten, oder einen Herzschrittmacher implantiert bekamen, wurden für diese Studie untersucht. TSH wurde am Beginn und in Folge alle sechs Monate für die Dauer von fünf Jahren gemessen und die Werte mit der Mortalität verglichen. Die Patientinnen und Patienten wurden in die Gruppen Hypothyreose (12%), Hyperthyreose (1%) und in Euthyreote (87%) unterteilt. Personen mit einer Hypothyreose, waren vermehrt Frauen und älter als die euthyreote Gruppe. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass sich abnormale Schilddrüsenhormonwerte mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht.

Auf dieses Ergebnis kommt auch Seo S. M. in seiner Studie, in welcher er 1.977 Patientinnen und Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) untersuchte. (47) Es wurden Personen mit normalen Schilddrüsenwerten (1.846) und Personen, welche unter manifester oder latenter Hypothyreose litten (131) begleitet und Unterschiede in der Mortalität verglichen. Patientinnen und Patienten mit AMI und erhöhten TSH-Werten hatten ein schlechteres Behandlungsergebnis und erhöhte Mortalität.

In einer großangelegten Studie von Asvold B. wurden 26.707 Probandinnen und Probanden über einen Zeitraum von zwölf Jahren beobachtet. Die erhobenen Daten kommen von der HUNT Studie. (48) Von diesen erlitten 960 Personen erstmalig einen Myokardinfarkt (AMI) und 558 starben an den Folgen einer KHK. Auch diese Studie zeigte, dass erhöhte TSH-Werte mit einer erhöhten Sterberate bei KHK Erkrankten in Zusammenhang stehen. Jedoch zeigte sich dieser Effekt nur bei Frauen, für Männern war in dieser Studie das Risiko zu versterben gleich. Möglicherweise war bei den vorherigen Studien die Patientenzahl zu klein, um eine sichere Unterscheidung zwischen Männern und Frauen zu treffen. Weiters wurde in der Studie von Asvold B. festgestellt, dass erhöhte TSH-Werte zwar die Mortalität bei Frauen mit einer KHK Erkrankungen steigern, aber, dass erhöhte TSH-Werte nicht das Risiko einen AMI zu erleiden, steigern. Diese Ergebnisse sprechen gegen eine Therapie einer latenten Hypothyreose zur Prophylaxe von Herzerkrankungen.

Dieses wird auch von einer Studie von Stott D.J. untermauert. (49) Hierbei wurden 737 ältere Patientinnen und Patienten, mindestens 65 Jahre mit sHT, randomisiert und doppelblind in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe erhielt Levothyroxin bis zur Normalisierung der Schilddrüsenwerte, die zweite erhielt Placebo. Nach einem Jahr wurden als primärer Outcome der „thyroid-specific quality-of-life“ Score erhoben. Sekundäre Outcomes waren neben weiteren Scores über Lebensqualität auch der Blutdruck, das Gewicht, der BMI sowie fatale und nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse. Weder in den erhobenen Scores noch in den herzkreislaufbezogenen Ergebnissen konnte ein Benefit für eine Therapie mit Levothyroxin festgestellt werden.

Eine Studie von Carney R.M. zeigt einen weiteren Einflussfaktor von Schilddrüsenhormonen bei KHK Patientinnen und Patienten. Depression nach AMI erhöht das Mortalitätsrisiko um das 2,7-fache, wie eine aktuelle Metastudie zeigt. (50) Carney R.M. suchte in 157 KHK Patientinnen und Patienten mit moderaten bis schweren Depression Prognosefaktoren für das Anschlagen der Depressionstherapien. Seine Ergebnisse zeigen, dass Erkrankte mit niedrigen freien T₄ -Werten schlechter auf die antidepressive Therapie ansprechen. (51)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patientinnen und Patienten mit Herzerkrankungen und abnormalen Schilddrüsenhormon-Werten, vor allem erhöhtem THS-Wert, eine erhöhte Mortalität aufweisen. Eine prophylaktische Therapie von sHT Erkrankten ist umstritten und kann nicht allgemein empfohlen werden. Vor allem ältere Personen scheinen nicht von der Therapie mit Levothyroxin zu profitieren. Eine Subgruppe, welche profitieren könnte, sind Patientinnen und Patienten mit Diabetes Mellitus Typ II und einer diabetischen Nephropathie. In einer Studie von Deo C. erhielten von 257 sHT Patientinnen und Patienten mit den oben genannten Diagnosen 87 eine Levothyroxin Therapie. Nach einer durchschnittlichen Follow Up Zeit von 38 Monaten wurden kardiovaskuläre Ereignisse miteinander verglichen. Während die Therapie keine Auswirkungen auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) hatte, wurden weniger AMI und zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie zur Bestätigung dieser Ergebnisse ist noch ausständig.

3.4 Nonthyroidal Illness Syndrom

Nonthyroidal Illness Syndrom (NTIS), auch Low-T₃ Syndrom genannt, beschreibt eine Stoffwechsellage in der THS und T₄ im Normbereich liegen, aber zu wenig T₃ vorhanden ist. Obwohl die genaue pathophysiologische Ursache noch nicht geklärt ist, legt die Studie von Vidart J. nahe, dass oxidativer Stress eine wichtige Rolle spielt. (52) In Tabelle 13 sind aktuelle Studien zum Thema NTIS aufgeführt, welche neben der Entstehung dieser Krankheit auch der Frage nachgehen, ob und bei wem eine Therapie sinnvoll ist.

Tabelle 13: Übersicht über aktuelle Studien zum Thema NTIS

Name	Setting	Ergebnis
Iltumur K.	T ₃ bei Herzstillstand und AMI - ohne Wiederbelebung	Signifikante Unterschiede in T ₃ , vor allem nach Herzstillstand, aber keine Unterschiede in T ₄ u TSH
Vidart J.	N-Acetylcystein Therapie bei AMI	oxidativer Stress hat Einfluss auf NTIS
Iervasi G.	Follow Up Studie von Herzkranken Personen	Niedrige T ₃ -Werte sind ein starker Prognosefaktor für die Mortalität
Spratt D.I.	Intravenöse T ₃ Therapie bei Bypass-OP	Keine Unterschiede in gemessenen Parametern außer höherer Herzindex 6 Stunden postoperativ
Choi Y.S.	Orale T ₃ Therapie bei Bypass-OP	Keine klinischen Benefits
Bettendorf M.	T ₃ -Therapie bei Kindern post-Bypass-OP	Verbessert Herzfunktion, reduzierte ICU-Aufenthalte, keine NW
Mittnacht J.	Follow Up Studie von Bettendorf M.	Keine Unterschiede in der neurologischen Entwicklung

Die erste Studie von Iltumur K. vergleicht Schilddrüsenhormonwerte von Personen mit Herzstillstand, von Personen, welche einen AMI hatten, aber keine Wiederbelebnungsmaßnahmen benötigten und gesunden Personen. (53) Schilddrüsenhormonwerte wurden nach drei Tagen sowie nach 2 Monaten bestimmt. T₃ ist am dritten Tag post Ereignis am niedrigsten in der Gruppe mit Herzstillstand gefolgt von der AMI Gruppe. Beide sind signifikant niedriger als die Kontrollgruppe. Freies T₃ ist nur in der Herzstillstandgruppe signifikant erniedrigt. TSH sowie T₄ und freies T₄ sind nicht signifikant erhöht. Die Messung nach zwei Monaten zeigt, dass sich die T₃-Werte der Herzstillstandgruppe signifikant verbessert hatten.

Diese Studie bestätigt, dass bei schweren Herzerkrankungen in der akuten Phase erniedrigte T₃-Werte vorliegen, mit normalen T₄- und TSH-Werten. Sie zeigt aber auch, dass sich diese bei Besserung der Grunderkrankung wieder erholen.

In einer Studie von Iervasi G. zeigt sich das niedrige T₃-Werte ein starker Prädiktor für die Mortalität von herzkranken Patientinnen und Patienten ist. (54) 573 Personen wurden dafür in zwei Gruppen unterteilt, eine mit normalen und eine mit erniedrigten T₃-Werten. Diese wurden für ein Jahr beobachtet. Es verstarben signifikant mehr Erkrankte mit niedrigen T₃-Werten. Weite Faktoren, welche zu einem schlechteren Outcome führten, waren Dyslipidämie, hohes Alter und eine erniedrigte linksventrikuläre EF, jedoch kein anderer singulärer Prädiktor war so aussagekräftig wie T₃. Jedoch zeigen Studien von Choi Y.S. und von Spratt D.I., dass eine Substitutionstherapie bei Erwachsenen, welche am Herzen operiert wurden, keinen Benefit bringen. Choi Y.S. verabreichte bei seiner randomisierten und doppelblinden Studie 100 Patientinnen und Patienten entweder viermal Placebo oder viermal 20 µg T₃ oral innerhalb von zwölf Stunden. (55) Verglichen wurden neben hämodynamischen Variablen wie Hf, MAP und der Sauerstoffsättigung auch die Anzahl von postoperativen Todesfällen. Es konnten keine signifikanten Verbesserungen durch die T₃-Therapie festgestellt werden.

Spratt D.I. untersuchte ebenfalls in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie den therapeutischen Effekt von T₃. (56) Es erhielten 59 Patientinnen und Patienten entweder T₃ oder Placebo intravenös für 24 Stunden. Abgesehen von einer Steigerung des kardialen Index nach 6 Stunden in der T₃-Gruppe waren keine Verbesserungen durch T₃ ersichtlich. Die Therapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf Testosteron, Östrogen, Wachstumshormon, Insulinartigen Wachstumsfaktor 1 oder auf den Eisenwert. Bei Erwachsenen scheint eine Substitutionstherapie nicht sinnvoll zu sein, aber bei einer Studie bei Kindern welche Operationen am Herzen mit einer Herz-Lungen-Maschine erhielten, erwies sich, dass eine Therapie mit T₃ postoperativ den Herzindex signifikant erhöhte und die Zeit auf der Intensivstation verkürzte. (57) Bettendorfer M. untersuchte dies bei 40 Kindern, welche er randomisiert in zwei Gruppen teilte.

In einer Follow-Up Studie untersuchte Mitnacht J. ob es bei diesen Kindern zu neurologischen Langzeitfolgen gekommen ist. 70 % der Kinder konnten wieder für diese Studie gewonnen werden und wurden auf ihre kognitiven und motorischen Entwicklungen getestet. Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede in den beiden Gruppen. Nach aktueller Studienlage scheint die Therapie nur akut die Situation der Kinder verbessert zu haben und keine Langzeiteffekte zu haben.

3.5 Fazit und Ausblick

Ischämische Herzerkrankungen sind die Haupttodes-Ursache der Welt. Forschung, um diese Zahlen zu dezimieren, ist wichtig und Schilddrüsenhormone, welche so einen großen Einfluss auf das System haben, könnten dabei eine entscheidende Rolle spielen.

Studien zu neuen cholesterinsenkenden Medikamenten über den TR- β zeigen eine gute fett-senkende Wirkung, ohne Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System und den Schilddrüsenhormon-Stoffwechsel, jedoch oft mit leichten Anstiegen der LFP. Genaue Studien, welche den pathophysiologischen Zusammenhang beleuchten sind ein wichtiger Schritt für die Entwicklung sicherer Medikamente. Wenn diese Medikamente nach erfolgreichem Abschluss der Phase-3-Studien zugelassen werden, werden in Phase-4-Studien die Langzeitfolgen beobachtet werden. Weiters wären Vergleichsstudien zwischen diesen Medikamenten und den etablierten Statinen im weiteren Verlauf interessant.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Schilddrüsenhormone einen wesentlichen Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System haben. Die meisten Studien weisen darauf hin, dass sowohl eine latente als auch manifeste Hypothyreose zu einem schlechteren Outcome bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen führt. Während die Therapie einer manifesten Hypothyreose klare Benefits, nicht nur für kardiovaskuläre Erkrankungen, zeigt, kann keine allgemeine Therapieempfehlung bei latenter Hypothyreose (sHT) gegeben werden. Studien zeigen, dass ältere Menschen prophylaktisch nicht von Levothyroxin profitieren. Weitere Studien, welche jüngere Patientinnen und Patienten mit einbeziehen, wären ein nächster Schritt, um die Frage zu beantworten, für wen eine prophylaktische Therapie der sHT sinnvoll sein könnte. Auch die Untersuchung ob spezielle Risikogruppen einen Benefit zeigen, könnten Ziel neuer Studien sein.

Bei Patientinnen und Patienten, welche ein NTIS entwickeln, zeigen Studien, dass eine Therapie dieser in der Regel keinen Benefit bringt. Interessant ist hier jedoch, dass Kinder nach Herzoperationen schon profitieren. Die Studien, welche bei Kindern einen Benefit gezeigt haben, unterscheiden sich in der Dauer der Therapie im Vergleich zu den Studien an Erwachsenen. Die Kinder erhielten bis zu 12 Tagen eine Therapie mit T_3 , während Erwachsene nur eine Therapie für 3 Tage erhielten. Auch wenn die Arbeiten zeigen, dass sich der T_3 -Wert in der Regel nach ein paar Tagen wieder normalisiert, wäre es interessant, ob auch Erwachsene Patientinnen und Patienten von einer längeren Therapie profitieren würden.

Literaturverzeichnis

1. Ludvik B, Bischof M, Kraupp M, Luger A. Endokrinologie und Stoffwechsel. 5., akt. Aufl. Wien: facultas.wuv; 2011. 210 S. (MCW-Block 10).
2. Waldeyer A, Anderhuber F, Herausgeber. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band ; [44 Tabellen]. 19., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin: de Gruyter; 2012. 1176 S. (De Gruyter Studium).
3. Sobotta J, Welsch U, Herausgeber. Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie ; mit 21 Tabellen ; [+ mit dem plus im Web, Zugangscode im Buch, www.studentconsult.de]. 2., völlig überarb. Aufl., 4. Nachdr. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2009. 676 S.
4. Lüllmann-Rauch R. Histologie: Verstehen, Lernen, Nachschlagen. Stuttgart: Thieme; 2003. 552 S.
5. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med.* Juni 2018;283(6):530–43.
6. Silbernagl S, Despopoulos A, Gray R, Rothenburger A. Taschenatlas Physiologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Thieme; 2012. 455 S.
7. Hinghofer-Szalkay H. <http://physiologie.cc/XII.6.htm#Mech>. 2019.
8. Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. Epstein FH, Herausgeber. *N Engl J Med.* 15. Februar 2001;344(7):501–9.
9. Blum HE, Müller-Wieland D, Herausgeber. Klinische Pathophysiologie [Internet]. 10. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 19. August 2019]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-004-132250>
10. Bergmann A, Schübel J, Brüdel K-H. Vorstellung der neuen DEGAM-Leitlinie (S2k) - Erhöhter TSH-Wert bei erwachsenen Patienten in der Hausarztpraxis - Online ZFA [Internet]. 2017 [zitiert 8. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.online-zfa.de/archiv/ausgabe/artikel/zfa-4-2017/49047-103238-zfa20170150-0155-erhoehter-tsh-wert-bei-erwachsenen-patienten-in-der-hausarztpraxis/>
11. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, u. a. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ.* 11. November 2008;337:a2423.
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, u. a. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet Lond Engl.* 8. Oktober 2005;366(9493):1267–78.
13. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, u. a. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* Juli 2011;32(14):1769–818.

14. Waters David D., Brotons Carlos, Chiang Cheng-Wen, Ferrières Jean, Foody JoAnne, Jukema J. Wouter, u. a. Lipid Treatment Assessment Project 2. *Circulation*. 7. Juli 2009;120(1):28–34.
15. Joy TR. Narrative Review: Statin-Related Myopathy. *Ann Intern Med*. 16. Juni 2009;150(12):858.
16. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in Lipoprotein(a) Levels in Overt and Subclinical Hypothyroidism Before and During Treatment. *Thyroid*. September 2000;10(9):803–8.
17. Strisower B, Elmlinger P, Gofman JW, Delalla O. THE EFFECT OF L-THYROXINE ON SERUM LIPOPROTEIN AND CHOLESTEROL CONCENTRATIONS. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Januar 1959;19(1):117–26.
18. Strisower B, Gofman JW, Galioni E, Rubinger JH, O'Brien GW, Simon A. EFFECT OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF DESICCATED THYROID ON SERUM LIPOPROTEIN AND CHOLESTEROL LEVELS. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Januar 1955;15(1):73–80.
19. Grover GJ, Egan DM, Sleph PG, Beehler BC, Chiellini G, Nguyen N-H, u. a. Effects of the Thyroid Hormone Receptor Agonist GC-1 on Metabolic Rate and Cholesterol in Rats and Primates: Selective Actions Relative to 3,5,3'-Triiodo-L-Thyronine. *Endocrinology*. 1. April 2004;145(4):1656–61.
20. Grover GJ, Mellström K, Ye L, Malm J, Li Y-L, Bladh L-G, u. a. Selective thyroid hormone receptor- β activation: A strategy for reduction of weight, cholesterol, and lipoprotein (a) with reduced cardiovascular liability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19. August 2003;100(17):10067.
21. Johansson L, Rudling M, Scanlan TS, Lundasen T, Webb P, Baxter J, u. a. Selective thyroid receptor modulation by GC-1 reduces serum lipids and stimulates steps of reverse cholesterol transport in euthyroid mice. *Proc Natl Acad Sci*. 19. Juli 2005;102(29):10297–302.
22. Ladenson PW, Olsson AG, Baxter JD. Use of the Thyroid Hormone Analogue Eprotirome in Statin-Treated Dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2010;11.
23. Berkenstam A, Kristensen J, Mellstrom K, Carlsson B, Malm J, Rehnmark S, u. a. The thyroid hormone mimetic compound KB2115 lowers plasma LDL cholesterol and stimulates bile acid synthesis without cardiac effects in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 15. Januar 2008;105(2):663–7.
24. Eprotirome in patients with familial hypercholesterolaemia (the AKKA trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1. Juni 2014;2(6):455–63.
25. Fujitaki JM, Cable EE, Ito BR, Zhang B-H, Hou J, Yang C, u. a. Preclinical Pharmacokinetics of a HepDirect Prodrug of a Novel Phosphonate-Containing Thyroid Hormone Receptor Agonist. *Drug Metab Dispos*. 1. November 2008;36(11):2393–403.
26. Lian B, Hanley R, Schoenfeld S. A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability and

- Pharmacokinetics of the Liver-Selective Tr-Beta Agonist Vk2809 (mb07811) in Hypercholesterolemic Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 19. Januar 2019;67(13 Supplement):1932.
27. Kelly MJ, Pietranico-Cole S, Larigan JD, Haynes N-E, Reynolds CH, Scott N, u. a. Discovery of 2-[3,5-Dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor β Agonist in Clinical Trials for the Treatment of Dyslipidemia. *J Med Chem*. 22. Mai 2014;57(10):3912–23.
 28. Taub R, Chiang E, Chabot-Blanchet M, Kelly MJ, Reeves RA, Guertin M-C, u. a. Lipid lowering in healthy volunteers treated with multiple doses of MGL-3196, a liver-targeted thyroid hormone receptor- β agonist. *Atherosclerosis*. Oktober 2013;230(2):373–80.
 29. Sjouke B, Elbers LPB, van Zaane B, Kastelein JJP, Hovingh GK, Gerdes VEA. Effects of Supra-Physiological Levothyroxine Dosages on Liver Parameters, Lipids and Lipoproteins in Healthy Volunteers: A Randomized Controlled Crossover Study. *Sci Rep* [Internet]. Dezember 2017 [zitiert 23. August 2019];7(1). Verfügbar unter: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-14526-2>
 30. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 30. Januar 2007;115(4):459–67.
 31. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J*. 2. August 2010;31(16):2041–8.
 32. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Juni 2003;88(6):2438–44.
 33. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, u. a. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. November 2003;59(5):607–12.
 34. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, u. a. Change in von Willebrand factor and carotid intima-media thickness in hypothyroid patients with normal thyroid function after levothyroxine replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. Februar 2004;150(2):125–31.
 35. Toshiki N. Plasma levels of adiponectin and soluble thrombomodulin in hypothyroid patients with normal thyroid function following levothyroxine replacement therapy. *Biomed Pharmacother*. 1. Dezember 2005;59(10):571–7.
 36. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, u. a. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Arch Intern Med*. 28. November 2005;165(21):2460.
 37. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, u. a. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults. *JAMA*. 1. März 2006;295(9):1033.

38. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SHS. The Influence of Age on the Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Ischemic Heart Disease: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* August 2008;93(8):2998–3007.
39. Duman D, Demirtunc R, Sahin S, Esertas K. The effects of simvastatin and levothyroxine on intima-media thickness of the carotid artery in female normolipemic patients with subclinical hypothyroidism: a prospective, randomized-controlled study. *J Cardiovasc Med.* Dezember 2007;8(12):1007–11.
40. Kebapcilar L, Comlekci A, Tuncel P, Solak A, Secil M, Gencel O, u. a. Effect of levothyroxine replacement therapy on paraoxonase-1 and carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* Januar 2010;16(1):CR41-47.
41. Kim S-K, Kim S-H, Park K-S, Park S-W, Cho Y-W. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. *Endocr J.* 2009;56(6):753–8.
42. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, u. a. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo- Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* Mai 2004;89(5):2099–106.
43. Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, Boran G. Effects of 18 months of l-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* August 2009;71(2):298–303.
44. Blum MR, Gencer B, Adam L, Feller M, Collet T-H, da Costa BR, u. a. Impact of Thyroid Hormone Therapy on Atherosclerosis in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. August 2018;103(8):2988–97.
45. Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, Anderson J, Johnson GW, Poole JE, u. a. Thyroid Function in Heart Failure and Impact on Mortality. *JACC Heart Fail.* Februar 2013;1(1):48–55.
46. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, u. a. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 20. Januar 2005;352(3):225–37.
47. Seo SM, Koh Y-S, Park H-J, Kim DB, Her SH, Lee JM, u. a. Thyroid stimulating hormone elevation as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* Oktober 2018;41(10):1367–73.
48. Fossen C. HUNT - The Nord-Trøndelag Health Study [Internet]. [zitiert 15. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.ntnu.edu/hunt>
49. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, u. a. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 29. Juni 2017;376(26):2534–44.
50. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and

- cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. Mai 2011;33(3):203–16.
51. Carney RM, Freedland KE, Steinmeyer B, Rubin EH, Mann DL, Rich MW. Cardiac Risk Markers and Response to Depression Treatment in Patients With Coronary Heart Disease: *Psychosom Med*. Januar 2016;78(1):49–59.
 52. Vidart J, Wajner SM, Leite RS, Manica A, Schaan BD, Larsen PR, u. a. N-Acetylcysteine Administration Prevents Nonthyroidal Illness Syndrome in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. Dezember 2014;99(12):4537.
 53. Iltumur K, Olmez G, Arıturk Z, Taskesen T, Toprak N. Clinical investigation: thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome. *Crit Care*. 2005;9(4):R429.
 54. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, u. a. Low-T3 Syndrome: A Strong Prognostic Predictor of Death in Patients With Heart Disease. *Circulation*. 11. Februar 2003;107(5):708–13.
 55. Choi YS, Shim JK, Song JW, Song Y, Yang S-Y, Kwak YL. Efficacy of Perioperative Oral Triiodothyronine Replacement Therapy in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Dezember 2013;27(6):1218–23.
 56. Spratt DI, Frohnauer M, Cyr-Alves H, Kramer RS, Lucas FL, Morton JR, u. a. Physiological effects of nonthyroidal illness syndrome in patients after cardiac surgery. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. Juli 2007;293(1):E310–5.
 57. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, Ulmer HE, Heinrich UE. Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *The Lancet*. August 2000;356(9229):529–34.