

Diplomarbeit

**Schilddrüse und Leistungssport
Funktionsstörungen der Schilddrüse und deren
Behandlung im Kontext mit der Leistungsfähigkeit von
Sportlern und Sportlerinnen**

eingereicht von

Heidelis Anna Seebacher

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr^{in.} med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

und

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Josef Donnerer

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 5.3.2018

Heidelis Seebacher, eh.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	1
DANKSAGUNGEN	4
ZUSAMMENFASSUNG	5
ABSTRACT	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	9
1 EINLEITUNG	10
1.2. PHYSIOLOGIE DER SCHILDDRÜSE	11
1.2.1 GRUNDLEGENDE FUNKTIONEN UND STEUERUNG DER SCHILDDRÜSE	11
1.2.2 BILDUNG, AKTIVIERUNG UND TRANSPORT VON SCHILDDRÜSENHORMONEN	12
1.2.3 WIRKUNG DER SCHILDDRÜSENHORMONE	15
1.3 PATHOLOGIEN DER SCHILDDRÜSE	19
1.3.1 STRUMA	19
1.3.2 THYREOIDITIDEN	20
1.3.2.1 MORBUS HASHIMOTO	20
1.3.2.2 MORBUS BASEDOW	21
1.4 HYPOTHYREOSE	22
1.4.1 URSACHEN DER HYPOTHYREOSE	22
1.4.1.1 PRIMÄRE HYPOTHYREOSE	22
1.4.1.2 SEKUNDÄRE HYPOTHYREOSE	23
1.4.1.3 TERTIÄRE HYPOTHYREOSE	23
1.4.2 SYMPTOME DER HYPOTHYREOSE	24
1.5 HYPERTHYREOSE	25
1.5.1 URSACHEN UND KLASSIFIKATION DER HYPERTHYREOSE	25
1.5.1.1 PRIMÄRE HYPERTHYREOSE	26
1.5.1.2 ZENTRALE HYPERTHYREOSE	26
1.5.2 SYMPTOME DER HYPERTHYREOSE	26
1.5.2.1 ALLGEMEINE SYMPTOME	26
1.5.2.2 THYREOTOXISCHE KRISE	28
1.6 THERAPIE VON SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN	29
1.6.1 STRUMATHERAPIE	29
1.6.2 THERAPIE DER HYPOTHYREOSE	30
1.6.2.1 MONO – UND KOMBINATIONSTHERAPIE MIT LEVOTHYROXIN	30
1.6.2.2 UNTERSTÜTZENDE THERAPIE MIT SELEN	32
1.6.3 THERAPIE DER HYPERTHYREOSE	33
1.6.3.1 THYREOSTATISCHE THERAPIE	33
1.6.3.2 OPERATIVE THERAPIE	34
1.6.3.3 RADIOJODTHERAPIE	34
1.6.3.4 BEHANDLUNG DER KARDIALEN SYMPTOME	35

<i>1.6.3.5 THERAPIE DER THYREOTOXISCHEN KRISE</i>	35
2 MATERIAL UND METHODEN	36
3 ERGEBNISSE	37
<i>3.1 SYMPTOME DER HYPOTHYREOSE MIT EINFLUSS AUF DIE LEISTUNGSFÄHIGKEIT</i>	37
<i>3.2 SYMPTOME DER HYPERTHYREOSE MIT EINFLUSS AUF DIE LEISTUNGSFÄHIGKEIT</i>	43
<i>3.3 LEISTUNGSFÄHIGKEIT NACH ERFOLGREICHER THERAPIE DER HYPOTHYREOSE</i>	50
<i>3.4 LEISTUNGSFÄHIGKEIT NACH ERFOLGREICHER THERAPIE DER HYPERTHYREOSE</i>	52
<i>3.5 AUSWIRKUNG VON LEISTUNGSSPORT AUF DIE SCHILDDRÜSE</i>	53
<i>3.5.1 VERÄNDERUNGEN DER SCHILDDRÜSENHORMONPARAMETER DURCH TRAINING</i>	53
<i>3.5.2 EINFLUSS VON UMGEBUNGSTEMPERATUR UND TRAINING AUF DIE SCHILDDRÜSE</i>	58
<i>3.5.3 EINFLUSS VON ENERGIEBILANZ UND TRAINING AUF DIE SCHILDDRÜSE</i>	58
<i>3.5.4 EINFLUSS VON HÖHENTRAINING AUF DEN THYREOTROPEN REGELKREIS</i>	59
<i>3.5.5 AUSWIRKUNG VON ÜBERTRAINING AUF DIE SCHILDDRÜSE</i>	60
4 DISKUSSION	61
5 LITERATURVERZEICHNIS	64

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich im Rahmen meiner Diplomarbeit begleitet haben.

Besonderer Dank gilt Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler sowie Univ. – Prof. Dr.med.univ. Josef Donnerer für die Betreuung meiner Diplomarbeit.

Danken möchte ich außerdem meinem Partner Philipp Tichy sowie Frau MMag.phil. Ingrid Zeilinger für das Gegenlesen dieser Diplomarbeit sowie für das Einbringen von Ideen und Vorschlägen.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern Andrea Seebacher und Mag. Alfred Seebacher bedanken, die mir durch ihre großzügige Unterstützung mein Studium ermöglicht haben.

Ein besonderer Dank gilt auch all meinen Kommilitonen und Freunden, durch deren Anregungen meine Arbeit verbessert werden konnte und die mir während meines gesamten Studiums moralisch zur Seite standen.

Zusammenfassung

In nahezu jedem Gewebe sind Schilddrüsenhormonrezeptoren präsent, daher spielen die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃) eine zentrale Rolle im menschlichen Körper. Funktionsstörungen der Schilddrüse sind in der Bevölkerung weit verbreitet, daher ist anzunehmen, dass sie auch bei Sportlern und Sportlerinnen vorkommen.

Ziel dieser Arbeit ist es die verschiedenen Effekte von Schilddrüsenfunktionsstörungen auf den menschlichen Organismus zu beschreiben, mit besonderem Augenmerk auf die Einflüsse dieser Funktionsstörungen auf das Leistungsvermögen von Sportlern und Sportlerinnen. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Beeinflussung von Skelettmuskelfunktion, kardiovaskulären Parametern und der Lungenfunktion durch Schilddrüsenfunktionsstörungen. Eine zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist auch, ob die volle Leistungsfähigkeit durch Therapie der Schilddrüsenfunktionsstörung wiederhergestellt werden kann.

Durch eine Unterfunktion der Schilddrüse kommt es zu einer Beeinträchtigung der linksventrikulären diastolischen Funktion, einer verzögerten Vasodilatation, einem alterierten Phosphokreatinstoffwechsel der Skelettmuskulatur und einer reduzierten Vitalkapazität unter Belastung. Eine adäquate Therapie mit Levothyroxin (LT₄) verbessert sowohl die muskuläre Symptomatik als auch die diastolische Funktion des linken Ventrikels und die Lungenfunktion.

Bei der Hyperthyreose ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Ruhe erhöht und kann unter Belastung nicht adäquat gesteigert werden. Es kommt zu einer Schwäche der respiratorischen Muskulatur, einer Verringerung der Knochendichte und zu einem veränderten Stoffwechsel der Skelettmuskulatur. Eine Therapie der Überfunktion verbessert die Belastungsdyspnoe, senkt das Herzzeitvolumen in Ruhe und steigert die Knochendichte.

Ob durch Therapie dieser Funktionsstörungen die volle Leistungsfähigkeit wieder hergestellt werden kann ist anhand der derzeitigen Datenlage nicht feststellbar.

Ein weiterer Fokus der Arbeit liegt auf dem Einfluss von sportlicher Aktivität auf die Schilddrüse. Viele Faktoren wie Alter, Geschlecht, Körperfettanteil, Trainingszustand, Ernährungszustand, Seehöhe, Trainingsintensität, -dauer und -gestaltung beeinflussen den Schilddrüsenhormonhaushalt. Eine konstante Veränderung ist der

Anstieg von reverse T3 (rT3) mit steigender Trainingsbelastung um den Energieverbrauch möglichst gering zu halten.

Abstract

Thyroxine (T4) and Triiodthyronine (T3) play an important role in body function as there are great numbers of thyroidhormonereceptors in almost every tissue of the human body. Thyroid dysfunction is common, so it is a fact, that there are also athletes concerned.

Aim of this paper is to describe different effects of thyroid dysfunction on human body, especially on performance capacity of athletes. The focus therefore is on the impairment of muscle, cardiovascular and pulmonary function during thyroid dysfunction. Another question to answer is the influence of therapy on these impairments.

Hypothyroidism leads to impaired left ventricular diastolic function, delayed vasodilatation, modified phosphocreatinemetabolism in skeletal muscle and reduced vital capacity during exercise. Levothyroxine (LT4) – Therapy improves muscular symptoms and pulmonary function as well as diastolic function of left ventricle.

During Hyperthyroidism left ventricular ejection fraction at rest is increased and can not be improved during exercise. Other symptoms like respiratory muscle weakness, reduced bone density and altered skeletal muscle metabolism are common. Therapy reduces cardiac output and affects bone density and muscular symptoms in a positive way.

At this stage it is not sure if common therapy of thyroid dysfunction is able to reforge full performance capacity of athletes.

Another focus of this paper is the impact of physical activity on thyroid metabolism. Factors that affect thyroid hormone levels are age, gender, body fat percentage, baseline fitness, nutritional status, altitude, surrounding temperature as well as intensity, time and type of training. The increase of reverse T3 (rT3) simultaneously to training load is the most consistent finding and a mechanism to make energy expenditure more efficient.

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
apTT	aktivierten partiellen Thromboplastinzeit
2,3 – BPG	2,3 – Bisphosphoglycerat
DIT	Dijodtyrosin
EPO	Erythropoetin
FMD	flussvermittelten Vasodilatation
ft3	freies T3
ft4	freies T4
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLUT 4	Glucosetransporter Typ 4
HDL	High density Lipoprotein
HFmax	maximale Herzfrequenz
IGF – 1	Insulin – like – growth – factor 1
LDL	Low density Lipoprotein
LT3	Levotrijodthyronin
LT4	Levothyroxin
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MHC I	Myosin heavy chain I
MIT	Monojodtyrosin
mRNA	messenger – RNA
NaCl	Natriumchlorid
NIS	Natrium – Iodid - Symporter
NO	Stickstoffmonoxid
PSIS	Pituitary stalk interruption syndrome
RAIU	radioaktiv markiertes Jod
RPF	renaler Plasmafluss
rT3	reverse T3
SERCA 2	cardiac sarcoplasmatic reticulum calcium
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TBG	Thyroxin – bindende – Globulin
TBPA	Thyroxin – bindendes Präalbumin, Transthyretin
TG	Thyreoglobulin
TG – AK	Thyreoglobulin – Antikörper
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thyreoperoxidase
TPO – AK	Thyreoperoxidase – Antikörper
TRAK	TSH – Rezeptor – Antikörper
TSI	Thyreoidea - stimulierende - Immunglobuline
TRE	Thyroid – responsible – elements
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	Thyreoidea – stimulierendes Hormon, Thyreotropin
VO2max	maximale Sauerstoffaufnahme in mL O ₂ pro Minute

Tabellenverzeichnis

Tab.1	Übersicht über den Bildungsort und die Eigenschaften der Schilddrüsenhormone	S.15
Tab. 2	Stadien der thyreotoxischen Krise nach Herrmann	S.29
Tab. 3	Darstellung kardialer Parameter, welche durch Hypothyreose beeinflusst werden	S.39
Tab. 4	Einfluss der Hyperthyreose auf kardiale Parameter	S.44
Tab. 5	Effekte der Hyperthyreose auf die kardiale Genexpression	S.46

1 Einleitung

Die Schilddrüse hat Einfluss auf eine Vielzahl von Körperfunktionen, da Schilddrüsenhormonrezeptoren in nahezu jedem Körpergewebe exprimiert werden. Die Schilddrüse beeinflusst hauptsächlich Funktionen von Skelett- und Herzmuskel sowie Lungenfunktion, Metabolismus und das Nervensystem. Jede Veränderung der Schilddrüsenhormonlevel führt daher zu alterierten Körperfunktionen in Ruhe und bei Belastung und zu einer verminderten Leistungsfähigkeit. Umgekehrt kann auch die Trainingsbelastung direkt oder indirekt den thyreotropen Regelkreis beeinflussen. Schilddrüsenfunktionsstörungen haben eine hohe Inzidenz und kommen daher auch zwangsläufig bei Sportlern und Sportlerinnen vor. Sie können mittlerweile gut behandelt werden, es ist aber fraglich, ob die volle Leistungsfähigkeit bei wettkampfmäßig betriebenen Sport nach erfolgreicher Therapie gegeben ist. Ein positives Beispiel dafür ist die Leichtathletin Gail Devers, die nach Therapie von Morbus Basedow mehrere Medaillen bei Weltmeisterschaften und den Olympischen Spielen über 100 Meter Sprint und 100 Meter Hürdenlauf gewinnen konnte (1).

Die Erkennung von Schilddrüsenfunktionsstörungen gestaltet sich bei Sportlern und Sportlerinnen oft schwierig da sie, bedingt durch das Training, einen für diese Erkrankungen untypischen Habitus aufweisen. Zudem kann Training vor einer Bestimmung der Schilddrüsenwerte diese verändern, was die Diagnose erschwert. Da die exakte Einstellung der Schilddrüsenwerte Voraussetzung für eine optimale Leistungsfähigkeit ist, kann es von Vorteil sein, über diese Besonderheiten bei der Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Sportlern und Sportlerinnen Bescheid zu wissen, um eine optimale Behandlung zu garantieren.

In dieser Arbeit werden anhand von Literaturrecherche Physiologie und Pathologie der Schilddrüse, sowie die Auswirkungen abnormer Schilddrüsenfunktionen auf die Leistungsfähigkeit behandelt. Vice versa wird die Antwort der Schilddrüsenhormonparameter auf unterschiedliche Trainingsformen mit besonderer Rücksicht auf andere Einflüsse wie beispielsweise Umgebungstemperatur, Energiehaushalt und Höhe beleuchtet. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Veränderungen des thyreotropen Regelkreises bei Übertraining und negativer Energiebilanz gelegt.

Auf bösartige Tumoren der Schilddrüse wird nicht näher eingegangen, da dieses Thema den Rahmen der Arbeit sprengen würde.

1.2. Physiologie der Schilddrüse

1.2.1 Grundlegende Funktionen und Steuerung der Schilddrüse

Die Schilddrüse hat als endokrines Organ, ventral und lateral der Trachea gelegen die Aufgabe, die Hormone Triiodthyronin (T3) und Tetraiodthyronin (Thyroxin, T4) zu produzieren und zu sezernieren. Diese jodhaltigen Schilddrüsenhormone sind in großem Ausmaß an der Embryonalentwicklung, der Homöostase sowie an der Energie- und Wärmeproduktion im menschlichen Körper beteiligt. Die parafollikulären Zellen der Schilddrüse produzieren das Peptidhormon Kalzitinin, das maßgeblich an der Regulation des Kalziumstoffwechsels beteiligt ist (2). Die Synthese der Schilddrüsenhormone wird über ein negatives Feedbacksystem gesteuert. Der Hypothalamus sezerniert pulsatil im zirkadianen Rhythmus zirka alle zwei Stunden das Thyrotropin Releasing Hormone (TRH). Bei niedriger Schilddrüsenhormonkonzentration im Plasma ist auch die Konzentration von T3 und T4 an den hypothalamischen neurosekretorischen Zellen erniedrigt, was die TRH - Sekretion zusätzlich triggert. Zudem wird die TRH - Sekretion durch andere Hirnregionen beeinflusst. Stimulierend wirkt sich beispielsweise Kälte aus, während Fasten, Leptinmangel oder Infektionen die TRH Sekretion hemmen. TRH bewirkt die Stimulation der Prolaktinbiosynthese, sowie über die Bindung an den TRH 1 Rezeptor die Aktivierung der Thyreotropin (Thyroidea – stimulierendes Hormon, TSH) - Synthese und fördert die Sekretion von TSH aus der Adenohypophyse. Das vom Hypothalamus gebildete Somatostatin ist ein direkter Inhibitor der TSH - Synthese und hemmt somit die Produktion von Schilddrüsenhormonen. Die TSH Synthese wird zudem durch Glucocorticoide und Dopamin gehemmt, während Östrogene die TSH - Ausschüttung steigern (3).

An den Schilddrüsenepithelzellen wirkt TSH wachstumsstimulierend und fördert die Transkription und die Aktivität der für die Hormonbiosynthese verantwortlichen Proteine (2). Für die Produktion der Schilddrüsenhormone ist nicht nur TSH essentiell, auch Insulin und Insulin – like – growth – factor 1 (IGF – 1) spielen eine wichtige Rolle. Einige dieser Wachstumsfaktoren werden direkt in den Thyreozyten gebildet und inhibieren oder stimulieren lokal verschiedene Funktionen der Schilddrüse (4).

Bei erhöhter Schilddrüsenhormonkonzentration im Plasma wird die Synthese von T3 und T4 über die Hemmung der TRH - Produktion und in weiterer Folge auch über die Unterdrückung der TSH - Sekretion gehemmt. Die Suppression der TRH - Bildung und Sekretion erfolgt nicht nur über die TRH sezernierenden Neuronen im Hypothalamus, sondern auch durch Zellen die T4 in T3 umwandeln (4). Das aktive T3 hemmt dann die Transkription der Messenger – RNA (mRNA) des TRH – Vorläufermoleküls (2).

1.2.2 Bildung, Aktivierung und Transport von Schilddrüsenhormonen

T3 und T4 werden in den Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel gebildet und im Follikellumen in proteingebundener Form als Kolloid gespeichert. Die Hormone werden an den Tyrosinresten des Vorläuferproteins Thyreoglobulin (TG) synthetisiert, das danach in das Follikellumen sezerniert wird. Über einen Natrium – Iodid - Symporter (NIS) wird Iodid sekundär – aktiv in die Follikelepithelzellen aufgenommen. Der Iod - Transport in das Lumen der Schilddrüsenfollikel erfolgt passiv über Pendrin im Austausch von Cl⁻ oder HCO₃⁻.

Nach Oxidation von Iodid durch die NADPH – Oxidase mittels H₂O₂ werden die Tyrosinreste zu Mono- und Diodtyrosin (MIT, DIT) iodiert. Diese Reaktion wird, ebenso wie die Übertragung von MIT oder DIT auf DIT, durch das Häm - haltige Enzym Thyreoperoxidase (TPO) katalysiert. Durch die Kopplung von MIT und DIT oder DIT und DIT entsteht proteingebundenes T3 beziehungsweise T4.

Für die Sekretion der Schilddrüsenhormone in den Blutkreislauf wird TG durch Pinozytose in die Schilddrüsenzellen aufgenommen. In den Lysosomen wird das TG zu T3, T4, Aminosäuren und MIT sowie DIT abgebaut. Aus diesen Zwischenprodukten wird Iod über Deiodasen zurückgewonnen. Da aus TG deutlich mehr T4 als T3 gewonnen werden kann, wird zu 90% T4 und zu 10% T3 aus der Schilddrüse freigesetzt (2). Die Gesamtproduktion von T4 beträgt pro Tag in etwa 100 µg, die von T3 zirka 30 µg. Von diesen 30 µg stammen nur 20% aus der Schilddrüse, die restlichen 80% werden durch Deiodierung von T4 durch extrathyroidales Gewebe gebildet (5).

T3 hat als aktives Schilddrüsenhormon eine zehnmal höhere Affinität zu den Rezeptoren peripherer Zellen. Aus dem Prohormon T4 entsteht durch gewebsspezifische Deiodierung am äußeren Benzolring aktives T3, was eine zielzellspezifische Aktivierung und Regulation der lokalen

Schilddrüsenhormonwirkung ermöglicht. Dies ist wichtig, da verschiedene Gewebe unterschiedlich große Mengen an Schilddrüsenhormonen benötigen. Braunes Fettgewebe beispielsweise benötigt bei Kältereiz eine große Menge an T₃, die für andere Gewebe bereits toxisch wäre. (2) Thyroxin kann durch Deiodierung am inneren Benzolring auch deaktiviert werden, es entsteht dann reverse T₃ (rT₃). Auch T₃ kann durch Deiodierung am inneren Benzolring zu rT₃ inaktiviert werden. In Tabelle 1 sind die verschiedenen Schilddrüsenhormone dargestellt.

Die Typ I - 5' – Deiodase enthält in ihrem aktiven Zentrum Selenocystein und kommt in Leber, Niere, Schilddrüse, ZNS und in der euthyreoten Hypophyse vor. Sie kann am inneren und am äußeren Benzolring deiodisieren. Das bedeutet, sie kann sowohl das Prohormon T₄ zu T₃ aktivieren, als auch T₃ inaktivieren (6).

70 bis 80% des peripheren T₃ entsteht durch die Aktivität der Typ I – 5' – Deiodase in Leber und Niere. Der negative Feedbackmechanismus wird auch über diese Deiodase geregelt. Bei einer ausreichenden Konzentration von T₃ im Plasma wird die Expression und Aktivität der Typ I – 5' – Deiodase stimuliert. Das erhöht die T₃ Konzentration im Gewebe und in der Hypophyse, was wiederum die TSH Synthese unterdrückt (7).

Die Typ II - 5' – Deiodase katalysiert ebenso wie die Typ I – 5' – Deiodase die Aktivierung von T₄ zu T₃. Sie kommt vor allem in braunem Fettgewebe, Schilddrüse, Skelettmuskel, Plazenta, Keratinozyten und der hypothyreoten Adenohypophyse vor. Sie stellt vor allem die lokale Versorgung von Geweben mit T₃ sicher, unabhängig von der Gesamtschilddrüsenhormonkonzentration (8).

Das Selenoenzym Typ III - Deiodase kommt in multiplen Geweben vor und inaktiviert T₄ zu rT₃ beziehungsweise T₃ zu 3,5 – T₂. Diese Endprodukte besitzen keine schilddrüsenspezifische Hormonaktivität. Das bedeutet die Typ III - Deiodase schützt Zellen vor zu hohen T₃ Konzentrationen und kommt daher vermehrt bei Hyperthyreose, schweren Krankheiten und exzessivem Fasten vor. Die anderen Deiodasen werden zusätzlich durch rT₃ gehemmt, was diesen Effekt verstärkt. Das Enzym kommt in hohen Konzentrationen in der Plazenta vor und reguliert zirkulierende, fetale Schilddrüsenhormone während der Schwangerschaft (3, 8).

Trotz ihrer niedermolekularen Struktur haben Schilddrüsenhormone eine lange Halbwertszeit und liegen in stabiler Konzentration im Plasma vor. Die Halbwertszeit beträgt einen Tag für T₃ und sieben Tage für T₄. Dies gelingt durch die Bindung der lipophilen Hormone an Transportproteine, die in dieser Form metabolisch inert sind.

Weniger als 1% der Schilddrüsenhormone liegen in aktiver Form vor und können ihre Wirkung an den Rezeptoren peripherer Zellen entfalten. Nicht proteingebundenes T3 und T4 werden als freies T3 (fT3) beziehungsweise freies T4 (fT4) bezeichnet. Diese zwei Parameter können zur verlässlichen Kontrolle der Schilddrüsenfunktion herangezogen werden, da der Proteingehalt im Blut und somit auch der Gehalt an Schilddrüsenhormontransportproteinen gewissen Schwankungen unterliegen kann. Das quantitativ wichtigste Transportprotein ist das Thyroxin – bindende – Globulin (TBG), welches T3 und T4 äquimolar mit hoher Affinität bindet. Etwa 80% der Schilddrüsenhormone sind an TBG gebunden, während auf das Thyroxin – bindende Präalbumin (TBPA, Transthyretin) etwa 15% entfallen. Die niedrigste Affinität hat Albumin, an das circa 5 % der Schilddrüsenhormone gebunden sind (9). Die Konzentration dieser in der Leber gebildeten Transportproteine hängt von vielen physiologischen und pathophysiologischen Faktoren ab und beeinflusst die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone im Blut. Die Konzentration an Transportproteinen ist zum Beispiel bei einer Leberzirrhose erniedrigt, während Östrogene, beispielsweise erhöht durch hormonelle Kontrazeptiva oder in der Schwangerschaft, die Transportproteinkonzentrationen erhöhen. Einer Änderung der Konzentration an freien Schilddrüsenhormonen wirkt der thyreotrope Regelkreis entgegen und es wird versucht die ursprüngliche Konzentration an freien Schilddrüsenhormonen wiederherzustellen (2).

Tabelle 1: Übersicht über den Bildungsort und die Eigenschaften der Schilddrüsenhormone. (10)

Schilddrüsenhormon	Bildungsort	Eigenschaften
T3	<ul style="list-style-type: none"> • Peripher aus T4 • Schilddrüse (ca. 20% der Gesamt – T3 – Konzentration) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gebundenes und ungebundenes T3 im Blut • Aktives Hormon
T4	<ul style="list-style-type: none"> • Schilddrüse 	<ul style="list-style-type: none"> • Gebundenes und ungebundenes T4 im Blut • Prohormon
fT3	<ul style="list-style-type: none"> • wie T3 	<ul style="list-style-type: none"> • Der ungebundene Anteil von T3 im Blut
fT4	<ul style="list-style-type: none"> • wie T4 	<ul style="list-style-type: none"> • Der ungebundene Anteil von T4 im Blut
rT3	<ul style="list-style-type: none"> • Peripher aus T4 und T3 	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolisch inaktiv • Inhibiert T3 Wirkung durch Rezeptorblockade

1.2.3 Wirkung der Schilddrüsenhormone

Der Schilddrüsenhormonrezeptor ist ein hormonsensitiver Transkriptionsfaktor mit einem Zink – Finger - Motiv als DNA - bindende Domäne und einer COOH - Bindestelle für Schilddrüsenhormone, Coaktivatoren und – suppressoren. Die zwei Isoformen des Rezeptors (α und β) werden gewebsspezifisch exprimiert. Die Affinität der Rezeptoren ist für T3 zehnmal höher als für T4 (3, 11).

Die Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf den Organismus ist breit gefächert, da fast alle Zellen Rezeptoren für Schilddrüsenhormone besitzen. Man unterscheidet ihre Aufgabe bei Wachstumsprozessen und ihre Aufgabe bei der Anpassung der Stoffwechselfvorgänge an bestimmte Umweltbedingungen.

Der Einfluss der Schilddrüsenhormone auf das Wachstum erfolgt direkt durch die Stimulierung der Produktion von Wachstumshormonen (2). Zusätzlich ist durch die Beeinflussung der enchondralen Ossifikation eine indirekte Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf das Wachstum gegeben. Sie bewirken durch die

Differenzierung von Chondrozyten, Osteoblasten und Osteoklasten ein lineares Wachstum der Knochen, die Beibehaltung einer adäquaten Knochendichte und haben positiven Einfluss auf die Heilung von Frakturen (12). Während der Wachstumsperiode spielt T3 auch eine wichtige Rolle beim Muskelaufbau.

Die Gehirnentwicklung wird ebenfalls von Schilddrüsenhormonen beeinflusst, da T3 essentiell für das Wachstum von Neuronen, Gliazellen und für die Dendritenformation ist. Es kontrolliert die Migration der Neuronen, die Formation von Synapsen und die Differenzierung von Gliazellen (13).

Auch in anderen Organen spielen Schilddrüsenhormone während und nach der Wachstumsperiode eine wichtige Rolle. Sie sind essentiell für Differenzierung, Wachstum und Metabolismus in allen Geweben und Organen. Im Darm bewirken sie die postnatale Reifung und Kryptenbildung, sowie die Enzymexpression um den Bürstensaum. T3 ist beteiligt an der Bildung von Photorezeptoren im Auge, sowie an der Entwicklung des Innenohrs. Auch auf das Immunsystem haben Schilddrüsenhormone einen bedeutsamen Einfluss, sie sind verantwortlich für die Entwicklung von B - und T – Lymphozyten. Die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den Reproduktionstrakt ist vielfältig, sie haben Einfluss auf Zyklussteuerung, Fertilität und sexuelle Aktivität.

Die Anpassung von Organfunktionen und Stoffwechselfvorgängen an Umweltbedingungen erfolgt auf vielfältige Art und Weise. In erster Linie beeinflusst T3 die Herzleistung und die Regulation der Durchmesser der Gefäße (2, 14). Es gibt zwei Möglichkeiten wie intrazelluläre kardiale Effekte von T3 vermittelt werden können. Bei der genomischen Regulation durch Schilddrüsenhormone bindet T3 an nukleäre Rezeptoren, die wiederum an Thyroid – responsible – elements (TREs) in der Promotorregion von Genen andocken und deren Expression aktivieren oder supprimieren. Über den nicht genomischen Mechanismus bewirkt T3 schnelle Veränderungen in der Plasmamembran durch die Beeinflussung von Natrium -, Kalium - und Kalziumkanälen sowie des Zytoskeletts. Zusätzlich wird über den extranukleären Weg die intrazelluläre Signaltransduktion der Kardiomyozyten verändert (15). T3 verstärkt die Wirkung von Katecholaminen am Herz durch die vermehrte Expression von β – adrenergen Rezeptoren und der gleichzeitigen Expressionshemmung von α – Rezeptoren. Eine schnellere Kontraktion und Relaxation des Myokards wird durch zwei Mechanismen erreicht. Die Expression von Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCA 2) wird durch T3 erhöht. Diese Ionenpumpe spielt eine

wichtige Rolle in der Homöostase der Kalziumkonzentration in den Herzmuskelzellen. SERCA 2 transportiert Kalzium aus dem Zytosol in das Sarkoplasmatische Retikulum, was zur diastolischen Relaxation des Herzens führt. Die Hemmung der Expression von Phospholamban trägt ebenfalls zu einer verbesserten Relaxation während der Diastole bei. Der zweite Mechanismus betrifft das Myosin der Herzmuskelzellen, den Übersetzer von chemischer Energie in mechanische Arbeit. Es gibt drei Myosin - Isoformen, die sich anhand ihrer schweren Ketten unterscheiden: V1 mit zwei α - Untereinheiten, V2 mit je einer α - und einer β - Untereinheit und V3 mit zwei β - Untereinheiten. Die ATPase Aktivität dieser Isoformen bestimmt die Geschwindigkeit der Filamentverkürzung und nimmt von V1 zu V3 hin ab. Die Kontraktilität des Myokards ist determiniert durch die V1/V3 Ratio und ändert sich durch eine veränderte Expression dieser Isoformen im Alter, durch Training oder Hypertonie und bei veränderten Konzentrationen an Schilddrüsenhormonen. Durch die positiv inotropen und chronotropen Effekte von T3 erhöht sich das Herzzeitvolumen. Die Geschwindigkeit der Depolarisation und der Repolarisation des Sinusknotens wird ebenfalls durch T3 gesteuert (14, 15). Schilddrüsenhormone führen zu einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes, verursacht durch die Neubildung von Kapillaren und die Produktion von gefäßdilatierenden Metaboliten die durch einen erhöhten Stoffwechsel der Skelettmuskulatur entstehen. T3 hat einen antriebssteigernden Effekt auf das Atemzentrum und führt zu einer gesteigerten Lungenventilation (2).

Wie in den Herzmuskelzellen bewirken Schilddrüsenhormone in der Skelettmuskulatur eine vermehrte Expression der schnell kontrahierenden Myosinfilamente durch die Induktion der Expression des Gens von Myosin heavy chain I (MHC I). (16) Die höhere ATPase Aktivität und verstärkte Kontraktionskraft dieser Myosin - Isoformen bewirkt, zusammen mit dem vermehrten Einbau von Kalzium – ATPasen in das sarkoplasmatische Retikulum der Muskelzelle, eine Steigerung der Kontraktionskraft der Muskulatur (2, 15).

Zusätzlich zu den bereits genannten Funktionen bewirken Schilddrüsenhormone eine Motilitätssteigerung des Darmes, fördern die Erythropoetinproduktion und erhöhen die Filtrations- und Reabsorptionsrate in der Niere (2).

Schilddrüsenhormone haben einen maßgeblichen Anteil an der Regulation des Grundumsatzes und an der Wärmeproduktion. Sie sind sowohl an anabolen als auch an katabolen Vorgängen des Protein -, Lipid – und Kohlehydratstoffwechsels beteiligt. Sie fördern die Bildung von Glucose in der Leber sowohl über den anabolen Weg

(Gluconeogenese), als auch über katabole Stoffwechselwege wie die Glykogenolyse (17). Wichtig für die Regulation der Gluconeogenese ist die Insulinsensitivität der Leber, die ebenfalls über T3 gesteuert wird (11). In der Peripherie bewirken Schilddrüsenhormone die Insulin – abhängige Aufnahme von Glucose in die Zellen und die darauf folgende Glykolyse (katabol). Zudem werden als anabole Vorgänge die Glucoseaufnahme im Darm sowie die Glykogensynthese stimuliert. Betreffend des Lipidstoffwechsels bewirken Schilddrüsenhormone katabol die Lipolyse und in weiterer Folge die Oxidation der dadurch freigesetzten Fettsäuren(17). Anabol induzieren Schilddrüsenhormone die Lipogenese. Die verstärkte Expression von Enzymen des Zitratzyklus und der Atmungskette in den Mitochondrien bewirkt ebenfalls eine Verbesserung der Energiebereitstellung im Organismus. Zusätzlich kontrollieren Schilddrüsenhormone den Metabolismus von Proteinen über die vermehrte Synthese von Ribosomen und Translationsinitiationsfaktoren. Das bewirkt eine gesteigerte Transkription und Translation von Proteinen. Der Abbau von Proteinen wird über eine erhöhte Aktivität des Ubiquitin/Proteasom – Systems gesteigert (2).

Der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf den Cholesterinstoffwechsel wirkt auf den ersten Blick ebenfalls etwas kontrovers. Einerseits stimulieren Schilddrüsenhormone die Cholesterinsynthese durch eine vermehrte Expression eines Schlüsselenzyms (HMG – Coenzym A – Reduktase). Auf der anderen Seite wird die Expression der LDL – Rezeptoren in der Leber positiv beeinflusst. Im Endeffekt überwiegt dieser Effekt und Schilddrüsenhormone bewirken eine Senkung des Gesamtcholesterinspiegels durch Aufnahme von LDL in die Leber und dessen Ausscheidung über die Umwandlung in Gallensäure (17, 18).

Über die Erhöhung der Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) und die Generierung und Aufrechterhaltung von Ionengradienten stimuliert T3 den Grundumsatz. Dieser korreliert direkt mit der fettfreien Körpermasse und der Schilddrüsenhormonproduktion. Die bereits erwähnten anabolen und katabolen Vorgänge leisten dazu nur einen geringen Beitrag. Schilddrüsenhormone beeinflussen zwei Ionengradienten, den bereits erwähnten Kalziumgradienten zwischen Zytosol und Sarkoplasmatischem Retikulum und den Na^+/K^+ - Gradienten über der Zellmembran. T3 kann die Konzentration an Natrium in der Zelle sowie die Kaliumkonzentration außerhalb der Zelle beeinflussen, was eine Erhöhung der Na^+/K^+ - ATPase Aktivität zur Aufrechterhaltung des Gradienten nach sich zieht. Zusätzlich

stimulieren Schilddrüsenhormone die Energie produzierende Na^+/K^+ - ATPase direkt (11).

1.3 Pathologien der Schilddrüse

1.3.1 Struma

Die Ursache für die Bildung einer Struma können Medikamente (z.B. Lithium oder Thyreostatika), Akromegalie, Zink- oder Selenmangel, sowie eine Schilddrüsenhormonresistenz sein. Die häufigste Ursache ist jedoch der Jodmangel. Ein ausgeprägter Jodmangel führt zur Schilddrüsenunterfunktion, da die Hormonproduktion in der Schilddrüse jodabhängig ist. Bei Unterversorgung mit Jod erhöht sich die Aktivität der Schilddrüse um einen euthyreoten Zustand trotz des Jodmangels zu gewährleisten. Auf Dauer führt ein chronischer Jodmangel durch Ausschüttung lokaler Wachstumsfaktoren und der erhöhten Stimulation durch TSH zur kompensatorischen Hyperplasie und Hypertrophie der Schilddrüsenfollikel. Besteht dieser Zustand über einen längeren Zeitraum, kann es zur Bildung von Zysten, Adenomen, Verkalkungen und Vernarbungen kommen. Eine homogene Schilddrüsenvergrößerung wird als Struma diffusa bezeichnet, während man unter Struma nodosa die Schilddrüsenvergrößerung mit Bildung von knotigen Arealen versteht. Auch die Bildung von autonomen Arealen, die nicht durch TSH steuerbar sind, ist möglich. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, da Östrogen einen strumatogenen Effekt hat. Östrogen bewirkt die Bildung von TBG, daher müssen Frauen mehr Schilddrüsenhormone produzieren um die Kapazität des TBG auszufüllen (10, 19). Durch das progressive Wachstum eines oder mehrerer solcher autonomen Areale entsteht ein multinoduläres Struma. Die manifeste Hyperthyreose entwickelt sich über das Zwischenstadium der subklinischen Hyperthyreose und wird getriggert durch eine plötzliche, erhöhte Jodzufuhr, beispielsweise durch Amiodaron oder Kontrastmittel (20).

Ist zu viel Iod vorhanden, so reagiert die Schilddrüse mit Inhibierung der TPO mRNA und Protein Synthese und in weiterer Folge wird die Ionisierung von Thyreoglobulin temporär inhibiert (Wolff – Chaikoff – Effekt) um einen hyperthyreoten Zustand zu verhindern. In Ausnahmefällen setzt die Schilddrüsenhormonproduktion nicht einige

Tage später von alleine wieder ein und es kommt zur Entstehung einer zwei bis drei Wochen andauernden manifesten oder subklinischen Hypothyreose. Die Entstehung einer solchen Hypothyreose kann sowohl bei gesunden Individuen als auch bei Patienten und Patientinnen mit Vorerkrankungen auftreten, wie beispielsweise bei chronischen Systemerkrankungen, Autoimmunthyreoiditiden (Morbus Hashimoto oder Morbus Basedow), postpartum Thyreoiditis oder nach subakuter Thyreoiditis de Quervain. In einigen Fällen ist eine Behandlung mit LT4 während dieser Zeitspanne notwendig, manche Patienten und Patientinnen entwickeln auch eine dauerhafte primäre Hypothyreose und müssen dahingehend behandelt werden (21).

1.3.2 Thyreoiditiden

Man unterscheidet zwischen der akuten, der subakuten und der chronischen Entzündung der Schilddrüse. Die akute Thyreoiditis kann, durch Bakterien verursacht, eitrig oder durch Strahlentherapie verursacht, nicht eitrig sein. Selten kommt es zum Auftreten einer Begleithyperthyreose. Die subakute Thyreoiditis de Quervain ist eine granulomatöse Parenchymenzündung unklarer Ätiopathogenese gekennzeichnet durch das Vorkommen von Langerhans – Riesenzellen. Durch die Zerstörung des Schilddrüsengewebes kann es in der akuten Phase der Erkrankung zu einem hyperthyreoten Zustandsbild kommen. Später tritt dann eine meist passagere Hypothyreose auf, die nur selten dauerhaft behandlungspflichtig ist. Bei den chronischen Thyreoiditiden unterscheidet man zwischen Immunthyreoiditiden (Morbus Hashimoto, Morbus Basedow), invasiv – sklerosierender Thyreoiditis (Riedel Struma), spezifischen Thyreoiditiden (bei Sarkoidose, Lues oder Tuberkulose) und anderen Thyreoiditiden wie post partum Thyreoiditis und silent Thyreoiditis (10, 16).

1.3.2.1 *Morbus Hashimoto*

Die Hashimoto - Thyreoiditis ist eine chronische Autoimmunerkrankung, gekennzeichnet durch lymphozelluläre Infiltrate im Schilddrüsengewebe. Frauen sind von dieser chronisch progredienten Entzündung, die zu einer langsamen Fibrosierung der Schilddrüse führt, häufiger betroffen als Männer. Die Schilddrüse wird von T –

Lymphozyten und Plasmazellen angegriffen und es kommt durch Autoantikörper zur Zerstörung der Schilddrüse. Daher findet man in über 95% der Patienten und Patientinnen Thyreoperoxidase – Antikörper (TPO – AK) und in 60 bis 70% Thyreoglobulin – Antikörper (TG – AK). Durch den Untergang von Schilddrüsengewebe kann es zu Beginn zeitweise zu hyperthyreoten Phasen kommen, im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es jedoch zuerst zur Ausprägung einer subklinischen Hypothyreose, die später in eine manifeste, primäre Hypothyreose übergeht (22). Es sind Überschneidungen mit anderen Autoimmunerkrankungen möglich, wie beispielsweise Morbus Basedow, Zöliakie, Morbus Addison, Diabetes mellitus Typ I oder perniziöse Anämie (10).

1.3.2.2 Morbus Basedow

Beim Morbus Basedow kommt es zu einer autoimmunbedingten Stimulation der Schilddrüsenhormonproduktion durch TSH – Rezeptor – Antikörper (TRAK). Die Stimulation der Thyreozyten durch diese Thyreoidea - stimulierenden - Immunglobuline (TSI) ist hypophysenunabhängig, daher werden trotz verminderter Freisetzung von TSH und TRH weiter Schilddrüsenhormone produziert. Zusätzlich zu den Symptomen der Hyperthyreose können beim Morbus Basedow die endokrine Orbitopathie (in 50% der Fälle), eine Struma diffusa oder ein prätibiales Myxödem auftreten. Als Merseburger – Trias wird das zeitgleiche Auftreten eines endokrinen Exophthalmus, einer Struma und einer Tachykardie bezeichnet. Zu 80 bis 90% können bei Patienten und Patientinnen mit Morbus Basedow bekannte TSI nachgewiesen werden. In manchen Fällen können auch TPO – AK vorhanden sein. Bei der endokrinen Orbitopathie kommt es durch Einlagerung von Glykosaminoglykanen und autoreaktiven T – Lymphozyten zu Chemosis sowie zur Schwellung des retrobulbären Bindegewebes und der Augenmuskeln. Die Ursache für die Orbitopathie ist eine Untereinheit des TSH – Rezeptors, die auf orbitalen Zellen, Präadipozyten und Thyreozyten vorkommt und eine Kreuzreaktion der Antikörper verursacht. Zusätzlich zum Exophthalmus treten Lichtempfindlichkeit, gesteigerter Tränenfluss und Diplopie auf. Morbus Basedow kann auch einen euthyreoten oder hypothyreoten Verlauf zeigen, die endokrine Orbitopathie tritt in seltenen Fällen auch bei diesen Patienten

und Patientinnen auf. Ursache für einen hypothyreoten Verlauf ist die gelegentlich vorkommende Zerstörung der Schilddrüse, hervorgerufen durch die Aktivierung des Komplementsystems durch die Autoantikörper (3, 10, 23).

1.4 Hypothyreose

1.4.1 Ursachen der Hypothyreose

Je nach Lokalisation der Störung unterscheidet man zwischen primärer, sekundärer und tertiärer Unterfunktion der Schilddrüse. Die primäre Hypothyreose ist die häufigste Form, die Ursache liegt hier an einer Funktionsstörung der Schilddrüse selbst. Bei den sekundären Hypothyreosen kommt es durch mangelnde Stimulation der Schilddrüse durch TSH zu einer Unterfunktion. Sehr selten sind tertiäre Hypothyreosen, bei denen die Ursache für die Unterfunktion der Schilddrüse auf Hypothalamusebene liegt. Eine Sonderform der Hypothyreose stellt die Schilddrüsenhormonresistenz dar, bei der die Wirkung von Schilddrüsenhormonen an deren Rezeptoren vermindert ist. Da auch die für die negative Rückkopplung verantwortlichen Schilddrüsenhormonrezeptoren an der Hypophyse nicht funktionieren, sind der TSH Wert und die Schilddrüsenhormonkonzentration erhöht. Der TSH - Wert kann aber auch im Normbereich liegen (24). Eine ebenfalls seltene Entität ist das „Low - T3 - Syndrome“, bei dem Intensivpatienten und Intensivpatientinnen eine verminderte Schilddrüsenhormonproduktion ohne konsekutive Erhöhung des TSH - Wertes aufweisen (10).

1.4.1.1 Primäre Hypothyreose

Bei Hypothyreosen im Neugeborenenalter liegt als Ursache meist eine Athyreose oder eine Dysplasie der Schilddrüse vor. Weitere Ursachen für eine primäre Hypothyreose sind Jodmangel, Defekte bei der Jodverwertung, Thyreoiditiden, Bestrahlungen, Thyreoidektomie oder Tumorerkrankungen der Schilddrüse. Die primäre Hypothyreose ist gekennzeichnet durch eine verminderte Konzentration an Schilddrüsenhormonen und einer damit einhergehenden Steigerung der TSH - und

TRH - Produktion. Das erhöhte TRH kann zu einem Prolaktinanstieg führen. Bei der latenten oder subklinischen Hypothyreose kommt es zu einer Erhöhung des TSH Wertes, während T3 und T4 noch im Normbereich liegen (3, 10). Die Prävalenz für diese Funktionsstörung der Schilddrüse ist abhängig von Geschlecht und Alter und kommt häufiger bei Frauen und bei älteren Personen vor (25).

1.4.1.2 Sekundäre Hypothyreose

Bei der sekundären Hypothyreose kommt es durch Schädigung der thyreotropen Zellen im Hypophysenvorderlappen und der damit einhergehend erniedrigten TSH - Konzentration zu einem reflektorischen Anstieg von TRH. Grund der Schädigung dieser Strukturen können sowohl Schädel – Hirn – Traumata als auch Infektionen oder Tumorerkrankungen des Gehirns sein. Man unterscheidet zwischen der partiellen thyreotropen Insuffizienz, bei der das TSH niedrig - normal oder leicht erniedrigt ist und der kompletten thyreotropen Insuffizienz, die immer mit einer Verringerung der TSH - Konzentration einhergeht. In beiden Fällen ist die Schilddrüsenhormonkonzentration verringert. Diese Veränderungen können durch die gesteigerte TRH - Sekretion mit einer Hyperprolaktinämie einhergehen. Meist ist auch die Produktion anderer hypophysärer Hormone gestört, was zu einem Mangel an Nebennierenrinden- und Gonadenhormone führt (10).

1.4.1.3 Tertiäre Hypothyreose

Die seltene tertiäre Hypothyreose ist gekennzeichnet durch verminderte TRH - und TSH - Sekretion. Der TSH - Wert kann von niedrig – normal bis vermindert schwanken. In weiterer Folge sezerniert die Schilddrüse auf Grund der mangelnden Stimulation durch TSH zu wenig T3 und T4. Die Ursache liegt meist in der Schädigung des Hypothalamus, die tertiäre Hypothyreose kann aber auch im Rahmen des Pickardt - Syndroms auftreten. Dabei kommt es zu einer Unterbrechung des Portalvenenkreislaufes zwischen Hypothalamus und Adenohypophyse. Diese Unterbrechung kann erworben (Trauma, Tumor, entzündliche Genese, Schädel – Hirn – Trauma) oder angeboren sein. Die kongenitale Form des Pickardt - Syndroms, das Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS), ist gekennzeichnet durch die Trias aus Aplasie oder Hypoplasie der Adenohypophyse, einer nicht vorhandenen oder ektopen

Neurohypophyse und einer Unterbrechung des Hypophysenstiels. Diese Form des tertiären Hypothyreoidismus ist gekennzeichnet durch einen TRH - Anstieg mit Hyperprolaktinämie und einem allgemeinen Hypophysenhormondefizit (3, 10, 26).

1.4.2 Symptome der Hypothyreose

Die Hypothyreose ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl von sich langsam und progredient entwickelnden Symptomen. Allgemeine Erschöpfung und verminderte Leistungsfähigkeit kommen bei nahezu allen Patienten und Patientinnen als unspezifische Symptome vor. Durch den auf bis zu 50% herabgesetzten Grundumsatz kann es zur Gewichtszunahme kommen. Da die Wärmeproduktion ebenfalls herabgesetzt ist, frieren Patienten und Patientinnen oft bei normaler Umgebungstemperatur. Der Abbau von Cholesterin ist ebenfalls gestört, was eine Hypercholesterinämie und eine Hyperlipidämie nach sich zieht. In der Leber ist die Proteinsynthese herabgesetzt und der Abbau von Pharmaka ist verzögert. Das charakteristische Myxödem entsteht durch Ablagerungen von wasserbindenden Glykosaminoglykanen im Interzellularraum. Es ist gekennzeichnet durch eine teigige Konsistenz der Haut sowie Schwellung der Augenlider, Zunge und Stimmbänder. Das führt zu Heiserkeit, Sprachstörungen und kann ein Karpaltunnelsyndrom verursachen. Die Haut von hypothyreoten Patienten und Patientinnen ist durch die herabgesetzte Umwandlung von Carotin in Vitamin A hyperkeratotisch, trocken und auf Grund der verminderten Wärmeproduktion kalt (3). Die Entwicklung einer Anämie wird einerseits durch verminderte Erythropoetin (EPO) - Produktion in der Niere, andererseits durch beeinträchtigte Eisen-, Folsäure- und Vitamin B12 Absorption begünstigt (2, 3). Sowohl die Zahl als auch die Proliferationsaktivität von Erythrozyten – Vorläuferzellen im Knochenmark sind verringert und es kann zur Akkumulation von Mukopolysaccharid im Knochenmark kommen. Die verringerte EPO - Produktion und die herabgesetzte Stimulation der Erythrozyten – Vorläuferzellen sind Ausdruck einer physiologischen Anpassung an den reduzierten Sauerstoffverbrauch im hypothyreoten Zustand (27).

In der Niere sind die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), der renale Plasmafluss und die tubuläre Transportkapazität erniedrigt, was zur Retention von Natriumchlorid (NaCl) und Wasser führt. Die Akkumulation von NaCl und Wasser in Kombination mit der Ansammlung von Glykosaminoglykanen und Lipiden führt zu einem aufgedunsenen

Erscheinungsbild der Betroffenen. Durch die verlangsamte Darmmotilität kann es zu Obstipation kommen. Die Beeinträchtigung des vegetativen Nervensystems führt zu Sensibilitätsstörungen, Hörverlust, Müdigkeit, depressiver Verstimmung und kognitiver Beeinträchtigung wie beispielsweise Gedächtnisstörungen oder reversible Demenz (3). Das selten vorkommende Myxödemkoma ist gekennzeichnet durch Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, ausgeprägte Hypothermie, Hypoventilation mit Hypoxie und Hyperkapnie, Bradykardie, Hypotonie und wird durch zusätzliche Stressfaktoren bei bestehender, unbehandelter Hypothyreose ausgelöst (10).

Beim Neugeborenen sind die Auswirkungen der Hypothyreose auf das Gehirn im Gegensatz zum Erwachsenen nicht reversibel. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen verhindert das Wachstum der Gliazellen, Dendriten und Axone sowie die Synapsenbildung und die Myelinisierung der Nervenzellen. Das führt zum Kretinismus, der durch Taubheit, Kleinwuchs durch verringerte Somatotropinfreisetzung und eingeschränkte geistige Leistungsfähigkeit gekennzeichnet ist. Durch die vermehrte Ausschüttung von TRH kann es bei der Hypothyreose zu Hyperprolaktinämie mit konsekutiver Galaktorrhoe und Hemmung der Gonadotropinausschüttung kommen, was eine eingeschränkte Fertilität zur Folge hat. Zudem kann es, bedingt durch die wachstumsfördernde Wirkung von TSH auf die Schilddrüse, bei Iodmangel zur Bildung eines Strumas kommen (2, 28, 29).

1.5 Hyperthyreose

1.5.1 Ursachen und Klassifikation der Hyperthyreose

Die Ursache einer Hyperthyreose kann bei der primären Hyperthyreose in der Schilddrüse selbst oder bei der zentralen Hyperthyreose in der Hypophyse liegen. Eine weitere mögliche Ursache für die Hyperthyreose kann eine Neoplasie sein, es kommt zur paraneoplastischen Hyperthyreose. Ein Sonderfall ist die periphere Schilddrüsenhormonresistenz, bei der durch Mutation des Schilddrüsenhormonrezeptors nicht nur eine Hypothyreose, sondern auch eine Hyperthyreose auftreten kann (3).

1.5.1.1 Primäre Hyperthyreose

Bei der primären Hyperthyreose produziert die Schilddrüse eine zu große Menge an Hormonen, was konsekutiv die TSH - und - TRH Produktion supprimiert. Die häufigsten Ursachen für eine Hyperthyreose sind Morbus Basedow und autonome Adenome. Seltene Ursachen sind andere Thyreoiditiden (hyperthyreote Phase bei Mb. Hashimoto; subakute, postpartale oder amiodaroninduzierte Thyreoiditis), Hyperthyreosis factitia oder das metastasierende Schilddrüsenkarzinom. Bei der Hyperthyreose kann man verschiedene Schweregrade unterscheiden. Bei der latenten (subklinischen) Hyperthyreose ist der TSH - Wert supprimiert, die freien Schilddrüsenhormone liegen noch im Normbereich. Die manifeste Hyperthyreose ist gekennzeichnet durch einen supprimierten TSH - Wert und durch eine Erhöhung der peripheren Schilddrüsenhormone. Die schwerste Form der Hyperthyreose ist die thyreotoxische Krise, ein lebensbedrohlicher Notfall (10).

1.5.1.2 Zentrale Hyperthyreose

Ursachen einer zentralen Hyperthyreose können ein TSH – produzierender Hypophysentumor oder eine paraneoplastische TSH – Produktion sein, hervorgerufen durch ein extrathyroidales Malignom, z.B. einen Keimzelltumor. Der TSH Wert ist ebenso wie die periphere Schilddrüsenhormonkonzentration erhöht (10).

1.5.2 Symptome der Hyperthyreose

1.5.2.1 Allgemeine Symptome

Durch die erhöhte Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen kommt es zu einer Steigerung aller schilddrüsenhormonabhängigen Vorgänge im Körper. T3 und T4 wirken über eine gesteigerte Genexpression und üben langfristige Wirkungen auf Grund ihrer langen Halbwertszeit von einem Tag (T3) und sieben Tagen (T4) aus. T3 und T4 induzieren die Expression ihrer eigenen Rezeptoren auf ihren Zielorganen, was eine Verstärkung einer bestehenden Hyperthyreose hervorrufen kann. Enzymsynthese, Na⁺/K⁺ - ATPase – Aktivität und Sauerstoffverbrauch in den Zellen sind erhöht und führen zu einer Steigerung des Grundumsatzes sowie zur Erhöhung der Körpertemperatur, was zu Hyperthermie und Schwitzen führt. Der vermehrte

Sauerstoffverbrauch führt zu einer Steigerung der EPO - Ausschüttung und in weiterer Folge zu vermehrter Erythropoese. Um die Sauerstoffkapazität des Blutes zu erhöhen, haben die neu gebildeten Erythrozyten einen erhöhten 2,3 – Bisphosphoglycerat (2,3 – BPG) Gehalt, was deren Sauerstoffaffinität erniedrigt und die periphere Abgabe von Sauerstoff erhöht (3). Die Versorgung von peripherem Gewebe mit Sauerstoff während der Hyperthyreose wird zusätzlich durch die vermehrte Expression des Vasodilatators Adrenomedullin gewährleistet (30). Obwohl eine gesteigerte Erythropoese stattfindet, kommt es nicht zur Erythrozytose, was an einem beeinträchtigten Eisenstoffwechsel, Hämolyse oder oxidativem Stress liegen kann. Oxidativer Stress führt zu erhöhter osmotischer Empfindlichkeit der Erythrozyten und reduziert deren Überlebensdauer (27).

Es kann zu einer Hyperglykämie, beziehungsweise zur Entwicklung eines reversiblen Diabetes mellitus kommen, da der Glykogenabbau und die Gluconeogenese zur Deckung des erhöhten Energiebedarfes gesteigert sind (3). Die Gluconeogenese wird einerseits durch eine Steigerung des Cori – Zyklus, andererseits durch die erhöhte Verfügbarkeit von freien Aminosäuren, Glycerol und freien Fettsäuren im Plasma gesteigert. Die Glykolyse und die Laktatproduktion sind relativ zur Glucoseoxidation gesteigert, was zu einer erhöhten Substratbereitstellung für die Gluconeogenese führt. Die Laktatproduktion führt zu gesteigerter Glykogenolyse bei verminderter Glykogensynthese und bedarf einer erhöhten Glucoseaufnahme in den Muskel, wenn die Glykogenspeicher geleert sind (31). Bei Patienten und Patientinnen mit manifester Hyperthyreose sind die postprandialen Glucose – und Insulinlevel erhöht, während es bei der subklinischer Hyperthyreose nur zu einer Erhöhung der postprandialen Glucoselevel kommt (32). Der Abbau von LDL und Cholesterin ist gesteigert und die Ausscheidung von Gallensäuren ist beschleunigt. T3 und T4 bewirken eine Steigerung von Lipogenese und Lipolyse, es überwiegt bei der Hyperthyreose aber der Fettabbau (3, 11). Die vermehrte Lipolyse begünstigt, ebenso wie die gesteigerte Proteinolyse, eine Gewichtsabnahme und das Auftreten einer Hyperlipidazidämie. Die GFR und der renale Plasmafluss (RPF) sowie die Natriumresorption in der Niere sind gesteigert und in der Leber ist die Elimination von Steroidhormonen und Pharmaka beschleunigt. Durch die gesteigerte Motilität des Darmes kommt es zu Diarrhoe und Fettstühlen. Beim Morbus Basedow kann es zusätzlich zum Auftreten des endokrinen Exophthalmus und des prätibialen Myxödems kommen (3). Die Arcopachie, ein selten vorkommendes Symptom der Hyperthyreose, ist gekennzeichnet durch die periostale

Reaktion der Extremitätenknochen, sowie durch Schwellung von Fingern und Zehen bis hin zur Entwicklung von Trommelschlegelfingern. Sie ist fast immer vergesellschaftet mit der endokrinen Orbitopathie und dem prätibialen Myxödem (33).

1.5.2.2 *Thyreotoxische Krise*

Im Extremfall kann es bei hyperthyreoten Patienten und Patientinnen zum Auftreten einer thyreotoxischen Krise kommen. Bei ein bis zwei Prozent der manifest hyperthyreoten Personen kommt es zu dieser lebensbedrohlichen Stoffwechsellentgleisung, wobei Frauen drei bis fünfmal häufiger als Männer betroffen sind. Die Letalität liegt bei 20 bis 30 %. Auslöser können sowohl endogene als auch exogene Stressoren sein wie beispielsweise Jodexposition bei funktioneller Autonomie der Schilddrüse, Trauma, Schwangerschaft, Operation, ein akutes kardiovaskuläres Ereignis, Manie, Verbrennung sowie Hyperthyreosis factitia. Anhand der Schilddrüsenhormonspiegel im Blut ist die manifeste Hyperthyreose nicht von der thyreotoxischen Krise zu unterscheiden. Es gibt aber eine Korrelation zwischen dem Auftreten der thyreotoxischen Krise und einem erhöhten fT4 - Spiegel, während es bei T4 – Gesamtkonzentration keine signifikanten Unterschiede gibt. Ein plötzlicher Anstieg der fT4 - Konzentration, verursacht durch Veränderungen in der Bindung der Schilddrüsenhormone an Proteine, stellt einen potentiellen Pathomechanismus der thyreotoxischen Krise dar. Bei schweren Allgemeinerkrankungen wie Trauma, Infektion, Sepsis oder Ketoazidose kann es zu Synthesestörungen oder Inhibition des TBGs kommen. Ein weiterer Mechanismus der zur Entstehung der thyreotoxischen Krise beitragen kann, ist die permissive Wirkung der Schilddrüsenhormone auf Katecholamine.

Zunächst kommt es zur maximalen Ausprägung der Hyperthyreosesymptome, wobei die Schwere der Symptome mit der Konzentration der freien Schilddrüsenhormone korreliert. Typisch sind plötzlich einsetzende Tachykardie, extreme Unruhe, Bewusstseinsstörungen über delirante Zustandsbilder bis hin zum Koma, Herzrhythmusstörungen, Symptome der Herzinsuffizienz, Hyperthermie ($> 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$) und gastrointestinale Dysfunktionen die sich als Diarrhoe, Nausea, und Emesis äußern (34). Die Schwere der thyreotoxischen Krise kann, wie in Tabelle 2 dargestellt, nach Herrmann in drei Stadien eingeteilt oder anhand des Scoresystems nach Bruch und Wartofsky beurteilt werden (35).

Tabelle 2: Stadien der thyreotoxischen Krise nach Herrmann(35)

Stadium I	Stadium II	Stadium III
Tachykardie > 150 ppm Herzrhythmusstörungen Hypertonie Hyperthermie (> 37.5°C) Diarrhoe Exsikkose Muskelschwäche Tremor Adynamie Agitiertheit	Symptome Stadium I und Bewusstseinsstörungen (Verwirrtheit, Stupor, Psychose, Somnolenz)	Symptome Stadium I und Koma Stadium IIIa: Pat. < 50 Jahre Stadium IIIb: Pat. > 50 Jahre

1.6 Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

1.6.1 Strumatherapie

Jod kommt in der Vermeidung von Schilddrüsenerkrankungen eine bedeutende Rolle zu. Die empfohlene Menge liegt zwischen 150 und 200 Mikrogramm pro Tag, wobei der Bedarf bei Schwangeren und stillenden Frauen auf 250 Mikrogramm erhöht ist (36). Strumen im Anfangsstadium werden mit der täglichen Gabe von 200 Mikrogramm Jod behandelt, bis die Normalgröße des Organs wieder erreicht ist. Strumen mit knotigen Umwandlungen ohne Autonomie, werden mit LT4 kombiniert mit Jod behandelt. Bei mechanisch störenden Strumen, Struma nodosa, autonomen Adenomen oder Verdacht auf Malignität ist die Therapie der Wahl die Thyreoidektomie. Bei Kontraindikationen für eine Operation kann auch eine Verkleinerung des Strumas mittels Radiojodgabe angestrebt werden. Nach der Operation erfolgt eine Substitutionstherapie mit LT4. Bei einer Störung der Jodverwertung, ist ebenfalls eine Strumaprophylaxe mit LT4 angezeigt (10). Die Aufnahme größerer Mengen Jod sollte bei Hashimoto - Thyreoiditis vermieden

werden, da es einen möglichen Zusammenhang zwischen der Apoptose der Follikelzellen und der Aufnahme von Jod gibt (36).

1.6.2 Therapie der Hypothyreose

1.6.2.1 Mono – und Kombinationstherapie mit Levothyroxin

Bei der Therapie der sekundären und tertiären Hypothyreose ist ebenso wie bei der primären Hypothyreose LT4 das Mittel der Wahl. Therapiert werden alle Patienten und Patientinnen mit manifester Hypothyreose und latenter Schilddrüsenunterfunktion mit einem TSH - Wert $>$ gleich 10 mIU/L, da hier das kardiovaskuläre Risiko nachweislich erhöht ist.(37) Patienten und Patientinnen mit subklinischer Hypothyreose und einem TSH $<$ gleich 10 mIU/L werden bei Kinderwunsch, Schwangerschaft, Infertilität, Kropf, positiven TPO – Antikörpern sowie bei beeinträchtigenden Symptomen der Schilddrüsenunterfunktion therapiert (38).

Der Therapienutzen einer LT4 - Therapie bei Patienten und Patientinnen mit subklinischer Hypothyreose ab 10 mIU/L wird kontrovers diskutiert. Es gibt einen nachweislich positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, wenn die Therapie schon bei gering erhöhten TSH - Werten begonnen wird. Nach zwölfwöchiger Therapie mit 100 Mikrogramm LT4 konnten bei Patienten und Patientinnen mit einem mittleren TSH - Wert von 5.3 mIU/L (Schwankungen von 3.7 mIU/L bis 15.8 mIU/L) signifikante Verbesserungen der Cholesterin- sowie LDL – Werte, der Waist – to – Hip Ratio und der endothelialen Funktion festgestellt werden. Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass eine Erhöhung des fT4 - Wertes innerhalb des Normbereiches eine Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren bewirkt und er daher neben dem TSH - Wert zusätzlich zur Therapiekontrolle herangezogen werden sollte (39).

Die Dosis wird bei zentralem Hypothyreoidismus so gewählt, dass sich die fT4 - Werte in der oberen Hälfte des Normbereichs bewegen. Beim primären Hypothyreoidismus wird die Dosierung des Medikaments anhand des TSH - Wertes bestimmt, der im unteren Normbereich liegen sollte (38). LT4 wird wie T4 in der Peripherie in aktives T3 umgewandelt (40). Auf Grund der langen Halbwertszeit von sechs Tagen ist eine tägliche, morgendliche Einnahme auf nüchternen Magen ausreichend um stabile T3 - Konzentrationen zu erreichen (40). Es wird mit einer niedrigen Anfangsdosis von 50 Mikrogramm begonnen und alle vier bis sechs Wochen um 25 Mikrogramm gesteigert,

bis sich der TSH - Wert oder die T4 - Konzentration im gewünschten Bereich stabilisiert hat. Die Enddosis kann anhand des Gewichts des Patienten/der Patientin berechnet werden, es existieren verschiedene Ansätze zur Berechnung der korrekten Dosierung. Diese Schätzungen schwanken zwischen 1.6 bis 2.1 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht. Besser geeignet zur Bestimmung der endgültigen Dosis scheint das Idealgewicht zu sein. Ein weiterer Faktor der die Dosis bestimmt, ist die Menge von LT4 die im Darm aufgenommen wird. Das wird beeinflusst durch Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Crohn, andere Medikamente, den Zeitpunkt der Einnahme von LT4 sowie Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme. Die Restfunktion der Schilddrüse ist ebenfalls ausschlaggebend. Patienten und Patientinnen nach einer Thyreoidektomie benötigen mehr LT4 als Patienten und Patientinnen mit Hashimoto - Thyreoiditis oder nach einer Teilresektion der Schilddrüse bei denen die Schilddrüse noch Hormone produziert. Körperfettanteil, Geschlecht, Hormonstatus und Übergewicht verändern im Gegensatz zum Alter ebenfalls die notwendige Dosis von LT4. Unterschiedlichen Dosierungen bei Patienten und Patientinnen mit unterschiedlichem Körperfettanteil sind notwendig, da der LT4 - Metabolismus vorwiegend im Muskel stattfindet (41). Sinn der Therapie sind in erster Linie das Verhindern eines Myxödemkomas und die Linderung der Symptome. Besonders bei älteren Betroffenen kann es unter Levothyroxin zu myokardialer Ischämie, Arrhythmien oder Vorhofflimmern kommen (42).

Bei zirka 10 bis 15% der Patientinnen und Patienten kommt es unter LT4 - Therapie zu keiner vollständigen Besserung der Symptome und zirka 15% der Patienten und Patientinnen erreichen keine normale Konzentration von T3 im Serum. Trotz normaler TSH - Werte können die Gesamtcholesterinwerte und das LDL unter LT4 Monotherapie erhöht sein. Auch der Grundumsatz normalisiert sich oft bei normalen TSH - Werten nicht vollständig. Grund dafür kann eine nicht physiologische T4/T3 Ratio oder ein erhöhter T4 - Spiegel sein, der die systemische T3 - Produktion über die Hemmung der Deiodase unterdrückt (43).

Da die LT4 - Monotherapie keinen biochemisch euthyroten Zustand wiederherstellen kann, gibt es auch Ansätze für eine Therapie mit LT4 in Kombination mit L - Trijodthyronin (LT3). LT3 hat eine wesentlich kürzere Halbwertszeit von einem Tag und erreicht zwei bis vier Stunden nach der Einnahme seine höchste Konzentration im Blut. Stabile Spiegel von LT3 können also nicht mit einer einmal täglichen Einnahme des Präparats erreicht werden. Im Vergleich zur Monotherapie bringt eine

Kombinationstherapie aus LT4 und LT3 in physiologischem Verhältnis keine besonderen Vorteile bezüglich der kognitiven Fähigkeiten, des Körpergewichts, der Blutfettwerte und des subjektiven Wohlbefindens der Patienten/Innen. Es besteht ein höheres Risiko für das Auftreten von Palpitationen, Arrhythmien, Nervosität sowie erhöhter Schweißproduktion und es kommt zu fluktuierenden fT3 Konzentrationen (40, 44). Der TSH - Wert sinkt im Vergleich zur Standardtherapie stärker ab und es kommt unter der Kombinationstherapie zu einer erhöhten Aktivierung des Knochenabbaus (45). Eine Alternative dazu kann die Gabe von retardiertem T3 in Kombination mit LT4 sein. Bei dieser Art der Medikation kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der T4/T3 Ratio während die fT3 - Konzentration im Blut konstant bleibt und keine Peaks aufweist (46). T3 hat im Gegensatz zu T4 einen zirkadianen Rhythmus und erreicht seinen Peak um zirka 03:00. Um diesen natürlichen Verlauf bei hypothyreoten Patienten und Patientinnen zu erreichen, kann man bei einer Kombinationstherapie einmal täglich LT4 und zum Erreichen des T3 Peaks um 03:00 retardiertes T3 am späten Abend verabreichen (42).

1.6.2.2 Unterstützende Therapie mit Selen

Die Schilddrüse benötigt für ihre normale Funktion zirka 30 selenhaltige Enzyme und ist das Gewebe mit dem größten Selengehalt im Körper gemessen pro Gramm Gewebe. Eine adäquate Versorgung mit Selen ist daher für eine normale Schilddrüsenfunktion essentiell und kann im Normalfall über die Ernährung gedeckt werden. Die empfohlene Menge liegt zwischen 55 und 75 Mikrogramm pro Tag. Bei ausreichender Selenversorgung ist durch die antioxidative Wirkung dieses Spurenelements ein Schutz der Thyreozyten vor Peroxiden, welche bei der Hormonproduktion entstehen, gegeben. Typ I und Typ II Deiodase sind Selenoproteine, was bedeutet, dass Selen auch an der peripheren Konversion von T4 zu T3 beteiligt ist. Eine Selensupplementation kann unter Kontrolle des Selenspiegels bei Hashimoto - Thyreoiditis in Betracht gezogen werden, da es Studien gibt, bei denen ein Zusammenhang zwischen einer Verringerung der TPO – und TG - Antikörperkonzentrationen und Seleneinnahme gefunden wurde. Da es auch Studien gibt bei denen kein Zusammenhang zwischen Seleneinnahme und TPO- bzw. TG – Antikörpern festgestellt werden konnte, sollte von einer unkontrollierten und dauerhaften Selensubstitution Abstand genommen werden (36).

1.6.3 Therapie der Hyperthyreose

Grundsätzlich kann man die Hyperthyreose durch die Gabe von Thyreostatika, Radiojodtherapie oder durch operative Maßnahmen therapieren. Die Behandlungsmethode richtet sich nach der Ursache der Hyperthyreose.

Bei der Erstmanifestation von Morbus Basedow ist eine einjährige konservative Therapie angezeigt, die in 50% zu einer Remission der Erkrankung führt. Bei Rezidiven oder bei einer funktionellen Schilddrüsenautonomie wird eine Radiojodtherapie oder eine Operation durchgeführt. Die endokrine Orbitopathie wird ab einer gewissen Schwere der Symptomatik mit Glucocorticoiden und Retrobulbärbestrahlung behandelt. Bei sehr schweren Verläufen kann eine operative Dekompression der Orbitaregion zur Entlastung des Sehnervs notwendig werden (47).

1.6.3.1 Thyreostatische Therapie

Die thyreostatische Therapie wird bei Morbus Basedow oder funktioneller Autonomie mit Medikamenten aus der Thionamidgruppe durchgeführt, welche die Produktion von Schilddrüsenhormonen hemmen. Beispiele dafür sind Thiamazol oder Propylthiouracil (47). Bis die gewünschte Wirkung einsetzt, braucht es normalerweise einige Wochen. Initial werden bei der Monotherapie 10 bis 40 mg täglich verabreicht, während die Erhaltungsdosis nur 2.5 bis 10 mg pro Tag beträgt. Die Dosis sollte so niedrig wie möglich gewählt werden, da Nebenwirkungen wie beispielsweise Hautexantheme dosisabhängig auftreten können. Nicht dosisabhängig tritt äußerst selten die Agranulozytose als gefürchtete Nebenwirkung auf (15).

Bei der Kombinationstherapie werden Thyreostatika und Schilddrüsenhormone in mittlerer Dosierung von 100 µg pro Tag verabreicht. Die Dosis der Thyreostatika ist höher als bei der Monotherapie, das Risiko eines Strumawachstums und der Hypothyreose ist geringer. Bei der subklinischen Hyperthyreose, verursacht durch funktionelle Autonomie, wird frühzeitig eine thyreostatische Therapie begonnen, da sie häufig in eine manifeste Hyperthyreose übergeht und früh Beschwerden verursachen kann. Insbesondere wenn Vorerkrankungen wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen bestehen, wird die Therapieindikation großzügig gestellt. Lediglich bei einem besonders kleinen Volumen der autonomen Bereiche kann man

von einer thyreostatischen Therapie bei subklinischer Hyperthyreose absehen. (47) Die Therapie einer subklinischen Hyperthyreose sollte nicht nur bei älteren Patienten und Patientinnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder bei komplett supprimierten TSH - Werten in Erwägung gezogen werden, sondern auch bei jüngeren Patienten und Patientinnen zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Senkung des kardiovaskulären Risikos durchgeführt werden (20).

Die manifeste Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie wird immer thyreostatisch behandelt um eine euthyreoten Stoffwechsellage herzustellen. Die endgültige Therapie ist eine Thyreoidektomie oder die Radiojodtherapie. Zusätzlich werden kardiale Symptome medikamentös behandelt (47). Wenn die Therapie innerhalb von acht bis zehn Wochen nach Beginn der kardialen Symptome, wie beispielsweise der Flimmerarrhythmie gestartet wird, kommt es bei zwei Drittel der Patienten und Patientinnen zu einer Konversion in den Sinusrhythmus. Bei verzögertem Therapiebeginn oder bei älteren Betroffenen kommt es seltener zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus (48).

1.6.3.2 Operative Therapie

Bei einem Morbus Basedow Rezidiv und einer Schilddrüsenvergrößerung über 50 mL ist eine Thyreoidektomie indiziert. Auch bei Struma nodosa mit funktioneller Autonomie, einer jodinduzierten Hyperthyreose die sich unter medikamentöser Therapie nicht bessert, mechanischen Beeinträchtigungen oder Malignomverdacht ist eine Operation die Therapie der Wahl. Zirka die Hälfte der Betroffenen leidet nach der Operation an einer Hypothyreose, die durch eine lebenslange Substitution mit LT4 behandelt wird. Seltene Komplikationen sind die einseitige Rekurrensparese und ein postoperativer Hypoparathyreoidismus (47).

1.6.3.3 Radiojodtherapie

Wenn nach konservativer Langzeittherapie ein Morbus Basedow Rezidiv ohne ausgeprägte Schilddrüsenvergrößerung oder Malignomverdacht, beziehungsweise eine nicht Jod induzierte funktionelle Schilddrüsenautonomie entsteht, wird die Radiojodtherapie durchgeführt. Eine euthyreote Stoffwechsellage muss durch vorherige thyreostatische Therapie hergestellt werden. Bei 80% der Patienten und

Patientinnen kommt es zu einer dauerhaften Beseitigung der Hyperthyreose, häufig tritt jedoch eine substituierungspflichtige Hypothyreose auf, die durch regelmäßige Kontrollen frühzeitig entdeckt und behandelt werden sollte (47).

1.6.3.4 Behandlung der kardialen Symptome

Die symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz mit Tachykardie beinhaltet die Gabe von Betablockern und Furosemid. Bei der Gabe von Antikoagulantien sollte bedacht werden, dass hyperthyreote Patienten und Patientinnen eine geringere Dosis benötigen, da sie Vitamin – K – abhängige Gerinnungsfaktoren schneller abbauen. (48) Bei Leistungssportlern und Leistungssportlerinnen ist die symptomatische Behandlung kardialer Symptome mit Betablockern auf Grund der leistungsmindernden Wirkung nicht ratsam und es sollte, wenn möglich, eine ursächliche Behandlung der Hyperthyreose erfolgen (16).

1.6.3.5 Therapie der thyreotoxischen Krise

Die Immunhyperthyreose und autonome Adenome können ebenso wie die jodinduzierte Hyperthyreose durch Jodexposition in eine thyreotoxische Krise übergehen. Um die Jodaufnahme, beispielsweise durch Kontrastmittel, zu verringern, kann Perchlorat (Irenat) vor und bis eine Woche nach der Jodexposition eingenommen werden. Je nach Status der Schilddrüsenfunktion (euthyreot, subklinisch hyperthyreot, manifest hyperthyreot) wird Irenat in Kombination mit unterschiedlichen Dosen von Thiamazol verabreicht.

Die thyreotoxische Krise wird mit Thiamazol, Betablocker (Propranolol, Pindolol) und Glucocorticoiden, welche die periphere Konversion von T₄ zu T₃ hemmen, unter intensivmedizinischer Beobachtung behandelt. Ziel der Therapie ist es die periphere Schilddrüsenhormonwirkung zu blockieren, die Synthese der Schilddrüsenhormone zu hemmen und systemische Komplikationen zu vermeiden. Glucocorticoide werden auch zur Behandlung einer partiellen Nebennierenrindeninsuffizienz verabreicht, die bei der thyreotoxischen Krise entstehen kann. Neben der spezifischen Therapie wird symptomatisch behandelt, Flüssigkeits- und – Elektrolythaushalt werden eingestellt, die Körpertemperatur wird gesenkt und es wird auf eine entsprechende Kalorienzufuhr und Thromboseprophylaxe geachtet. Tritt nicht innerhalb von 12 bis 24 Stunden eine

klinische Besserung ein, wird eine Plasmapherese durchgeführt. Besonders bei der jodinduzierten thyreotoxischen Krise reicht die konservative Therapie oftmals nicht aus und es kommt nur durch eine frühzeitige Schilddrüsenresektion zu einer Besserung der lebensbedrohlichen Situation. Wird die Therapie zu spät begonnen, ist die thyreotoxische Krise mit einer hohen Letalität vergesellschaftet (47).

2 Material und Methoden

Diese Arbeit ist das Ergebnis einer Literaturrecherche über die leistungslimitierenden Symptome der Hypo- sowie der Hyperthyreose und deren Beeinflussung durch eine adäquate Therapie, sowie die Auswirkungen von Sport auf die Funktion der Schilddrüse. Diese Recherche umfasst sowohl deutsche als auch englische Literatur und wurde unter der zu Hilfenahme von Pubmed, Google Scholar, Embase und Free Medical Journals durchgeführt. Zudem wurde Literatur vor Ort aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz bezogen. Verwendet wurden aktuelle und ältere wissenschaftliche Artikel, Fachbücher und Zeitschriften.

Die verwendeten Stichworte waren unter anderem: Thyroid hormones, TSH, T3, T4, Thyroid and cardiovascular function, Thyroid and muscle function, Subclinical Hyperthyroidism, Subclinical Hypothyroidism, Overt Hyperthyroidism, Overt Hypothyroidism, Iodine deficiency, Graves disease, Hoffmann Syndrome, Hashimoto`s disease, Thyroidal impairment, Metabolism and thyroid function, Levothyroxine, Thyroid impairment and treatment, Myopathie, Pulmonary function and thyroid gland, Exercise intensity and thyroid hormones, Thyroid hormones and athletes, Hormones and intensive training, Endocrinology and Sport, Low T3 Syndrome, reverse T3, Levothyroxine exercise performance, Ultraendurance sports and hormones, Carbohydrates and thyroid hormones, High altitude and thyroid hormones

3 Ergebnisse

3.1 Symptome der Hypothyreose mit Einfluss auf die Leistungsfähigkeit

Die subklinische Hypothyreose und die manifeste Hypothyreose haben neben den bereits genannten Symptomen auch Symptome mit spezifischen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit bei sportlicher Betätigung.










3.1.1 Kardiopulmonale Symptome

Die Hypothyreose führt im Allgemeinen zu einer verminderten Effektivität der kardiopulmonalen Adaptation auf körperliche Aktivität, hervorgerufen durch herabgesetztes Schlagvolumen, diastolische Dysfunktion, erhöhten peripheren Gefäßwiderstand auf Grund einer verringerten Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) in den Gefäßen und vermindertes intravasales Volumen (14, 16). Eine Übersicht über die Veränderungen der kardialen Parameter bei der Hypothyreose ist in Tabelle 3 zu finden. Bei der chronischen, nicht behandelten Hypothyreose kann es zur Ausbildung eines sogenannten Myxödemherzens kommen, welches durch Bradykardie, Herzvergrößerung, Perikarderguss, digitalisrefraktäre Herzinsuffizienz und Niedervoltage im EKG gekennzeichnet ist (10). Diese Veränderungen sind sowohl auf eine direkte Regulation von Zielgenen durch T₃, als auch auf indirekte Effekte von Schilddrüsenhormonen auf die Hämodynamik zurückzuführen. Im Herzmuskel von hypothyreoten Patienten und Patientinnen kommt überwiegend die Myosin - Klasse V₃ vor, da T₃ die Expression der Myosin – Isoformen kontrolliert. Diese Veränderung in der Filamentverteilung führt zu einer verringerten Geschwindigkeit der Muskelfaserverkürzung und zu einer verlangsamten Kontraktion des Myokards. Die Expression von SERCA2 ist im hypothyreoten Zustand ebenfalls herabgesetzt, was die Relaxationszeit des Herzmuskels verlängert und die Herzleistung verschlechtert. Durch die verminderte Anzahl an β - adrenergen Rezeptoren ist die Katecholaminwirkung am Herz herabgesetzt (14). Bereits in frühen Stadien der subklinischen Hypothyreose kommt es zu einer im Schnitt um 18% erniedrigten O₂ – Aufnahmekinetik zu Beginn und in der Regenerationsphase nach der Belastung. Diese verzögerte Reaktion resultiert aus einem Sauerstoffdefizit des Muskels und führt zur

Dominanz anaerober Metabolismen. Energie wird zu einem größeren Anteil aus ATP und Phosphocreatin sowie aus anaerober Glykolyse generiert. Die dadurch erhöhte Laktatsynthese verzögert die Regeneration und es kommt zu einer verminderten Toleranz des Körpers gegenüber Trainingsreizen und zu vorzeitiger Ermüdung während des Trainings (49). Bei der subklinischen Hypothyreose findet man ein verändertes Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz während der Belastung. Der systolische Blutdruck steigt bei Betroffenen nicht so hoch an und zeigt einen verzögerten Abfall nach Beendigung der Belastung, während der diastolische Blutdruckverlauf bei Gesunden und Betroffenen gleich sein kann oder erhöht ist. Herzfrequenzanstieg und – abfall während und nach einer Belastung sind bei Betroffenen und Gesunden gleich, auffällig ist die erhöhte Herzfrequenz bei den Betroffenen eine Minute nach Belastungsbeginn (50). Diese Veränderungen gehen einher mit einem geringeren Schlagvolumen und einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion während der Belastung (51). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), definiert als Schlagvolumen durch enddiastolisches Volumen, kann bei der subklinischen Hypothyreose sowohl in Ruhe als auch unter Belastung normal oder vermindert sein. Durch die verzögerte Relaxation des Myokards kommt es zu einer verlängerten isovolumetrischen Relaxationsphase und einer verminderten diastolischen Funktion (52).

Bei der manifesten Hypothyreose kommt es sowohl unter Belastung als auch in Ruhe zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens, des Schlagvolumens und des enddiastolischen Volumens. Gleichzeitig ist der periphere Gefäßwiderstand erhöht. Das herabgesetzte enddiastolische Volumen führt zu einer verlängerten Präejektionsperiode. Durch ein vermindertes zirkulierendes Blutvolumen wird die Vorlast gesenkt, was zur Entstehung dieser Pathologien beiträgt. Die Kontraktilität des Ventrikels ist bei einer kurz andauernden Hypothyreose nicht beeinträchtigt, während es bei einer chronischen Hypothyreose zusätzlich zu negativ inotropen Effekten kommen kann (53). Die Beeinträchtigungen der diastolischen Funktion führen sowohl bei subklinischer als auch bei manifester Hypothyreose zu einer Verminderung der Koronarreserve. Die LVEF kann sowohl in Ruhe als auch unter Belastung verringert sein. Diese Veränderung scheint altersabhängig zu sein, da in einer Versuchsgruppe mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren eine Verminderung der LVEF festgestellt wurde, während man in einer jüngeren Versuchsgruppe mit dem Durchschnittsalter von 24 Jahren keine Veränderungen der LVEF in Ruhe feststellen konnte (52).

Tabelle 3: Darstellung kardialer Parameter, welche durch Hypothyreose beeinflusst werden.(53)

Parameter	Veränderung bei Hypothyreose
Herzfrequenz	Normal oder 
Intravasales Volumen	
Schlagvolumen	
Herzzeitvolumen	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (in Ruhe)	Normal oder 
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (unter Belastung)	
Diastolischer Blutdruck	Normal oder 
Systolischer Blutdruck	Normal oder 
Systemischer Gefäßwiderstand	

Die genannten Studien haben gemein, dass es sowohl bei manifest als auch bei subklinisch hypothyreoten Individuen unter Belastung zu einer Beeinträchtigung der diastolischen Funktion kommt.

Die Atmung kann mechanisch durch das Auftreten von nodulären substernalen Strumae eingeschränkt sein. Durch die Hypothyreose ist die Atmung verlangsamt, da die physiologischen Reaktionen auf Hyperkapnie und Hypoxie beeinträchtigt sind (3). Lungenendothelzellen sind hochgradig sensitiv für Schilddrüsenhormone, so dass eine Unterversorgung mit T3 eine verschlechterte alveoläre Clearance, eine alveoläre Hypoventilation und in weiterer Folge eine persistierende Hypoxie sowie eine verminderte Lungenfunktion nach sich zieht (54). Die Vitalkapazität ist ebenso wie die funktionelle Reservekapazität und die expiratorische Reserve vermindert. Unter Belastung sind die Vitalkapazität und das Tidalvolumen an der anaeroben Schwelle vermindert und die Zunahme der Sauerstoffaufnahme bei steigender Belastung ist niedriger als bei euthyreoten Individuen (52).

3.1.2 Vaskuläre Symptome

Die bereits erwähnte Verringerung des Herzzeitvolumens kann zwischen 30 und 50% betragen und ist neben der kardialen Komponente auf eine Erhöhung des

systemischen Gefäßwiderstandes sowie auf eine Verminderung der Erythrozytenzahl, des Blutvolumens und der Vorlast zurückzuführen. Bei der manifesten Hypothyreose ist die arterielle Compliance reduziert, die Vasodilatation verringert und es tritt eine endotheliale Funktionsstörung auf. Bei der subklinischen Hypothyreose wird der Zusammenhang zwischen erhöhtem TSH und gesteigertem peripheren Gefäßwiderstand kontrovers diskutiert. Die endotheliale Dysfunktion geht einher mit einer verringerten flussvermittelten Vasodilatation (FMD) und tritt sowohl bei der manifesten als auch bei der subklinischen Hypothyreose auf. Als Resultat einer geringeren NO - Verfügbarkeit verschlechtert sich mit steigendem TSH Wert die endothelabhängige Vasodilatation. Die verminderte FMD ist zudem mit gesteigertem Osteoprotegerinlevel im Plasma assoziiert. Osteoprotegerin reguliert als Mitglied der Tumornekrosefaktor (TNF) Rezeptor Familie unter anderem die Knochenresorption durch Osteoklasten. Es ist unklar, wie es bei hypothyreoten Individuen zu erhöhten Osteoprotegerinlevel kommt, in vitro konnte jedoch eine positive Regulation der Osteoprotegerinexpression durch TSH und Schilddrüsenhormone festgestellt werden (52).

3.1.3 Muskuläre Symptome

Durch die bei der Hypothyreose gestörte neuromuskuläre Erregbarkeit in Kombination mit weiteren pathologischen Mechanismen leiden hypothyreote Individuen häufig an Myalgie, Myopathie, Myositis und Myasthenie. Die Rhabdomyolyse ist hingegen eine sehr selten anzutreffende Entität und wird durch zusätzliche Trigger wie beispielsweise Sport, die Einnahme von Statinen, Alkoholmissbrauch oder Nierenversagen ausgelöst (10, 55). Ebenfalls selten ist das Hoffmann - Syndrom, bei dem bei bestehender Hypothyreose zusätzlich zu Muskelschwäche auch eine Pseudohypertrophie und Rigidität der Muskeln auftritt. Die Kreatinkinase ist bei diesen Patienten und Patientinnen um mehr als das Zehnfache des Normwertes erhöht (52, 56). Bei über 90 % der Patienten und Patientinnen mit Hypothyreose findet man als Zeichen einer Muskelbeteiligung erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum, während 30 bis 80% auch klinische Symptome einer Myopathie zeigen. Das Elektromyogramm kann normal sein oder myopathische Eigenschaften aufweisen. Muskuläre Symptome beeinträchtigen die Leistungsfähigkeit durch erhöhte Krampfneigung, Muskelschmerzen, proximale Muskelschwäche und durch verlangsamte Reflexe.

Typisch sind auch erhöhte Muskelmasse und das Auftreten von Ödemen (57). Bei der Hypothyreose kommt es zur Atrophie und zum Verlust der schnellen Typ – II – Muskelfasern und in weiterer Folge zur Verschiebung der Verteilung zugunsten der sich langsam kontrahierenden Typ – I – Fasern (52). Die Atrophie der hauptsächlich in den proximalen Muskelgruppen vorkommenden Typ – II – Fasern ist an einer Verkleinerung des Durchmessers der betroffenen Fasern erkennbar. Die Progression der Atrophie bis hin zum Verlust der Typ – II – Fasern korreliert direkt mit dem Schweregrad der Hypothyreose und der Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Serum. Typ – II – Muskelfasern beziehen ihre Energie hauptsächlich aus Glykogenolyse, Glykolyse und aerober Atmung. Nachdem T3 über die Verstärkung der Adrenalinwirkung den Glykogenabbau aktiviert, bewirkt die Hypothyreose eine Unterversorgung der davon abhängigen Typ – II – Fasern und in weiterer Folge deren Atrophie (57). Eine verminderte Relaxation der Muskeln sowie die Umschaltung auf einen ökonomischeren Energiestoffwechsel im Muskel lassen sich ebenfalls mit der Atrophie und der reduzierten Häufigkeit der Typ – II – Fasern erklären. Der reduzierte Kalziumtransport in das sarkoplasmatische Retikulum trägt ebenfalls zur verlangsamten Muskelrelaxation bei (58).

Sowohl bei der manifesten, als auch bei der subklinischen Hypothyreose kommt es zu einer Mitochondriendysfunktion, die man an einem deutlich gesteigerten Laktatanstieg während sportlicher Betätigung erkennen kann. Dieser Laktatanstieg korreliert direkt mit der Dauer der subklinischen Hypothyreose, steht aber in keinem Zusammenhang mit den gemessenen TSH -, fT3 - oder fT4 - Werten. Die mitochondriale Dysfunktion lässt sich durch das Vorkommen von Schilddrüsenhormonrezeptoren an der Mitochondrienmembran im Skelettmuskel erklären. Bei einer Unterversorgung mit T3 ist die Aktivität der mitochondrialen Enzyme herabgesetzt und die Geschwindigkeit des Elektronentransports vermindert, was in Kombination mit einer defekten Pyruvatoxidation zu einem Laktatanstieg führt, sobald die Glykolyse die Pyruvatoxidation übersteigt (59). Auch bei milder Schilddrüsenunterfunktion kommt es zu Veränderungen des muskulären Metabolismus, die sich neben dem Laktatanstieg unter Belastung auch in der raschen Erschöpfung des Phosphokreatinstoffwechsel zeigen. Phosphokreatin liefert dem Muskel in etwa zehn Sekunden Energie und erlaubt durch die höchste maximal mögliche Energieflussrate kurzzeitig Höchstleistungen. Im hypothyreoten Zustand kommt es bei Belastung zu einer verlangsamten Regeneration von Phosphokreatin und zu einem überdurchschnittlich hohen Abfall der

Phosphokreatinkonzentration im Muskel. Diese metabolischen Veränderungen haben ihre Ursache vermutlich in der verminderten Mitochondrienfunktion, die zu einer herabgesetzten Phosphokreatinresynthese führt. Weitere Ursachen für diese Veränderungen sind die veränderte Muskelfaserzusammensetzung und eine Veränderung in der ATP – Synthese, hervorgerufen durch die Beeinträchtigung der oxidativen Phosphorylierung (52).

Ein möglicher Grund dafür, dass solche Symptome schon bei der sogenannten subklinischen Hypothyreose auftreten können, ist die bei dieser Pathologie verzögerte und verlangsamte Hormonbildung, es kommt dabei zeitweise zu einer Unterversorgung bestimmter Gewebe mit Schilddrüsenhormonen, obwohl der Gesamthormonpool nicht erniedrigt ist. Dies führt in manchen Fällen zu ähnlichen biochemischen Vorgängen und klinischen Symptomen wie bei der manifesten Hypothyreose (60).

3.1.4 Metabolische Symptome











Die Hypothyreose kann in manchen Fällen mit einer Hypoglykämie assoziiert sein. Der insulinantagonistische Effekt von T3 auf die Leber wird gehemmt und die Glucosefreisetzung wird durch Hemmung der Gluconeogenese und der Glykogenolyse gebremst. Die unter physiologischen Umständen im peripheren Gewebe vorherrschende insulinagonistische Wirkung von T3 ist herabgesetzt. Die Expression von GLUT 4 - Transportern im Skelettmuskel ist vermindert, was zu einer herabgesetzten basalen und insulinabhängigen Glucoseaufnahme führt. Die Expression von PGC – 1 – α , ein Transkriptionsregulator der Mitochondrienfunktion, Fettsäureoxidation und Gluconeogenese, ist im hypothyreoten Zustand gehemmt, was zu einer Dysregulation des oxidativen mitochondrialen Metabolismus führt. Diese Mechanismen und die Tatsache, dass das zirkulierende Blutvolumen vermindert ist, führen zu einer herabgesetzten Glucoseverfügbarkeit in Muskel- und Fettgewebe. Der Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Insulinresistenz ist trotz dieser Erkenntnisse nicht eindeutig belegt. Es gibt auch einige Studien, die keine Assoziationen gefunden haben(61). Auch bei der subklinischen Hypothyreose ist die Sachlage nicht eindeutig, einige Studien interpretierten Hyperinsulinämie als Zeichen eines veränderten Glucosemetabolismus, andere zeigen keinen Zusammenhang zwischen subklinischer Hypothyreose und Insulinsensitivität (61, 62)

3.2 Symptome der Hyperthyreose mit Einfluss auf die Leistungsfähigkeit

3.2.1 Kardiopulmonale Symptome

Das Ausmaß der kardialen Veränderungen hängt von der Dauer und der Schwere der vorhandenen Thyreotoxikose ab. Die Mortalität bei hyperthyreoten Patienten und Patientinnen ist um 20% erhöht, wobei kardiale Probleme die häufigste Todesursache darstellen. Kardiale Komplikationen durch Hyperthyreose treten meist in Kombination mit anderen Pathologien, beispielsweise Hypertonus oder Klappenvitien auf. Charakteristisch für die Hyperthyreose sind die in Tabelle 4 dargestellten kardialen Veränderungen wie erhöhte Herzfrequenz in Ruhe, gesteigerte Blutdruckamplitude, hyperkinetische Herzspitze, ein lauter erster Herzton und ausgeprägte Pulsationen der Karotis und der peripheren Pulse (63). Bei Sportlern und Sportlerinnen kann die Ruheherzfrequenz normal sein, da sich Tachykardie - bedingt durch die Hyperthyreose – und Bradykardie – bedingt durch intensives Training – aufheben (16). Es kommt auch zu einem erhöhten Blutvolumen, einem gesteigerten Schlagvolumen, gesteigerter Kontraktilität des Myokards sowie zu einer verlängerten diastolischen Relaxationsphase (15). Das Herzminutenvolumen ist durch den hypermetabolen Zustand in der Peripherie gesteigert und der Sauerstoffverbrauch ist erhöht (63). Die LVEF kann in Ruhe normal, vermindert oder erhöht sein. Sie wird in jedem Fall unter Belastung nicht adäquat erhöht, was zu einer verminderten Leistungsfähigkeit führt (52).

Tabelle 4: Einfluss der Hyperthyreose auf kardiale Parameter(15)

Parameter	Veränderung bei Hyperthyreose
Herzfrequenz	Normal oder 
Intravasales Volumen	
Schlagvolumen	
Herzzeitvolumen	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (in Ruhe)	Normal oder  
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (unter Belastung)	
Diastolischer Blutdruck	
Systolischer Blutdruck	normal oder 
Systemischer Gefäßwiderstand	

Durch die vermehrte Expression von β – Adrenorezeptoren, Myosin Untereinheit V1 und SERCA2 in den Herzmuskelzellen werden die Herzfrequenz und die Kontraktilität gesteigert. Die Myosin Untereinheit V1 hat eine hohe ATPase Aktivität und führt zu einer schnellen Verkürzung der Muskelfasern. Durch die erhöhte Expression von SERCA2 wird die Kalziumkonzentration im Zytosol verringert, was zu einer ausgeprägten Relaxation in der Diastole führt und letzten Endes das Schlagvolumen erhöht (14).

Durch die periphere Vasodilatation kommt es zu einer herabgesetzten renalen Perfusion und das Renin – Angiotensin – Aldosteronsystem (RAAS) wird aktiviert. Das führt zu einer gesteigerten Natrium - Rückresorption in der Niere und zur Erhöhung des Blutvolumens, einer erhöhten Vorlast bei gesenkter Nachlast und resultiert ebenfalls in einer Steigerung des Schlagvolumens. Auch die vermehrte Produktion von EPO trägt zur Erhöhung des Blutvolumens bei. Durch die hämodynamischen Veränderungen wird Atriales Natriuretisches Peptid (ANP) ausgeschüttet, was die periphere Vasodilatation noch verstärkt (15, 63).

Die Tachykardie wird durch die Senkung des peripheren Widerstandes, verursacht durch den gesteigerten Sauerstoffverbrauch, sowie durch die verstärkte Wirkung von Katecholaminen hervorgerufen. Die Konzentration der Katecholamine im Plasma ist

unverändert oder geringfügig vermindert, die verstärkte Wirkung beruht ausschließlich auf der höheren Dichte der Rezeptoren an den Zellen (3).

Die erhöhte Depolarisations – und Repolarisationsrate des Sinusknotens, hervorgerufen durch T3, bewirkt ebenfalls eine Steigerung der Frequenz und kann in Kombination mit dem positiv chronotropen Effekt von T3 zur Entstehung von Vorhofflimmern beitragen. Das Auftreten von Vorhofflimmern scheint auch von anderen Risikofaktoren abhängig zu sein da 10 bis 25 % der hyperthyreoten Patienten/Patientinnen über 60 Jahren an Vorhofflimmern leiden, während dieses Krankheitsbild bei den unter 60 – jährigen Betroffenen nur in 5 % der Fälle vorkommt. Das Risiko für Vorhofflimmern steigt an, wenn T4 die obere Grenze des Normalbereichs erreicht, korreliert aber nicht direkt mit dem TSH - Wert. Das Risiko für thromboembolische Geschehen wird neben der Neigung zum Vorhofflimmern auch durch das vermehrte Vorkommen von Koagulationsabnormitäten bei Hyperthyreose erhöht. Es kann neben der Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (apTT) zur Erhöhung der Fibrinogen, Faktor VII und Faktor X Aktivität kommen (15). Die in Tabelle 5 angeführten, durch Schilddrüsenhormone regulierten Gene sind assoziiert mit Struktur – und Regulatorproteinen. Längerfristig erhöhte T3 - Spiegel führen daher zur gesteigerten Synthese von kardialen Proteinen und in Kombination mit der gesteigerten Herzleistung in weiterer Folge zur linksventrikulären Hypertrophie. Bei chronischem Verlauf, sowie bei Dekompensation unter Belastung oder durch zusätzliche kardiale Beeinträchtigungen, kann es zur Entstehung einer dilatativen Kardiomyopathie sowie einer Herzinsuffizienz kommen (15). Das Endstadium dieses Prozesses, die thyreotoxische Kardiomyopathie, ist gekennzeichnet durch Hypertrophie des linken Ventrikels, Herzrhythmusstörungen, Vorhofflimmern, Dilatation der Herzkammern, diastolische Dysfunktion und Pulmonal – arterielle – Hypertonie (64).

Tabelle 5: Effekte der Hyperthyreose auf die kardiale Genexpression(15)

Positiv regulierte Gene	Negativ regulierte Gene
α - Myosin heavy chain	β - Myosin heavy chain
SERCA2	Phospholamban
β 1 - adrenerge Rezeptoren	Adenylyl cyclase (katalytische Untereinheit)
Spannungsabhängige Natriumkanäle	Na^+/Ca^+ Austauscher
Na^+/K^+ - ATPase	Thyroidhormonrezeptor α 1

Es ist unklar, ob strukturelle Veränderungen wie die linksventrikuläre Hypertrophie durch die Kontraktilitätssteigerung bedingt sind. Verbreitet ist die Hypothese, dass diese Veränderungen durch eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens über den Frank – Starling – Mechanismus zustande kommen, und sich der Herzmuskel strukturell an die erhöhten Anforderungen anpasst. Funktionell ist die Ejektionsfraktion in Ruhe erhöht, während sie bei Belastung im Vergleich zu gesunden Personen signifikant abfällt. Es kommt dabei früh zum Auftreten einer Dyspnoe (63). Die erschwerte Erhöhung der Herzfrequenz unter Belastung und die nicht weiter verstärkbare Senkung des peripheren Widerstandes tragen ebenfalls zur Entstehung der Dyspnoe bei. Bei der Hyperthyreose ist die kontraktile Reserve des Herzmuskels stark beeinträchtigt und es ist bei körperlicher Anstrengung keine adäquate Steigerung der Ejektionsfraktion mehr möglich (48).

Die verringerte Leistungsfähigkeit wird, vor allem bei kurz andauernder Hyperthyreose, von den Veränderungen im oxidativen Metabolismus der Skelettmuskulatur initiiert und ist nicht von der kardialen Pumpfunktion abhängig. Sowohl während maximaler, als auch submaximaler Belastung, kommt es neben der Dyspnoe zu einer Verringerung der VO_2max und zu einem stärkeren Anstieg der Laktatkonzentration im Vergleich zum euthyreoten Zustand. Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz bei maximaler Belastung ist verringert und es kommt zu einem signifikanten Abbau von Proteinen, was die oben angeführte Hypothese unterstützt, dass periphere Prozesse die Leistungsminderung herbeiführen. Bei länger andauernder Hyperthyreose kommt es zusätzlich zu weiteren Beeinträchtigungen der Leistungsfähigkeit durch strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herzmuskels (65).

Die Mortalität ist bei älteren Personen mit subklinischer Hyperthyreose erhöht, während dieser Zusammenhang bei jüngeren Betroffenen kontrovers diskutiert wird. Fest steht, dass das Risiko für kardiale Probleme bei nicht detektierbaren TSH - Werten erhöht ist (48). Auch die subklinische Hyperthyreose ist assoziiert mit einem höheren Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und beeinträchtigt die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten und Patientinnen. Die Herzfrequenz in Ruhe und der Blutdruck sind erhöht und es kommt zu einer linksventrikulären Hypertrophie sowie zu einer Erhöhung des Schlagvolumens, bei gleichzeitiger verminderter linksventrikulärer diastolischer Füllung. Der Schlagvolumenindex korreliert negativ mit dem TSH - Wert und positiv mit den freien Schilddrüsenhormonen (66). Die genannten strukturellen und funktionellen Veränderungen sind unter der Herstellung eines euthyreoten Zustandes wieder reversibel und wie bei der manifesten Hyperthyreose durch Steigerung der Herzarbeit durch periphere metabolische Veränderungen bedingt (20, 67). Das Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen ist bei Patienten und Patientinnen mit exogener subklinischer Hyperthyreose, verursacht durch LT4 - Therapie, häufiger als bei Patienten und Patientinnen mit subklinischer Hyperthyreose endogener Genese, während ventrikuläre Extrasystolen gleich häufig auftreten(67). Auch bei der subklinischen Hyperthyreose haben die Betroffenen eine signifikant reduzierte maximale Leistungsfähigkeit, eine herabgesetzte anaerobe Schwelle, Dyspnoe und eine reduzierte VO₂max. Diese Veränderungen gehen einher mit einer beeinträchtigten aeroben Funktion und einem unüblich hohen Anteil und frühem Beginn anaerober Mechanismen während submaximaler Belastung. Diese Abnormitäten ähneln den Mechanismen bei der manifesten Hyperthyreose, sind aber milder ausgeprägt (67).

Bei hyperthyreoten Patienten und Patientinnen kommt es in Ruhe und unter Belastung zu einer veränderten Atemtätigkeit. Das Atemminutenvolumen ist ebenso wie die Atemfrequenz erhöht, während das Tidalvolumen verringert sein kann. Diese Veränderungen gehen hauptsächlich mit einem erhöhten peripheren Metabolismus einher und können auch mit einer Myopathie der respiratorischen Muskulatur assoziiert sein. Die funktionelle respiratorische Reserve ist vermindert, was bei Anstrengung zu Dyspnoe und zu Verminderung der Leistungsfähigkeit führt (52). Bei der subklinischen Hyperthyreose lässt sich ein Trend in diese Richtung erkennen, die

Veränderungen der Atemtätigkeit unter Belastung sind jedoch nicht signifikant (67). Die Veränderung der genannten Lungenparameter wird durch zusätzliche Faktoren beeinflusst, beispielsweise durch einen gesteigerten Atemantrieb durch überdurchschnittlich hohe CO₂ - Produktion während der Belastung oder durch die direkte und indirekte Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf das Atemzentrum. Auch ein signifikanter Anstieg der Körperkerntemperatur, bedingt durch die Hyperthyreose, hat einen aktivierenden Effekt auf das Atemzentrum. Die herabgesetzte arteriovenöse Sauerstoffdifferenz bei Belastung deutet auf eine nicht ausreichende Sauerstoffextraktion hin und wird, zusätzlich zu den Veränderungen im Muskelmetabolismus, durch verstärkte Totraumventilation als Folge der erhöhten Atemfrequenz verursacht (68).

3.2.2 Muskuläre Symptome

Die muskulären Symptome der Hyperthyreose variieren und es kann neben milder bis starker Muskelschwäche auch Muskelatrophie auftreten. Die gesteigerte Proteolyse trägt zu einem Gewichtsverlust bei und bewirkt die Abnahme von Muskelmasse, sowie die Ausbildung einer Muskelschwäche, die etwa bei 82% aller Betroffenen vorkommt. Die neuromuskuläre Erregbarkeit ist bei Überfunktion der Schilddrüse gesteigert, was zusätzlich zum Auftreten von Hyperreflexie, Tremor und Schlaflosigkeit führt (3). Die akute muskuläre Manifestation der Hyperthyreose ist gekennzeichnet durch Skelettmuskelschwäche, bevorzugt an den proximalen Muskelgruppen und die Bulbärparalyse. Die chronisch thyreotoxische Myopathie ist gekennzeichnet durch die sich langsam und progressiv entwickelnde Schwäche in den proximalen Muskelgruppen, wobei es zu intermittierenden Schwächeattacken und periodischen Paralysen an den betroffenen Muskeln kommt. Histologisch erkennt man in seltenen Fällen Muskelfasernekrosen und lymphozytäre Infiltration. Die durch Schilddrüsenhormonexzess bedingte Myopathie kann im Extremfall eine ähnliche Verlaufsform annehmen wie die progressive Muskelatrophie, normalerweise verläuft sie aber ähnlich einer Polymyositis. Die schwerste Form der neuromuskulären Manifestation einer Hyperthyreose ist die thyreotoxische periodische Paralyse. Dabei kommt es zu intermittierenden Lähmungserscheinungen für Minuten bis Stunden, die mit einer Hypokaliämie assoziiert sind. Durch die Hyperthyreose wird verstärkt Kalium aus dem Blut in die Zellen aufgenommen. Die Lähmungserscheinungen treten oft nach

dem Essen oder nach sportlicher Aktivität auf und können durch die Gabe von Glucose und Insulin getriggert werden, was einen raschen Kalium – Shift in die Zellen bewirkt. Betroffen sind vor allem periphere Muskelgruppen, es kann jedoch auch zur Diaphragmaparalyse und zur Beeinträchtigung des Herzmuskels kommen. Die thyreotoxische periodische Paralyse kann mit Muskelzellnekrosen einhergehen und ist häufig assoziiert mit EKG – Veränderungen wie ST – Streckenveränderungen, veränderter T – Welle, AV - Block 1°, verlängertem QT – Intervall und Kammerflimmern (64).

Bei der Hyperthyreose verschiebt sich das Verhältnis der Myosinfilament - Isoformen durch die vermehrte Expression von MHC I zugunsten der schnellen Muskelfasern. Der vermehrte Einbau von Kalzium – ATPasen in das sarkoplasmatische Retikulum der Muskelzellen bewirkt zusätzlich eine Steigerung der Muskelkontraktionskraft (14). Durch die beschleunigte Kontraktions – und Relaxationszeit ist die Reflexzeit signifikant verkürzt. Der Stoffwechsel in den Mitochondrien ist gesteigert, was in Kombination mit vermindertem Vorkommen des Antioxidans Gluthationperoxidase zu Schäden durch oxidativen Stress am Muskel führt. Glykogen wird rascher verbraucht und ist in geringerem Ausmaß vorhanden als bei gesunden Personen. Wenn der ATP - Verbrauch im Muskel das ATP Angebot übersteigt, kommt es zu einer Beschleunigung des Purinabbaus um die Energiebereitstellung für den Muskel zu gewährleisten (52). Bei Beginn einer Belastung kommt es zu einer verstärkten Glykolyse und damit zu einem größeren Abfall des pH – Wertes durch Laktatanstieg als bei euthyreoten Individuen (69). Die Aktivität der für die Verwertung von Kohlenhydraten und Fetten benötigten Enzyme ist vermindert und die oxidative Kapazität des Muskels ist um 26 bis 37% herabgesetzt, was den gesteigerten Anstieg der Laktatkonzentration bei Belastung erklärt. Auch der beschleunigte Proteinmetabolismus führt neben dem Verlust von Muskelmasse zu einer verminderten oxidativen Kapazität der Muskulatur (65).

Die Skelettmuskeln können nur beschränkt das durch die Leber produzierte Kreatin aus dem Blut aufnehmen, was im Anfangsstadium zu einer erhöhten Ausscheidung von Kreatin führen kann. Wenn die Muskelmasse schwindet, ist die Kreatinausscheidung wieder vermindert (64).

Es wurden auch einzelne Fälle von hyperthyreoten Patienten und Patientinnen mit Rhabdomyolyse beschrieben, die theoretisch durch den erhöhten zellulären

Metabolismus und den gleichzeitig raschen Verbrauch der Glykogenspeicher im Muskel bedingt sein kann (70).

3.2.3 Symptome am passiven Bewegungsapparat

Bei der Hyperthyreose wird der Knochenumbau sehr stark stimuliert und es überwiegt im Endeffekt der Knochenabbau, was zu Osteopenie, Osteoporose, Hyperkalzämie, und Hyperkalzurie führen kann. (3) Die subklinische Hyperthyreose, endogen oder exogen durch LT4 - Therapie verursacht, wird ebenfalls mit Osteoporose, dem vermehrten Auftreten von Stressfrakturen und Frakturneigung bei geringen Traumen in Zusammenhang gebracht (71).

3.3 Leistungsfähigkeit nach erfolgreicher Therapie der Hypothyreose

Die bei der manifesten Hypothyreose eingeschränkte linksventrikuläre diastolische Funktion bessert sich unter LT4 - Therapie signifikant. Auch die Relaxationsstörung des Myokards ist reversibel und verbessert sich sowohl im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe, als auch im Vergleich derselben Personen vor und nach suffizienter LT4 Therapie (72). Die Leistungsfähigkeit bessert sich unter LT4 - Therapie deutlich, auch wenn die LVEF vor Therapiebeginn unauffällig ist. Auch die durch die beeinträchtigte diastolische Funktion eingeschränkte Koronarreserve verbessert sich nach achtwöchiger LT4 - Therapie signifikant. Durch die Hypothyreose hervorgerufene Perikardergüsse bessern sich unter adäquater Therapie (73). Der erhöhte systemische Gefäßwiderstand ist unter LT4 - Therapie ebenfalls reversibel. Die arterielle Compliance verbessert sich und der periphere Widerstand sinkt. Die Atrophie der Typ – II – Muskelfasern kann durch die Gabe von LT4 korrigiert werden, während der Verlust dieser Fasern durch Therapie nicht wieder rückgängig gemacht werden kann (57). Der übermäßige Laktatanstieg unter Belastung und die verminderte Bereitstellung von Phosphokreatin sind nach einmonatiger Therapie mit LT4 reversibel (52). Die Veränderungen der Atemvolumina durch Hypothyreose sind unter LT4 - Therapie reversibel. Vitalkapazität, funktionelle Reservekapazität und expiratorische Reserve normalisieren sich wieder. Bei der Verbesserung der Lungenkapazität spielt

der durch die Substitutionstherapie häufig vorkommende Gewichtsverlust ebenfalls eine wichtige Rolle (52).

Bei der subklinischen Hypothyreose verbessert sich die kardiopulmonale Reserve unter Belastung nach sechsmonatiger Therapie mit LT₄, während sie sich bei der Kontrollgruppe ohne Therapie in diesen sechs Monaten weiter verschlechtert. Nach Normalisierung des TSH - Wertes und Erhöhung der fT₄ - Konzentration verringerte sich der Sauerstoffbedarf während sportlicher Aktivität. Atem – und Herzfrequenz sind nach der Behandlung bei gleicher Belastung niedriger, was auf eine bessere submaximale Ausdauerleistung unter LT₄ - Therapie hindeutet (25, 74). Die linksventrikuläre diastolische Funktion, bestimmt durch die Time - to - Peak - Filling Rate, bessert sich ebenfalls signifikant nach sechsmonatiger LT₄ - Therapie. Sowohl in Ruhe als auch bei sportlicher Aktivität kommt es zu einer Verbesserung der diastolischen linksventrikulären Funktion, deren Funktionsbeeinträchtigung in relativ kurzer Zeit unter adäquater Therapie reversibel ist (75). Die LVEF normalisiert sich ebenfalls unter LT₄ - Therapie. Unter Substitutionstherapie wurde auch eine Verbesserung der LVEF bei submaximaler Belastung beobachtet (52).

Caraccio et al. fanden bei Patienten und Patientinnen mit nachgewiesener Hashimoto -Thyreoiditis (positive TPO – Antikörper) und subklinischer Hypothyreose keine signifikante Verbesserung des Energie- und Substratstoffwechsels bei sportlicher Belastung unter LT₄ - Therapie. Subjektiv kommt es zu einer Besserung der neuromuskulären Symptome, aber es konnte auch nach einem Jahr Therapie keine Veränderung im Energiestoffwechsel unter sportlicher Aktivität festgestellt werden. Die maximale Sauerstoffaufnahme ist auch unter adäquater Therapie herabgesetzt und während der Belastung haben die Betroffenen bei gleicher Sauerstoffaufnahme eine höhere Herzfrequenz als die Kontrollgruppe, was ebenso wie der verhältnismäßig steile Laktatanstieg unter steigender Belastung, auf eine herabgesetzte zelluläre Sauerstoffverarbeitung hindeutet. Der Sauerstoffpuls, definiert als die Sauerstoffaufnahme pro Herzschlag, ein indirekter Indikator für das Schlagvolumen, ist ebenfalls erniedrigt (59). Im Gegensatz dazu gibt es Studien, die bei subklinischer Manifestation der Hashimoto - Thyreoiditis eine Verbesserung des Laktatanstieges unter Belastung und eine Normalisierung des Phosphokreatinstoffwechsels nach einmonatiger Therapie mit LT₄ festgestellt haben (52).

3.4 Leistungsfähigkeit nach erfolgreicher Therapie der Hyperthyreose

Nach der erfolgreichen Radiojodtherapie der subklinischen Hyperthyreose bei multinodulärem Struma kommt es neben der Stabilisierung des TSH - Wertes zu hämodynamischen Veränderungen. Die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen verringern sich signifikant und es kommt zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes. Auch Herzrhythmusstörungen treten seltener oder gar nicht mehr auf und die Herzgröße nimmt nach sechs Monaten im stabilen, euthyreoten Zustand ab. Diese Veränderungen sind denen, die nach Therapie der manifesten Hyperthyreose auftreten sehr ähnlich und suggerieren, dass eine frühzeitige Therapie der subklinischen Hyperthyreose die weitere Progression zu komplexeren Pathologien des Herzens verhindern kann. Diese Verbesserung der Herzkreislaufleistung geht einher mit einer Normalisierung des TSH – Wertes und signifikant niedrigeren fT3 - und fT4 - Werten. Auch die verringerte Knochendichte normalisiert sich nach erfolgreicher Radiojodtherapie und die Gefahr für eine Ermüdungsfraktur bei Belastung sinkt (76, 77).

Bei der endogenen subklinischen Hyperthyreose hat man die geringsten kardiopulmonalen Veränderungen, wenn man die LT4 - Dosis individuell anpasst und so gering wie möglich hält. Ist dies nicht möglich, kann der Einsatz von Betablockern notwendig sein (67). Die Behandlung mit Betablockern reduziert die Herzfrequenz und verbessert die linksventrikuläre Hypertrophie, stellt jedoch nicht die volle Leistungsfähigkeit des Herzkreislaufsystems wieder her (16, 48).

Die metabolischen Vorgänge im Muskel normalisieren sich nach Wiederherstellung eines euthyreoten Zustandes. Der beschleunigte Purinkatabolismus wird erst nach einem längeren Zeitraum im euthyreoten Zustand wieder heruntergefahren (52).

Bei der manifesten Hyperthyreose kann der Schweregrad der Herzinsuffizienz als Folge der thyreotoxischen Myopathie durch eine Behandlung in manchen Fällen verringert werden. Bei einigen Betroffenen kommt es nach Herstellung eines euthyreoten Zustandes zu einer Verbesserung der Symptomatik, während bei anderen kardiovaskuläre Veränderungen persistieren können. Das Ansprechen auf die Therapie ist individuell sehr unterschiedlich und von zahlreichen Faktoren wie beispielsweise Alter, Komorbiditäten und kardialen Risikofaktoren abhängig (15).

Nach der Therapie der Hyperthyreose normalisieren sich die Vitalkapazität, die Atemfrequenz und das Atemminutenvolumen in Ruhe und unter Belastung. Die maximalen inspiratorischen und expiratorischen Drücke sind nach Therapie höher, was auf die verbesserte Leistung der respiratorischen Muskulatur, insbesondere auf das Diaphragma, zurückzuführen ist. Auch die periphere Sauerstoffextraktion unter Belastung ist deutlich verbessert, während sie in Ruhe vor und nach der Therapie gleich ist. Die allgemeine Leistungsfähigkeit sowie die Dyspnoe verbessern sich signifikant nach Erreichen eines euthyreoten Zustandes (68). Nach Herstellung eines euthyreoten Zustandes kann die Maximalleistung nach drei Monaten um 19% verbessert werden. Sie steigt nach weiteren zwölf Monaten im euthyreoten Zustand um weitere 13 % an (52).

3.5 Auswirkung von Leistungssport auf die Schilddrüse

3.5.1 Veränderungen der Schilddrüsenhormonparameter durch Training

Training stellt eine Stresssituation für den Körper dar, auf die er mit Veränderungen reagiert um Zellschäden möglichst gering zu halten. Die Auswirkungen von körperlicher Anstrengung auf verschiedene Schilddrüsenhormonlevel werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Es gibt unterschiedlichste Studienergebnisse, die sich teilweise widersprechen.

Einige Autoren konnten keine größeren Veränderungen hinsichtlich der Schilddrüsenparameter nach sportlicher Betätigung erkennen. Nach einer Woche mit derselben Ernährung und demselben Training absolvierten 26 Rekruten im Alter von 23 bis 27 Jahren einen Stufentest bis zu maximalen Ausbelastung am Laufband. TSH, T3 und T4 stiegen nach der Belastung an, die Erhöhung war nach Berücksichtigung des ebenfalls erhöhten Hämatokritwertes aber nicht mehr signifikant. Die Erhöhung der Schilddrüsenparameter ist in diesem Fall auf eine Veränderung des Plasmavolumens zurückzuführen (78). In einer anderen Studie mit 12 mäßig trainierten Personen konnten weder nach Radfahren am Ergometer (zwischen 60 und 90 Minuten) noch nach Schwimmen (0.9 oder 1.8 km) Veränderungen des fT4 - Wertes nachgewiesen werden. Es kam zu einer leichten Erhöhung von T3 und rT3, was auf eine verminderte periphere Dejodisierung von fT4 hindeutet (79). In einer Gruppe von

zehn gesunden, männlichen Läufern zwischen 23 und 49 Jahren wurden keine Veränderungen in den Konzentrationen von TSH, T₄, T₃ und rT₃ vor und nach einem Marathon gefunden (80).

Es gibt jedoch auch Studien, die Veränderungen der Schilddrüsenhormonparameter durch körperliche Betätigung beschreiben. Es wurden gesteigerte TSH - Werte bei Männern festgestellt, die in Erwartung eines körperlich herausfordernden Intervalltrainings waren. Die Steigerung der TSH - Werte von durchschnittlich 3.1 auf 4.0 µU/ml ist statistisch signifikant und bleibt bei mehrfacher Wiederholung dieses Versuches aus. Das impliziert die Annahme, dass psychologischer Stress die Hypophysenaktivität auf die Schilddrüse stimulieren kann (81). Bei männlichen Probanden wurde nach einer 20 – minütigen Belastung am Ergometer eine Verringerung der T₄ - und T₃ - Spiegel festgestellt, während die TSH - Werte unverändert blieben. Diese Ergebnisse können beispielsweise auf Grund einer beschleunigten Degradierung dieser Hormone entstehen oder sind Ausdruck eines Adaptationsprozesses (82). Auch nach 30 Minuten submaximaler Belastung am Ergometer konnte bei gleichbleibendem TSH ein Anstieg von fT₄ um 35% festgestellt werden (83). Nach langen Laufeinheiten wurde bei Männern eine mittlere Erhöhung der TSH - Werte um 41% sowie eine Steigerung der fT₄ - Werte um durchschnittlich 25% festgestellt. Der gleichzeitige Anstieg der freien Fettsäuren im Serum auf das fünffache ihres Ausgangswertes könnte in diesem Fall eine Steigerung der Schilddrüsenparameter bewirken, die teilweise auch auf eine Veränderung des Hämatokritwertes zurückgeführt werden kann (84).

Um kurz andauernde Belastungen mit langen Ausdauerbelastungen zu vergleichen, wurde der TSH - Wert von Männern sowohl während eines Stufentests bei 44%, 77% und 100% der VO₂max als auch während einer langen Belastung bei 76% der VO₂max bestimmt. In beiden Fällen steigt der TSH - Wert an, er erreicht aber beim Stufentest 107% des Ausgangswertes, während er bei der längeren moderateren Belastung einen geringeren Spitzenwert erreicht (85). Die Auswirkungen submaximaler und maximaler Belastungen auf Schilddrüsenparameter wurden an einer Gruppe bestehend aus 14 Mittel – und Langstreckenläufern und 13 Tauchern beobachtet. Bei der submaximalen Belastung stieg der TSH - Wert an, während T₃, rT₃ und fT₄ nahezu unverändert blieben. Durch die maximale Belastung sanken TSH und fT₄, der T₃ Wert stieg während der Aktivität an um danach unter das Ausgangsniveau abzufallen. rT₃ blieb in diesem Fall unverändert. Möglicherweise ist

für die Veränderung des TSH - Wertes eine Steigerung (bei submaximaler Belastung) beziehungsweise eine Senkung (bei maximaler Belastung) der Hypophysensekretion verantwortlich. Der Anstieg von T3 wird auch durch den sich verändernden Hämatokrit während der Belastung verursacht und verminderte fT4 - Werte deuten auf einen gesteigerten zellulären Verbrauch des Hormons hin (86).

Eine Studie, durchgeführt an gut trainierten, männlichen Athleten in ausgeruhtem Zustand zeigt, dass sich die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone abhängig von der Belastungsintensität verändern. Bei aeroben Training mit ansteigender Intensität von 45% der maximalen Herzfrequenz (HFmax) über 70% der HFmax bis hin zu 90% der HFmax kommt es zu einer TSH - Erhöhung während und bis 15 Minuten nach dem Training um die gesteigerte Nachfrage an Schilddrüsenhormonen zu decken. T3 und fT3 sind bei einer Intensität von 45% der HFmax erhöht, bei 70% und 90% der HFmax sinken die Konzentrationen der beiden Hormone ab. T4 und fT4 sind bei niedriger Intensität leicht erhöht und steigen bei intensiverem Training stärker an. Die größten Veränderungen in den Konzentrationen der Schilddrüsenhormone kann man an der anaeroben Schwelle feststellen. (87) Bei Intervalltraining kommt es im Vergleich mit submaximalen Ausdauertraining zu einer länger andauernden Suppression der fT3 - Konzentration, hervorgerufen durch eine herabgesetzte Deiodaseaktivität und einhergehend mit einer erhöhten Cortisolausschüttung. Diese transiente Hypothyreose ist 12 Stunden später immer noch nachweisbar, was bedeutet, dass die Regenerationszeit diese Zeitspanne überschreitet. Ob weiteres Training in diesem Zeitraum die Schilddrüsenhormonkonzentration weiter senkt ist nicht bekannt und bedarf weiterer Studien (88). Der Hormonabfall ist umso größer, je höher die Belastung ist und je mehr Energie verbraucht wird. Ausdauerbelastungen bis zur Erschöpfung haben auf die Schilddrüsenhormonkonzentration dieselbe Auswirkung wie Intervalltraining. Auch hier sinkt die fT3 - Konzentration bei gleichzeitiger Erhöhung des Cortisols ab. Zusätzlich beschreibt Moore et al. eine zeitverzögerte, negative Korrelation zwischen Cortisol und TSH, wie sie auch beim Übertraining vorkommt. Nach einer Ausdauerbelastung bis zur Erschöpfung, wie sie beispielsweise bei Laufwettkämpfen vorkommt, benötigt die Schilddrüse der Athleten mehr als 24 Stunden zur vollständigen Regeneration (52).

Der Trainingszustand hat einen maßgeblichen Einfluss auf die hormonelle Reaktion der Hypophyse und der Schilddrüse auf sportliche Belastung. Bei mäßig trainierten Frauen hat eine Steigerung des Ausdauertrainingsumfanges um 50% nach zwei

Wochen eine milde Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion zur Folge. T3 sinkt und es kommt zu einer Erhöhung des TRH – stimulierten TSH (89). Bei extrem langen Ausdauerbelastungen wie Läufen über 42.2 km, 45 km und 75 km wurden die Schilddrüsenhormonparameter unter Rücksichtnahme von Alter und Trainingszustand bestimmt. Die Distanz scheint gegenüber Alter und Trainingszustand eine untergeordnete Rolle zu spielen. Jüngere Läufer und solche in besserem Trainingszustand hatten höhere T4 - Konzentrationen und unveränderte T3 - und TSH - Werte, das rT3 stieg bei diesen Personen an. Die Erhöhung von rT3 könnte als protektive Maßnahme gegen einen überschießenden Glucosemetabolismus dienen besonders, wenn ein intrazelluläres Glucosedefizit gegeben ist, was bei langen Ausdauerbelastungen früher oder später eintritt. Bei älteren Athleten und Personen in schlechterem Trainingszustand konnte man einen Abfall von T4, T3 und TSH beobachten, was als Reaktion auf extreme Erschöpfung interpretiert werden kann (90). Nach einem Triathlon konnten sowohl bei Personen mit einem Durchschnittsalter von 23 Jahren, als auch bei einer Gruppe älterer Athleten (Durchschnittsalter 60 Jahre) eine Steigerung des TSH - Wertes beobachtet werden, der sich erst 18 Stunden nach dem Wettbewerb wieder normalisierte. Da es sich um eine Amateurweltmeisterschaft handelte, liegt die Vermutung nahe, dass es sich hier um äußerst gut trainierte Personen handelt (91). Bei gut trainierten Amateurläufern (Durchschnittsalter 31.8 Jahre) kam es nach der Bewältigung eines Marathons zu ähnlichen Veränderungen der Schilddrüsenparameter. TSH, fT4 und rT3 waren direkt nach dem Marathon erhöht, während die fT3 - Konzentration abnahm. Diese Veränderungen waren auch 22 Stunden nach dem Wettbewerb noch präsent. Es kommt bei langen Ausdauerbelastungen, bei gut trainierten Personen, offenbar zu einer TSH induzierten gesteigerten Sekretion von T4 und zu einer veränderten peripheren Konversion von T4. In diesem Fall ist die Konversion von T4 zu rT3 gesteigert (92). Limanova et al. geben weitere Hinweise darauf, dass das Trainingslevel für die Schilddrüsenhormonantwort auf körperliche Belastung ausschlaggebend ist. Körperlich inaktive Personen absolvierten einen submaximalen Stufenbelastungstest am Ergometer, während gut trainierte Athleten einen Trainingslauf über 10 bis 15 km im Rahmen ihres Trainingsprogrammes absolvierten. Bei der Gruppe mit den unsportlichen Personen kam es zu einem Anstieg von T3 und zu einem Abfall von rT3, während T4 unverändert blieb. Die trainierten Athleten reagierten auf diese Belastung mit gleichbleibendem T3, einem Anstieg von rT3 und einem Abfall von T4. Diese

Ergebnisse stimmen, bis auf den Anstieg von rT3, bei den gut trainierten Personen, nicht mit den anderen angeführten Studienergebnissen überein. Es wurde hier jedoch nicht dieselbe körperliche Belastung von beiden Gruppen absolviert, was die Interpretation dieser Ergebnisse erschwert. Der Anstieg von rT3 könnte wiederum mit dem Glucosestoffwechsel zusammenhängen, da trainierte Athleten über effizientere Mobilisierung von Energiereserven und zelluläre Oxidationsprozesse verfügen (93). Für die genauere Darstellung des T3 - Stoffwechsels bei trainierten und nicht trainierten Personen, wurde die Kinetik nach oraler T3 Gabe in zwei verschiedenen Gruppen mit männlichen Probanden gemessen. Die Personen in den Gruppen ähnelten sich hinsichtlich Alter, Muskelmasse und Schilddrüsenfunktion, hatten jedoch unterschiedliche Fitnesslevel. Nach der Normalisierung der kinetischen Parameter hinsichtlich Muskelmasse, Körperoberfläche und Gewicht, wurde eine positive Korrelation zwischen aerober Kapazität und der Kinetik von T3 festgestellt. Kinetische Parameter, wie beispielsweise Verteilungsvolumen oder Abbaurate von T3, waren in der Gruppe mit den trainierten Personen um 25 bis 28% höher als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass der Schilddrüsenhormonstoffwechsel bei Männern durch den Trainingszustand und die Muskelmasse beeinflusst wird (94).

Die Frage, ob durch Sport chronische Veränderungen im Schilddrüsenstoffwechsel stattfinden, ist schwer zu beantworten, da es auch hier viele zu berücksichtigende Faktoren und widersprüchliche Ergebnisse gibt. Bei Freizeitsportlern und -sportlerinnen, die ein sechswöchiges standardisiertes Ergometerprogramm absolvierten, blieb der TSH - Wert während dieser Periode in Ruhe konstant (95). Ein vierwöchiges Aerobictraining hatte bei Frauen ebenfalls keinen langfristigen Einfluss auf TSH, T4, T3 und rT3 (96). Zwischen gut trainierten Ausdauerathleten und einer unспортlichen Kontrollgruppe konnten ebenfalls keine Veränderungen von TSH, T3 und T4 im Ruhezustand festgestellt werden (94). Es wurde jedoch eine veränderte Aufnahme von radioaktiv markiertem Jod (RAIU) bei sportlich aktiven Personen festgestellt. Probanden mit einem durchschnittlichen Laufpensum von zehn Meilen pro Woche hatten eine RAIU von 8%, bei der unспортlichen Kontrollgruppe lag die RAIU durchschnittlich bei 14% (97). Eine Studie, durchgeführt an männlichen, eineiigen Zwillingen, verzeichnete nach 93 – tägigem Ausdauertraining mit reduzierter, stabiler Energiezufuhr eine Abnahme von T4, T3 und rT3 in Ruhe. Der gleichzeitige Verlust von fünf Kilogramm, Großteils Körperfett, legt die Vermutung nahe, dass die

veränderten Konzentrationen an Schilddrüsenhormonen auf die negative Energiebilanz zurückzuführen sind (98).

3.5.2 Einfluss von Umgebungstemperatur und Training auf die Schilddrüse

Die Umgebungstemperatur scheint ebenfalls einen Einfluss auf Veränderungen von Schilddrüsenparametern zu haben. Nach einem 30 – minütigem Schwimmtraining in unterschiedlich temperierten Becken, zeigten sich Unterschiede in den TSH - und fT4 - Werten der männlichen und weiblichen Probanden. Schwimmen in 20°C kalten Wasser führte zu einem Anstieg von TSH und fT4, während es bei Schwimmen in 32°C warmen Wasser zu einem Absinken dieser Werte kam. Bei einer Temperatur von 26°C kam es zu keiner Veränderung von TSH und fT4. T3 wurde durch die unterschiedliche Umgebungstemperatur bei sportlicher Betätigung nicht beeinflusst. Die Ursache für diese Veränderungen könnten Kälterezeptoren sein, die ab einer gewissen Temperatur die Ausschüttung von TRH und TSH bei Männer und Frauen induzieren. Die Dauer der Kälteexposition beeinflusst die Höhe des TSH - Wertes. Je länger die Kälteeinwirkung andauert, desto höher wird der TSH Wert (99, 100).

3.5.3 Einfluss von Energiebilanz und Training auf die Schilddrüse

Die Energiebilanz spielt eine wichtige Rolle bei der Adaptation der Schilddrüsenhormonkonzentrationen auf körperliche Anstrengung. Sie ist definiert durch die tägliche Kalorienaufnahme abzüglich des Energiebedarfs des Körpers für Metabolismus, muskuläre Arbeit und Instandhaltung der Organfunktionen.

Ein durch Fasten oder Unterernährung generiertes Energiedefizit führt zu einer Steigerung von rT3 und einem Abfall von T3 um Katabolismus und Energieverbrauch zu regulieren. Diese Werte normalisieren sich bei einer adäquaten Energiezufuhr wieder. Ein Kaloriendefizit führt zu Veränderungen im peripheren Stoffwechsel von T4 durch die inaktivierende Stoffwechselforgänge verstärkt werden (101). Bei Frauen kommt es durch tägliches, aerobes Training (70% der HFmax) und gleichzeitig reduzierter Kalorienzufuhr von 8 kcal/Kg/d zur Reduktion von T3 und fT3 um 15% beziehungsweise 18%, sowie zu einem Anstieg von T4 und rT3 um 24%. Die Kontrollgruppe, bei der diese Veränderungen ausblieben, nahm täglich 30 kcal/Kg zu sich und absolvierte dasselbe Training. Das Low – T3 – Syndrom konnte in diesem

Fall nur durch gesteigerte Kalorienaufnahme, nicht aber durch Verringerung der Trainingsintensität rückgängig gemacht werden (102). Die Entstehung eines solchen Low – T3 – Syndroms kann auch bei einem geringen Energiedefizit über einen längeren Zeitraum in Kombination mit intensivem Training beobachtet werden (103). Einen verstärkenden Effekt auf die Entstehung eines Low – T3 – Syndroms bei kalorienreduzierter Diät in Kombination mit Training hat der restriktive Verzehr von Kohlenhydraten. Bei einer kalorienarmen aber kohlehydratreichen Diät kommt es zu einem geringeren Abfall von T3 als bei einer kalorienarmen und kohlehydratarmen Diät (104). Unter Belastung kommt es nach einer viertägigen, 77%igen Kohlenhydratdiät zu einem geringeren Abfall der T3 Konzentration als während einer Diät mit 76% Fettanteil (105). Eine langandauernde Ausdauerbelastung, wie beispielsweise 3.5 Stunden moderates Radfahren am Ergometer, führt nach Entleerung der Glykogenspeicher zur Entstehung eines Hungerzustandes, wenn nicht von außen Energie zugeführt wird. Der Abfall von T3 und der Anstieg von rT3 und T4 sind geringer, wenn während dieser Belastung Glucose infundiert wird. Die sich verändernden Konzentrationen von freien Fettsäuren, Plasmaglucose und Schilddrüsenhormonen während der Belastung lassen auf einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonmetabolismus und Aufnahme und Verbrauch von freien Fettsäuren und Glucose schließen (106). Die Kombination von Kälte, erschöpfender körperlicher Belastung und Kaloriendefizit führt ebenfalls zu einem Anstieg von T4 und fT4, wie man an männlichen Probanden, die an einem 90 km Langlaufrennen teilnahmen, feststellen konnte (107).

3.5.4 Einfluss von Höhenttraining auf den thyreotropen Regelkreis

Höhenaufenthalte haben einen Einfluss auf die Konzentrationen von T4 und fT4 im Plasma. Selbst bei moderater Aktivität kommt es auf über 3500 m Seehöhe zu einem Anstieg dieser Parameter. Diese Veränderungen gehen mit einem Anstieg von freien Fettsäuren im Plasma einher, was auf einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen und Energiemetabolismus hinweist (108, 109). In großen Höhen kann es in Kombination mit intensiver körperlicher Anstrengung auch ohne Kaloriendefizit zu einem Low – T3 – Syndrom kommen. Dies wurde an professionellen Bergsteigern bei der Begehung des K2 ohne Zuhilfenahme von Sauerstoff beobachtet (110). Bei der Begehung des Mount McKinley konnte die Entstehung dieses Syndroms

ebenfalls an einer Gruppe erfahrener Bergsteiger beobachtet werden. Die Verringerung von T3 und der Anstieg von rT3 korrelieren mit der beeinträchtigten Konversion von T4 zu T3 und können in Zusammenhang mit einem erhöhten Cortisolwert stehen (111).

3.5.5 Auswirkung von Übertraining auf die Schilddrüse

Übertraining bewirkt, unabhängig vom BMI und vom Körperfettanteil eine Depression der Hypothalamus – Hypophysen – Thyroid Achse. Eine Studie mit männlichen sowie eine Studie mit weiblichen Teilnehmern kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Es wurde ein hochintensives Training über mehrere Wochen, gefolgt von Ausdauertraining über denselben Zeitraum durchgeführt. In beiden Fällen dokumentierte man eine Verringerung des TSH - Wertes und des fT3 nach den intensiven Trainingswochen. Die Veränderung des TSH - Wertes war bis eine Woche nach Beendigung des intensiven Trainingsblocks nachweisbar und ist eine Folge der reduzierten Aktivität des Hypothalamus. Eine Ursache dafür kann die ebenfalls reduzierte Konzentration von Leptin sein, welches die TRH - Expression regulierenden Rezeptoren im Hypothalamus beeinflusst. Die Verringerung von fT3 kann eine Folge der reduzierten TSH - Konzentration sein, oder ihre Ursache in einer verringerten peripheren Dejodaseaktivität haben. Außerdem ist bekannt, dass die Hypothalamus – Hypophysen – Thyroidachse an mehreren Stellen durch Cortisol, das vor allem in Stresssituationen ausgeschüttet wird, beeinträchtigt werden kann. Der Körper scheint also bei nicht kompensierbarer Überbelastung über die Schilddrüse energiekonservierende Mechanismen einzuleiten (112, 113).

4 Diskussion

Hinsichtlich der sportlichen Leistungsfähigkeit von Patienten und Patientinnen mit Schilddrüsenfunktionsstörungen kann man nach adäquater Therapie (fT3, fT4 und TSH im Normbereich) eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit erkennen. Bei Therapie der subklinischen Hypothyreose kommt es in den hier berücksichtigten Studien zu einer Verbesserung der Funktionsbeeinträchtigung des linken Ventrikels. Beim Mb. Hashimoto wurde zwar eine subjektive Verbesserung der muskulären Symptome unter Therapie verzeichnet, die maximale Sauerstoffaufnahme und der Laktatanstieg unter Belastung blieben jedoch während der Therapie unverändert. In anderen Studien zeigten sich neben der subjektiven Verbesserung der muskulären Symptomatik auch Verbesserungen des Laktat- und Phosphokreatinstoffwechsels. Die Therapie der manifesten Hypothyreose führt ebenfalls zu einer verbesserten Funktion des linken Ventrikels durch die Optimierung der diastolischen Funktion unter Belastung und zu einer Normalisierung der Lungenkapazität. Ob die vollständige Leistungsfähigkeit unter Therapie wiederhergestellt wird, ist auf Grund der unterschiedlichen Ergebnisse schwer zu sagen, es kommt aber auf jeden Fall zu einer signifikanten Verbesserung der Herzleistung und der neuromuskulären Symptomatik. Da es auch bei der Therapie der subklinischen Hypothyreose zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit kommt, sollte man bei Leistungssportlern und –sportlerinnen unter strenger Kontrolle der Schilddrüsenhormonparameter eine frühzeitige Therapie bei leistungsbeeinträchtigenden Symptomen in Erwägung ziehen.

Nach Therapie der manifesten und der subklinischen Hyperthyreose kommt es in beiden Fällen zu ähnlichen Veränderungen der Herzfunktion. Das Herzzeitvolumen in Ruhe sinkt, was eine verbesserte Reaktion des Herzmuskels auf Belastung zulässt. Diese Veränderungen gehen mit einer Normalisierung des Muskelmetabolismus und einer Verbesserung der Belastungsdyspnoe einher. Sowohl bei der manifesten als auch bei der subklinischen Hyperthyreose kommt es nach Herstellung eines euthyreoten Zustandes zu einer Erhöhung der Knochendichte, was die Gefahr von Ermüdungsfrakturen bei Sportler und Sportlerinnen verringert. Die Maximalleistung verbessert sich mit fortschreitender Dauer des euthyreoten Zustandes. Diese Veränderungen suggerieren eine umso bessere sportliche Leistungsfähigkeit, je länger der euthyreote Zustand andauert. Ziel ist es daher, schon bei subklinisch

hyperthyreoten Sportler und Sportlerinnen durch adäquate Therapie die Progression der kardialen Veränderungen zu vermeiden um die vollständige Leistungsfähigkeit wiederherzustellen. Eine Ausnahme stellt die symptomatische Therapie mit Betablockern dar, die zwar die Herzkreislaufleistung verbessert und die linksventrikuläre Hypertrophie verringert, aber nicht die volle Leistungsfähigkeit wiederherstellt.

Die Veränderungen von Schilddrüsenhormonen, TSH und TRH bei der Ausübung von Sport sind noch nicht restlos geklärt. Viele Faktoren wie Alter, Geschlecht, Trainingszustand, psychischer Stress, Schlafgewohnheiten und Ernährungszustand beeinflussen die Auswirkung von sportlicher Betätigung auf den Schilddrüsenhormonstoffwechsel. Dabei spielen auch Umgebungstemperatur, Seehöhe, Zeit, Frequenz und Intensität der Belastung sowie die Belastungsart (Kraft, Ausdauer, Schnellkraft) selbst eine Rolle, sodass es schwierig ist die alleinige Auswirkung von Trainingsreizen auf die Schilddrüsenfunktion festzustellen.

Bei der Interpretation der Studien muss darauf Rücksicht genommen werden, dass sich die Analysemethoden im Laufe der Jahre verändert haben und die Sensitivität der Tests verbessert wurde. Es müssen daher methodische Faktoren, Datenanalyse und Timing der Probenentnahme berücksichtigt werden. Die Beeinflussung der fT4 - Bestimmung durch die freien Fettsäuren die in einigen Studien festgestellt werden konnte, muss ebenfalls bedacht werden. Zudem wurden einige Studien nur bei Männern durchgeführt.

Trotzdem gibt es kontinuierliche Veränderungen, wie beispielsweise der Anstieg von rT3 bei sportlicher Aktivität. Dieser Anstieg ist umso ausgeprägter, je länger die Belastung andauert und je weniger Kalorien die Person zu sich nimmt.

Etwas weniger deutlich ist die Veränderung des TSH - Wertes, der etwa in der Hälfte der Studien durch Training beeinflusst werden konnte. Ein Zusammenhang lässt sich zwischen Kälteexposition und einer Erhöhung des TSH - Wertes erkennen.

Die Veränderungen von T4 und fT4 in den einzelnen Studien folgen demselben Muster, in circa 50% der Studien zeigte sich ein Anstieg der zwei Parameter, während sich in jeweils 25% der Fälle unveränderte beziehungsweise erniedrigte fT4 - und T4 - Werte zeigen. Der Anstieg dieser Parameter ist assoziiert mit Kälteexposition, niedriger Kalorienaufnahme und Belastung über einen langen Zeitraum.

T3 und fT3 verhalten sich ebenfalls ähnlich und waren in circa 75% der Studien erniedrigt oder unverändert. Die Verminderung der T3 - Konzentration kam meist, wie

beim Low – T3 – Syndrom, assoziiert mit einem deutlichen Kaloriendefizit vor. Eine Veränderung der Schilddrüsenhormonfunktion bei gut trainierten Athleten kann als adaptiver Mechanismus fungieren, der Energieverbrauch und – bedarf im Gleichgewicht hält. Kalorienaufnahme und –verbrauch haben Einfluss auf die Art und Weise wie Training auf die Hypothalamus – Hypophysen – Schilddrüsenachse wirkt. Bei Athleten mit exzessivem Gewichtsverlust kommt es zur Entstehung eines dem Low – T3 – Syndrom ähnlichen Zustandes, der häufig mit Amenorrhö bei Frauen und anderen Veränderungen in der Hypophysenfunktion assoziiert ist.

Die deutlichsten Veränderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen findet man bei negativer Energiebilanz. Diesen Veränderungen kann man mit erhöhter Kohlenhydrataufnahme entgegenwirken. Bei gut trainierten Personen kommt es zu einer erhöhten Produktion und Umsatz von T4 bei Belastung.

Bei exzessivem Ausdauertraining, beim Intervalltraining, sowie im Zustand des Übertrainings kommt es zu einer temporären Unterfunktion der Hypothalamus – Hypophysen – Thyroidachse, die sich nach einiger Zeit wieder zurückbildet. Ob diese Unterfunktion dauerhaft sein kann oder sich verschlimmert, wenn man im Regenerationszeitraum einen neuen Trainingsreiz setzt, ist nicht geklärt. Diese Veränderungen der Schilddrüsenhormonparameter bei zu großer Belastung sind ein möglicher Ansatz für die laborchemische Bestimmung von Übertraining mit Hilfe von TSH, fT3 und fT4. Da der Regenerationszeitraum bei jedem Sportler/jeder Sportlerin individuell ist, könnte der Verlauf dieser Parameter unter Berücksichtigung der jeweiligen zirkadianen Rhythmen zur Trainingssteuerung und zur Steigerung der Superkompensation bei Leistungssportlern und Leistungssportlerinnen genutzt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Kalra S, Baruah MP, Nagesh VS. The endocrine quiz. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(3):304-6.
2. Behrends JCB, Josef; Deutzmann, Rainer; et al. *Physiologie: Thieme; 2017.*
3. Silbernagl SL, F. *Taschenatlas Pathophysiologie* 2013. 306 - 11 p.
4. Sellitti DF, Suzuki K. Intrinsic regulation of thyroid function by thyroglobulin. *Thyroid.* 2014;24(4):625-38.
5. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ, Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1999;340(6):424-9.
6. Moreno M, Berry MJ, Horst C, Thoma R, Goglia F, Harney JW, et al. Activation and inactivation of thyroid hormone by type I iodothyronine deiodinase. *FEBS Lett.* 1994;344(2-3):143-6.
7. Visser TJ, Fekkes D, Docter R, Hennemann G. Kinetics of enzymic reductive deiodination of iodothyronines. Effect of pH. *Biochem J.* 1979;179(3):489-95.
8. Salvatore D, Low SC, Berry M, Maia AL, Harney JW, Croteau W, et al. Type 3 Iodothyronine deiodinase: cloning, in vitro expression, and functional analysis of the placental selenoenzyme. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2421-30.
9. Pickardt CR, Bauer M, Horn K, Kubiczek T, Scriba PC. [Advantages of direct determination of thyroxine binding globulin (TBG) in diagnosis of thyroid gland function]. *Internist (Berl).* 1977;18(10):538-43.
10. Arastéh KB, H.W. ; Bieber, C.; et al. *Innere Medizin. Stuttgart Thieme; 2013.*
11. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):355-82.
12. Xing W, Aghajanian P, Goodluck H, Kesavan C, Cheng S, Pourteymoor S, et al. Thyroid hormone receptor-beta1 signaling is critically involved in regulating secondary ossification via promoting transcription of the *Ihh* gene in the epiphysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(10):E846-54.
13. Hatsukano T, Kurisu J, Fukumitsu K, Fujishima K, Kengaku M. Thyroid Hormone Induces PGC-1alpha during Dendritic Outgrowth in Mouse Cerebellar Purkinje Cells. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:133.
14. Zhang D, Li Y, Liu S, Wang YC, Guo F, Zhai Q, et al. microRNA and thyroid hormone signaling in cardiac and skeletal muscle. *Cell Biosci.* 2017;7:14.
15. Osuna PM, Udovicic M, Sharma MD. Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017;13(2):60-3.
16. Duhig TJ, McKeag D. Thyroid disorders in athletes. *Curr Sports Med Rep.* 2009;8(1):16-9.
17. Damiano F, Rochira A, Gnani A, Siculella L. Action of Thyroid Hormones, T3 and T2, on Hepatic Fatty Acids: Differences in Metabolic Effects and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4).
18. Duntas LH, Brenta G. Thyroid hormones: a potential ally to LDL-cholesterol-lowering agents. *Hormones (Athens).* 2016;15(4):500-10.
19. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(4):286-95.

20. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4701-5.
21. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid.* 2001;11(5):501-10.
22. Bektas Uysal H, Ayhan M. Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32(8):427-33.
23. Kiran Z, Rashid O, Islam N. Typical graves' ophthalmopathy in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(7):1104-6.
24. Hehrmann RP, O. Schilddrüse 2005. Berlin: De Gruyter; 2006.
25. Mainenti MR, Teixeira PF, Oliveira FP, Vaisman M. Effect of hormone replacement on exercise cardiopulmonary reserve and recovery performance in subclinical hypothyroidism. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(11):1095-101.
26. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Saran S, Gupta KK. Pituitary stalk interruption syndrome: Case report of three cases with review of literature. *J Pediatr Neurosci.* 2014;9(2):188-91.
27. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchala M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(5):352-60.
28. Park SH, Song M. Effects of aerobic and anaerobic exercise on spatial learning ability in hypothyroid rats: a pilot study. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(12):3489-92.
29. Karabulut A, Dogan A, Tuzcu AK. Myocardial Performance Index for Patients with Overt and Subclinical Hypothyroidism. *Med Sci Monit.* 2017;23:2519-26.
30. Ma Y, Freitag P, Zhou J, Brune B, Frede S, Fandrey J. Thyroid hormone induces erythropoietin gene expression through augmented accumulation of hypoxia-inducible factor-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(3):R600-7.
31. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S225-39.
32. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(4):625-30.
33. Fatourehchi V, Ahmed DD, Schwartz KM. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5435-41.
34. Brooks MH, Waldstein SS. Free thyroxine concentrations in thyroid storm. *Ann Intern Med.* 1980;93(5):694-7.
35. Herrmann J. [Recent aspects in the therapy of thyreotoxic crisis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1978;103(4):166-74.
36. Lontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med.* 2017;20(1):51-6.
37. Weiss IA, Bloomgarden N, Frishman WH. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. *Cardiol Rev.* 2011;19(6):291-9.
38. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs.* 2012;72(1):17-33.
39. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1715-23.

40. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(22):2952-8.
41. Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid*. 2011;21(8):821-7.
42. Wiersinga WM. Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism? *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):955-9.
43. McAninch EA, Bianco AC. The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 2016;164(1):50-6.
44. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(6):750-7.
45. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov, II. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones (Athens)*. 2010;9(3):245-52.
46. Hennemann G, Docter R, Visser TJ, Postema PT, Krenning EP. Thyroxine plus low-dose, slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism: proof of principle. *Thyroid*. 2004;14(4):271-5.
47. Daniel WGD, Hans-Christoph; Freund, Mathias; Köhler, Hans; Matern, Siegfried; Maurer, Hans H.; Michel, Beat A.; Nowak, Dennis; Risler, Teut; Schaffner, Andreas; Scherbaum, Werner A.; Sybrecht, Gerhard W.; Wolfram, Günther; Zeitz, Martin; Flasnöcker, Monika. *Thiemes Innere Medizin TIM*. Alexander K, editor. Stuttgart Georg Thieme Verlagsgruppe; 1999.
48. Ertek S, Cicero AF. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. *Arch Med Sci*. 2013;9(5):944-52.
49. Werneck FZ, Coelho EF, de Lima JR, Laterza MC, Barral MM, Teixeira Pde F, et al. Pulmonary oxygen uptake kinetics during exercise in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2014;24(6):931-8.
50. Sunita, Mahajan AS, Jain A, Singh N, Mishra T. Heart rate and blood pressure response to exercise and recovery in subclinical hypothyroid patients. *Int J Appl Basic Med Res*. 2013;3(2):106-10.
51. Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, Bell GM, Hannan WJ, Muir AL, et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q J Med*. 1985;57(224):857-65.
52. Klubo-Gwiedzinska J. *Endocrinology of Physical Activity and Sport*. Constantini NH, A.C., editor. New York: Humana Press; 2013. 558 p.
53. Wieshammer S, Keck FS, Waitzinger J, Kohler J, Adam W, Stauch M, et al. Left ventricular function at rest and during exercise in acute hypothyroidism. *Br Heart J*. 1988;60(3):204-11.
54. Ma SF, Xie L, Pino-Yanes M, Sammani S, Wade MS, Letsiou E, et al. Type 2 deiodinase and host responses of sepsis and acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(6):1203-11.
55. Nikolaidou C, Gouridou E, Ilonidis G, Boudouris G. Acute renal dysfunction in a patient presenting with rhabdomyolysis due to Hypothyroidism attributed to Hashimoto's Disease. *Hippokratia*. 2010;14(4):281-3.

56. Benito-Leon J, Martin E, Mendez M, Miguelez R, Luna E, Cabello A. [Muscle pseudohypertrophy associated with hypothyroidism (Hoffman's syndrome)]. *Rev Neurol.* 2001;32(10):998-9.
57. McKeran RO, Slavin G, Andrews TM, Ward P, Mair WG. Muscle fibre type changes in hypothyroid myopathy. *J Clin Pathol.* 1975;28(8):659-63.
58. Wiles CM, Young A, Jones DA, Edwards RH. Muscle relaxation rate, fibre-type composition and energy turnover in hyper- and hypo-thyroid patients. *Clin Sci (Lond).* 1979;57(4):375-84.
59. Caraccio N, Natali A, Sironi A, Baldi S, Frascerra S, Dardano A, et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4057-62.
60. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3315-8.
61. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J Thyroid Res.* 2011;2011:152850.
62. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J.* 2005;52(1):89-94.
63. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):968-74.
64. DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA)2000.
65. Martin WH, 3rd, Spina RJ, Korte E, Yarasheski KE, Angelopoulos TJ, Nemeth PM, et al. Mechanisms of impaired exercise capacity in short duration experimental hyperthyroidism. *J Clin Invest.* 1991;88(6):2047-53.
66. Kaminski G, Dziuk M, Szczepanek-Parulska E, Zybek-Kocik A, Ruchala M. Electrocardiographic and scintigraphic evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism during workout. *Endocrine.* 2016;53(2):512-9.
67. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):159-64.
68. Stein M, Kimbel P, Johnson RL. Pulmonary Function in Hyperthyroidism. *J Clin Invest.* 1961;40(2):348-63.
69. Erkintalo M, Bendahan D, Mattei JP, Fabreguettes C, Vague P, Cozzone PJ. Reduced metabolic efficiency of skeletal muscle energetics in hyperthyroid patients evidenced quantitatively by in vivo phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism.* 1998;47(7):769-76.
70. Summachiwakij S, Sachmechi I. Rhabdomyolysis induced by nonstrenuous exercise in a patient with graves' disease. *Case Rep Endocrinol.* 2014;2014:286450.
71. Laine CM, Landin-Wilhelmsen K. Case report: fast reversal of severe osteoporosis after correction of excessive levothyroxine treatment and long-term follow-up. *Osteoporos Int.* 2017;28(7):2247-50.

72. Vora J, O'Malley BP, Petersen S, McCullough A, Rosenthal FD, Barnett DB. Reversible abnormalities of myocardial relaxation in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(2):269-72.
73. Crowley WF, Jr., Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA, et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med.* 1977;296(1):1-6.
74. Mainenti MR, Vigario PS, Teixeira PF, Maia MD, Oliveira FP, Vaisman M. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(5):470-3.
75. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91(11):1327-30.
76. Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(4):391-6.
77. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1672-7.
78. Huang WS, Yu MD, Lee MS, Cheng CY, Yang SP, Chin HM, et al. Effect of treadmill exercise on circulating thyroid hormone measurements. *Med Princ Pract.* 2004;13(1):15-9.
79. Premachandra BN, Winder WW, Hickson R, Lang S, Holloszy JO. Circulating reverse triiodothyronine in humans during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1981;47(3):281-8.
80. Semple CG, Thomson JA, Beastall GH. Endocrine responses to marathon running. *Br J Sports Med.* 1985;19(3):148-51.
81. Mason JW, Hartley LH, Kotchen TA, Wherry FE, Pennington LL, Jones LG. Plasma thyroid-stimulating hormone response in anticipation of muscular exercise in the human. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;37(3):403-6.
82. Sawhney RC, Malhotra AS, Gupta RB, Rai RM. A study of pituitary-thyroid function during exercise in man. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1984;28(2):153-8.
83. Terjung RL, Tipton CM. Plasma thyroxine and thyroid-stimulating hormone levels during submaximal exercise in humans. *Am J Physiol.* 1971;220(6):1840-5.
84. Liewendahl K, Helenius T, Naveri H, Tikkanen H. Fatty acid-induced increase in serum dialyzable free thyroxine after physical exercise: implication for nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(6):1361-5.
85. Galbo H, Hummer L, Peterson IB, Christensen NJ, Bie N. Thyroid and testicular hormone responses to graded and prolonged exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1977;36(2):101-6.
86. Schmid P, Wolf W, Pilger E, Schwabegger G, Pessenhofer H, Pristautz H, et al. TSH, T3, rT3 and fT4 in maximal and submaximal physical exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1982;48(1):31-9.
87. Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, Karacabey K, Ilhan N, Saygin O, et al. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26(6):830-4.
88. Hackney AC, Kallman A, Hosick KP, Rubin DA, Battaglini CL. Thyroid hormonal responses to intensive interval versus steady-state endurance exercise sessions. *Hormones (Athens).* 2012;11(1):54-60.

89. Boyden TW, Pamenter RW, Stanforth P, Rotkis T, Wilmore JH. Evidence for mild thyroidal impairment in women undergoing endurance training. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(1):53-6.
90. Hesse V, Vilser C, Scheibe J, Jahreis G, Foley T. Thyroid hormone metabolism under extreme body exercises. *Exp Clin Endocrinol.* 1989;94(1-2):82-8.
91. Malarkey WB, Hall JC, Rice RR, Jr., O'Toole ML, Douglas PS, Demers LM, et al. The influence of age on endocrine responses to ultraendurance stress. *J Gerontol.* 1993;48(4):M134-9.
92. Sander M, Rocker L. Influence of marathon running on thyroid hormones. *Int J Sports Med.* 1988;9(2):123-6.
93. Limanova Z, Sonka J, Kratochvil O, Sonka K, Kanka J, Sprynarova S. Effects of exercise on serum cortisol and thyroid hormones. *Exp Clin Endocrinol.* 1983;81(3):308-14.
94. Rone JK, Dons RF, Reed HL. The effect of endurance training on serum triiodothyronine kinetics in man: physical conditioning marked by enhanced thyroid hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(4):325-30.
95. Lehmann M, Knizia K, Gastmann U, Petersen KG, Khalaf AN, Bauer S, et al. Influence of 6-week, 6 days per week, training on pituitary function in recreational athletes. *Br J Sports Med.* 1993;27(3):186-92.
96. Caron PJ, Sopko G, Stolk JM, Jacobs DR, Nisula BC. Effect of physical conditioning on measures of thyroid hormone action. *Horm Metab Res.* 1986;18(3):206-8.
97. Hooper PL, Rhodes BA, Conway MJ. Exercise lowers thyroid radioiodine uptake: concise communication. *J Nucl Med.* 1980;21(9):835-7.
98. Tremblay A, Poehlman ET, Despres JP, Theriault G, Danforth E, Bouchard C. Endurance training with constant energy intake in identical twins: changes over time in energy expenditure and related hormones. *Metabolism.* 1997;46(5):499-503.
99. Dulac S, Quirion A, DeCarufel D, LeBlanc J, Jobin M, Cote J, et al. Metabolic and hormonal responses to long-distance swimming in cold water. *Int J Sports Med.* 1987;8(5):352-6.
100. Deligiannis A, Karamouzis M, Kouidi E, Mougios V, Kallaras C. Plasma TSH, T3, T4 and cortisol responses to swimming at varying water temperatures. *Br J Sports Med.* 1993;27(4):247-50.
101. Vagenakis AG, Burger A, Portnary GI, Rudolph M, O'Brian JR, Azizi F, et al. Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(1):191-4.
102. Loucks AB, Heath EM. Induction of low-T3 syndrome in exercising women occurs at a threshold of energy availability. *Am J Physiol.* 1994;266(3 Pt 2):R817-23.
103. Jahreis G, Kauf E, Frohner G, Schmidt HE. Influence of intensive exercise on insulin-like growth factor I, thyroid and steroid hormones in female gymnasts. *Growth Regul.* 1991;1(3):95-9.
104. Mathieson RA, Walberg JL, Gwazdauskas FC, Hinkle DE, Gregg JM. The effect of varying carbohydrate content of a very-low-caloric diet on resting metabolic rate and thyroid hormones. *Metabolism.* 1986;35(5):394-8.
105. Johannessen A, Hagen C, Galbo H. Prolactin, growth hormone, thyrotropin, 3,5,3'-triiodothyronine, and thyroxine responses to exercise after fat- and carbohydrate-enriched diet. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52(1):56-61.

106. O'Connell M, Robbins DC, Horton ES, Sims EA, Danforth E, Jr. Changes in serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine and 3,5,3'-triiodothyronine during prolonged moderate exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(2):242-6.
107. Kirkeby K, Sromme SB, Bjerkedal I, Hertenberg L, Refsum HE. Effects of prolonged, strenuous exercise on lipids and thyroxine in serum. *Acta Med Scand.* 1977;202(6):463-7.
108. Stock MJ, Chapman C, Stirling JL, Campbell IT. Effects of exercise, altitude, and food on blood hormone and metabolite levels. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;45(3):350-4.
109. Sawhney RC, Malhotra AS. Thyroid function in sojourners and acclimatised lowlanders at high altitude in man. *Horm Metab Res.* 1991;23(2):81-4.
110. Benso A, Broglio F, Aimaretti G, Lucatello B, Lanfranco F, Ghigo E, et al. Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(6):733-40.
111. Hackney AC, Feith S, Pozos R, Seale J. Effects of high altitude and cold exposure on resting thyroid hormone concentrations. *Aviat Space Environ Med.* 1995;66(4):325-9.
112. Baylor LS, Hackney AC. Resting thyroid and leptin hormone changes in women following intense, prolonged exercise training. *Eur J Appl Physiol.* 2003;88(4-5):480-4.
113. Simsch C, Lormes W, Petersen KG, Baur S, Liu Y, Hackney AC, et al. Training intensity influences leptin and thyroid hormones in highly trained rowers. *Int J Sports Med.* 2002;23(6):422-7.