



Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik B
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. E. Strauer

**Koronare Herzerkrankung und myokardiale Funktion bei Patienten
mit subklinischer Hypothyreose**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Michaela Kuhlen

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger, Dekan

Referent: Prof. Dr. med. M.P. Heintzen

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. C.J. Winter

Für Trude

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	4
1.1	SCHILDDRÜSE	5
1.1.1	EPIDEMIOLOGIE	6
1.1.1.1	Hypothyreose	6
1.1.1.2	Thyreoiditis	6
1.1.2	DIAGNOSTIK	7
1.1.3	THERAPIE	7
1.2	KORONARE HERZERKRANKUNG	8
1.2.1	EPIDEMIOLOGIE	8
1.2.2	RISIKOFAKTOREN	8
1.2.3	PATHOGENESE	9
1.2.3	VERLAUF	9
1.2.4	DIAGNOSTISCHES VORGEHEN	9
1.2.5	THERAPIE	10
1.3	MÖGLICHE WIRKUNGSMECHANISMEN DER SCHILDDRÜSENHORMONE AM HERZEN	11
1.4	ZIEL DER ARBEIT	12
2	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	14
2.1	PATIENTEN	14
2.2	DEFINITION DES KARDIOVASKULÄREN RISIKOS	17
2.3	LABORDIAGNOSTIK	17
2.3.1	LIPIDPARAMETER	17
2.3.2	FIBRINOGEN	18
2.3.3	BLUTZUCKER	18
2.3.4	SCHILDDRÜSENPARAMETER	18
2.4	DEFINITION DER ADIPOSITAS	18
2.4.1	BODY-MASS-INDEX	18
2.5	DEFINITION DER KORONAREN HERZKRANKHEIT	18
2.5.1	KORONARANGIOGRAPHIE	18
2.5.2	SCHWEREGRAD DER KORONAREN HERZKRANKHEIT	19
2.5.2.1	Anzahl der betroffenen Koronargefäße	19
2.5.2.2	Bewertungssystem der American Heart Association	19
2.5.2.3	Klinischer Verlauf und Interventionen	21
2.5.3	BEURTEILUNG DER HERZFUNKTION	21
2.6	STATISTISCHE VERFAHREN	22

3 ERGEBNISSE **23**

3.1	PATIENTEN	23
3.2	KONVENTIONELLE KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	26
3.3	SCHWEREGRAD DER KORONAREN HERZERKRANKUNG	32
3.3.1	ANZAHL DER BETROFFENEN KORONARGEFÄÙE.....	32
3.3.2	BEWERTUNGSSYSTEM DER AHA	33
3.3.3	KLINISCHER VERLAUF UND INTERVENTIONEN	34
3.4	BEURTEILUNG DER HERZFUNKTION	36
3.4.1	SYSTOLISCHE FUNKTION	36
3.4.2	DIASTOLISCHE FUNKTION	37
3.5	KORRELATIONSRECHNUNGEN	38

4 DISKUSSION **39**

4.1	INTERPRETATION DER ERGEBNISSE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER LITERATUR	39
4.1.1	DEFINITION UND HÄUFIGKEIT	39
4.1.2	URSACHEN DER SCHILDDRÜSENUNTERFUNKTION.....	41
4.1.3	SCHILDDRÜSENUNTERFUNKTION UND ATHEROSKLEROSE	41
4.1.3.1	Kardiovaskuläres Risikoprofil.....	42
4.1.3.2	Lipidparameter.....	42
4.1.3.3	Fibrinogen.....	44
4.1.4	SCHWEREGRAD DER KORONAREN HERZKRANKHEIT	46
4.1.5	HERZFUNKTION.....	48
4.1.6	FRAUEN	49
4.1.7	PATIENTEN MIT SCHILDDRÜSENANTIKÖRPERN.....	50
4.2	THERAPIE DER SCHILDDRÜSENUNTERFUNKTION	51
4.3	SCHLUßFOLGERUNGEN	54
4.4	LIMITATIONEN DER ARBEIT	55
4.5	AUSBLICK	56

5 ZUSAMMENFASSUNG **57**

6 ANHANG **58**

6.1	LITERATURVERZEICHNIS	58
6.2	NORMWERTE DES ZENTRALLABORS DER MNR-KLINIK DER HHU DÜSSELDORF	63
6.3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	63
6.4	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	64
6.5	TABELLENVERZEICHNIS	64
6.6	LEBENS LAUF	65

1 Einleitung

Seit mehr als 50 Jahren ist bekannt, daß Schilddrüsenhormone direkte zelluläre Effekte auf nahezu alle Gewebe ausüben. Das Herz ist als Zielorgan der Schilddrüsen (SD)–Hormonwirkung in besonderem Maße von Störungen der SD-Funktion betroffen.

Tierexperimentelle Untersuchungen und Autopsiestudien [Steinberg 1968] weisen auf einen möglichen negativen Einfluß der hypothyreoten Stoffwechsellage auf die Entstehung und den Schweregrad der Koronarsklerose hin [Mohr-Kahaly 1996].

Als mögliche Pathomechanismen werden in der Literatur eine Wechselwirkung mit bereits bekannten und durch eine hypothyreote Stoffwechsellage verstärkten Risikoparameter wie beispielsweise die Hyperlipoproteinämie oder arterielle Hypertonie [Ladenson 1990] diskutiert. Weiterhin ist es möglich, daß durch verminderten Stoffwechsel und Bradykardie ein reduzierter myokardialer Sauerstoffverbrauch eine Koronarinsuffizienz erst später, also im fortgeschrittenen Stadium, klinisch manifest werden läßt. Unklar ist, inwieweit eine Hypothyreose und veränderte serologische Schilddrüsenparameter per se die Entstehung der Atherosklerose begünstigen [Ladenson 1990, Becker 1985].

Die Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen ist unter Patienten mit koronarer Herzerkrankung deutlich erhöht, wobei eine Hyperthyreose in etwa 15% der elektiv mittels Koronarangiographie untersuchten Patienten beobachtet wurde [Amoulong 1997]. Eine Hypothyreose konnte in demselben Kollektiv in 4,7% der Fälle beobachtet werden, wobei es sich in 4,1% um eine subklinische Hypothyreose handelte.

Die subklinische Hypothyreose mit definitionsgemäß euthyreoter Stoffwechsellage bei erhöhtem TSH war diesbezüglich in der Literatur lange Zeit nahezu unberücksichtigt. In den letzten Jahren ist den komplexen metabolischen Störungen, die mit einer subklinischen Hypothyreose einhergehen, vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt worden. Hier kristallisieren sich neben Lipidstoffwechselstörungen insbesondere pathologische Veränderungen des Fibrinogens und der linksventrikulären myokardialen Funktion heraus, deren Bedeutung hinsichtlich der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse für Schilddrüsen-Gesunde bereits in großen epidemiologischen Untersuchungen belegt wurde. Während bei Patienten mit Hypothyreose und koronarer Herzerkrankung die Empfehlung zur Hormonsubstitution

ausgesprochen wird [Falkenberg 1983, Graettinger 1957, Hay 1981, Levine 1980], gilt die subklinische Form weiterhin als nicht behandlungsbedürftig. Die vorliegende Arbeit untersucht Koronarkranke mit subklinischer, nicht behandelter Hypothyreose hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, Ausprägung der koronaren Herzerkrankung und myokardialer Funktion.

1.1 Schilddrüse

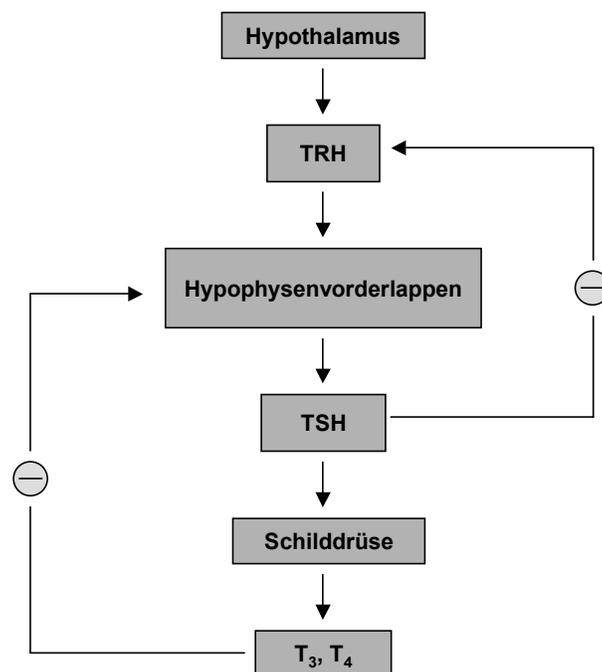


Abb. 1.1: Schilddrüsenhormon-Regelkreis

Die Schilddrüsenhormonproduktion und -sekretion wird durch die hypophysäre Thyreoidea stimulierende Hormon (TSH)-Sekretion, welche einer negativen Rückkopplung durch die Konzentration der freien Schilddrüsenhormonspiegel im Blut unterliegt, gesteuert. Dabei beeinflusst TSH das Wachstum der Schilddrüse und steuert Bildung und Freisetzung von T₃ und T₄ aus dem Schilddrüsenkolloid. Der überwiegende Teil der Schilddrüsenhormone ist im Blut an Transportproteine gebunden. Lediglich 0,04% des Thyroxins (T₄) und 0,4% des Trijodthyronins (T₃) zirkulieren im freien Zustand (fT₃, fT₄). Nur dieser Hormonanteil ist biologisch aktiv und am Rückkopplungsmechanismus beteiligt. Der basale TSH-Spiegel ist der empfindlichste und sicherste Parameter für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion.

1.1.1 Epidemiologie

Im Jahr 1996 waren nach Angaben des statistischen Bundesamtes in Wiesbaden 175.583 Patienten wegen Krankheiten der Schilddrüse in stationärer Behandlung. Davon waren knapp 10% an einer Struma simplex, 50% an einer Knotenstruma mit hyperthyreoter Stoffwechsellage/Hyperthyreose, 58.899 Patienten an einer Thyreotoxikose, 364 bzw. 2.885 an einer kongenitalen bzw. erworbenen Hypothyreose, 2.179 an einer Thyreoiditis und 890 Patienten an sonstigen Affektionen der Schilddrüse erkrankt.

1.1.1.1 Hypothyreose

Häufigste Form der Hypothyreose ist die primäre (thyreogene) Hypothyreose, selten sind sekundäre (hypophysäre) und tertiäre (hypothalamische) Formen. Als Myxödem bezeichnet man die seltene schwere Hypothyreose mit Mukopolysaccharideinlagerungen. Die Prävalenz der angeborenen primären Hypothyreosen liegt bei 1:3.000 Geburten. Die Zahl der erworbenen Hypothyreosen ist altersabhängig und liegt im Erwachsenenalter bei 14–19 auf 1.000 Frauen und <10 auf 1000 Männer. Die primär angeborene Form wird vor allem durch Athyreose und Dysplasie verursacht, die primär erworbene Form durch eine Autoimmunthyreoiditis, nach Radiojodtherapie/Thyreostatika, Schilddrüsenresektion oder extremem Jodmangel. Die anamnestischen Merkmale und klinischen Befunde der Hypothyreose sind u.a. Gewichtszunahme, Kälteintoleranz, Schwäche, Obstipation, Müdigkeit, Muskelschwäche, Perikarderguß, Myxödemherz und Zyklusstörungen. Zur Abklärung einer Hypothyreose werden Sonographie und Szintigraphie durchgeführt, sowie die Autoantikörper bestimmt. Das Hormondefizit wird durch Gabe von L-Thyroxin ausgeglichen.

1.1.1.2 Thyreoiditis

Gemeinsames Merkmal aller Formen der Thyreoiditis ist die histologisch nachweisbare Schilddrüsenentzündung. Die chronisch-lymphozytäre (Hashimoto-) Thyreoiditis ist eine Autoimmunerkrankung, die das Schilddrüsengewebe zerstört. Häufig ist sie mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert. Man unterscheidet eine klassische Form mit Struma und eine atrophische Form ohne Struma. Es sind anti thyreoidale Peroxidase (anti-TPO) und anti Thyreoglobulin (anti-TG) Antikörper und histologisch lymphozytäre und plasmazelluläre

Infiltrate nachweisbar. Die Sonographie zeigt ein echoarmes Bild. Die BSG ist erhöht, die Leukozyten sind normal. Klinisch kann zunächst eine Hyperthyreose vorliegen, die im Spätstadium in eine Hypothyreose übergeht. Die subakute Thyreoiditis oder Thyreoiditis de Quervain ist wahrscheinlich eine virusbedingte Schilddrüsenentzündung mit Riesenzellgranulomen. Die akute Thyreoiditis wird meistens durch eine bakterielle Entzündung per continuitatem verursacht.

1.1.2 Diagnostik

Neben der Palpation ist die Sonographie bei Struma und palpablen Knoten obligat und ermöglicht die Volumenbestimmung. Bei Verdacht auf eine Hashimoto-Thyreoiditis oder einen M. Basedow können folgende Antikörper (AK) bestimmt werden gegen

- thyreoidale Peroxidase (anti-TPO), früher mikrosomale AK (MAK)
- Thyreoglobulin (TAK=anti-TG)
- TSH-Rezeptoren (TRAK).

Die Schilddrüsenszintigraphie wird mit J^{131} oder Tc^{99m} durchgeführt. Diese Substanzen werden nur von funktionell aktivem (Drüsen-) Parenchym gespeichert. Vermindert (kalte) oder vermehrt (heiße) speichernde Schilddrüsenareale können dargestellt und differenziert werden. Der Suppressionstest mit Gabe von Schilddrüsenhormonen dient der Unterscheidung von normalem und autonomem Schilddrüsengewebe während die Feinnadelaspirationszytologie zur Abklärung sonographisch und szintigraphisch verdächtiger Areale (kalte Knoten) mit Malignitätsverdacht sowie der Verifizierung entzündlicher Schilddrüsenerkrankungen durchgeführt wird.

1.1.3 Therapie

Die Schilddrüsenhormonsubstitution wird abhängig von den peripheren SD-Hormonwerten in der Regel mit 100–150µg Levothyroxin/Tag durchgeführt. Durch Gabe von Thyreostatika wird die Synthese der Schilddrüsenhormone gehemmt, die Freisetzung bleibt unbeeinflusst. Bei großen Strumen mit knotigen Veränderungen oder mechanischen Symptomen wird eine subtotale Schilddrüsenresektion (Strumektomie) durchgeführt, bei Schilddrüsenkarzinom eine totale Thyreoidektomie. Bei funktioneller Autonomie, M. Basedow oder Vorliegen chirurgischer Kontraindikationen kann eine Therapie mit ^{131}I p.o. durchgeführt werden.

1.2 Koronare Herzerkrankung

Unter einer koronaren Herzerkrankung (KHK) versteht man stenosierende Veränderungen des Herzkranzgefäßsystems auf dem Boden einer Arteriosklerose, die zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im abhängigen Herzmuskelareal führen können.

1.2.1 Epidemiologie

Die koronare Herzerkrankung zählt zu den wichtigsten Todesursachen in zivilisierten Ländern. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes in Wiesbaden waren im Jahr 1996 in Deutschland 794.615 Patienten wegen einer KHK in stationärer Behandlung, wobei mehr als 80% der Erkrankten älter als 50 Jahre waren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (2-3:1).

1.2.2 Risikofaktoren

Während der Framingham-Studie wurde erstmals ein Konzept der Risikofaktoren entwickelt, um Gruppen mit erhöhter KHK-Inzidenz zu identifizieren. In der 1998 publizierte „4S-Studie“ [Pederson 1998], die primär die Auswirkungen einer lipidsenkenden Therapie untersuchte, konnte belegt werden, daß das Risiko eines zukünftigen koronaren Ereignisses durch Modifikation der Risikofaktoren (Tab. 1.1) gesenkt werden kann.

beeinflußbare Risikofaktoren		unbeeinflußbare Risikofaktoren
1. Ordnung	2. Ordnung	
Hypercholesterolämie	Adipositas	Familiäre Disposition
Hypertonie	Bewegungsmangel	Lebensalter
Nikotinabusus	Emotionaler Streß	Männliches Geschlecht
Diabetes mellitus	Hyperurikämie	

Tab. 1.1: Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit

1.2.3 Pathogenese

Das aktuelle pathogenetische Erklärungsmodell geht von einer endothelialen Schädigung durch Einwirkung bestimmter Noxen aus. Es kommt zum Anheften und Einwandern von Monozyten bzw. Makrophagen und T-Lymphozyten in die Intima. Durch Akkumulation von Lipiden werden die Makrophagen zu Schaumzellen und bilden zusammen mit T-Zellen und glatten Muskelzellen die arteriosklerotischen Frühläsionen (sog. „fatty streaks“) innerhalb der Intima. Weitere Zelleinwanderung und Proliferation führen zur Bildung fibrös-fettiger Plaques („Intermediärläsion“). Die unregelmäßige Gefäßinnenwandoberfläche führt zur Thrombozytenanlagerung und -aktivierung mit Freisetzung von Thromboxan und Serotonin, die komplexe Spätläsion („fibromuskuläre Plaque“) entsteht. Durch Intimaeinriß kann es zum partiellen oder kompletten Koronarverschluß kommen.

1.2.3 Verlauf

Der Verlauf einer KHK ist abhängig davon, welches Ausmaß und hämodynamische Relevanz die Koronarstenose annimmt und inwieweit der Blutfluß und somit die myokardiale Sauerstoffzufuhr reduziert sind. Neben der asymptomatischen KHK kommen manifeste Formen mit Angina pectoris und Einschränkung der Leistungsfähigkeit vor. Der klinische Verlauf der Erkrankung ist durch Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt mit irreversibler Myokardnekrose und die Entwicklung einer ischämisch bedingten Herzinsuffizienz gekennzeichnet.

1.2.4 Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik erfolgt nach einem Stufenschema. Basierend auf einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung zählen Ruhe- und Belastungs-EKG, Echokardiographie, Streß-Echo und ein Langzeit-EKG mit ST-Streckenanalyse zur Basis-Diagnostik. Sones ermöglichte durch die Einführung der selektiven Koronarangiographie in den 60er Jahren eine Beurteilung der morphologischen Manifestationen der koronaren Herzkrankheit in vivo [Sones 1968], während sich die bis dahin durchgeführten Untersuchungen auf die Erfassung der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wie der Angina pectoris, dem akuten Myokardinfarkt oder des kardialen Todes beschränkt hatten. Derzeit

stellt die Koronarangiographie den Goldstandard der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung dar.

1.2.5 Therapie

Die konservativ medikamentöse Therapie zielt auf eine Verbesserung der myokardialen Sauerstoffzufuhr bzw. auf eine Verminderung des O₂-Bedarfs ab. Dazu werden Nitrate, Betarezeptorenblocker und Kalziumantagonisten eingesetzt. Zur Revaskularisation der stenosierten oder verschlossenen Koronararterien stehen kathetergestützte Verfahren und operative Möglichkeiten zur Verfügung. Bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) wird über einen Führungsdraht ein Ballonkatheter in das betroffene Koronargefäß eingeführt. Durch Ballonentfaltung (2-20 atm) über einen Zeitraum von 1-3 Min. wird die Stenose aufgedehnt. Bei unzureichendem Primärresultat oder Dissektion ist durch Implantation eines Stents eine Verbesserung des Therapieergebnisses bei Verminderung der Restenoserate möglich.

Bei der aortokoronaren Venenbypassoperation (ACVB) werden intraoperativ ein oder mehrere Veneninterponate entweder zwischen Aorta ascendens und poststenotischem Koronargefäß angelegt oder die distale A. mammaria interna mit dem poststenotischen Koronargefäßanteil anastomosiert („IMA-Bypass“).

Aus den vorliegenden Studien [„4S“-Studie, Framingham-Studie] zum Risiko der KHK folgt, daß insbesondere bei Patienten mit gesicherter KHK eine Evaluation des individuellen Risikos und die Durchführung einer wirksamen Sekundärprävention sinnvoll sind.

1.3 Mögliche Wirkungsmechanismen der Schilddrüsenhormone am Herzen

Das Herz ist ein wichtiges Zielorgan der Schilddrüsenhormonaktivität, so daß bei Patienten mit Hypo- oder Hyperthyreose häufig Veränderungen der Herzfunktion zu beobachten sind. Es war lange Zeit unklar, ob diese Veränderungen nur Konsequenz der gesteigerten Herzarbeit sind oder ob Schilddrüsenhormone eine eigene intrinsische Wirkung besitzen.

Heute existieren Hinweise, daß diese Hormone sowohl direkte als auch indirekte Effekte auf das Myokard haben, für die verschiedene potentielle Mechanismen diskutiert werden:

- (1) Durch direkte T_3 -Effekte am Herzen selbst, die durch zelluläre (Aktivierung der mRNA mit folgender Myokardhypertrophie, Akkumulation von Mukopolysacchariden und verstärkter Glykosaminglykaneinlagerung) oder extrazelluläre (Abnahme der Zahl der β -adrenergen Rezeptoren über einen verminderten Calciumeinstrom in die Muskelzelle) Mechanismen übertragen werden.
- (2) Durch Interaktion von adrenergem Nervensystem und SD-Hormonen (vermehrte Norepinephrin-Freisetzung, Desensibilisierung für Katecholamineffekte und End-Organ-Unempfindlichkeit, verminderte Rezeptordichte) mit Auswirkung auf die Herzfunktion.
- (3) Durch Veränderung der peripheren Zirkulation (Veränderung der Vor- und Nachlast, gesteigerte Kapillarpermeabilität) und des Energiemetabolismus (verminderter Wärmeaustausch, erhöhte myokardiale Wandspannung und gesteigerter myokardialer Sauerstoffverbrauch) mit sekundärer Auswirkung auf die Herzfunktion (reduziertes Herzminutenvolumen, verlängerte Kreislaufzeit, diastolische Hypertonie).
- (4) In vitro inhibieren Schilddrüsenhormone die kollageninduzierte Plättchenaggregation und wirken direkt relaxierend auf die glatten Muskelzellen.

Ursachen der fT_4 -vermittelten Modifikation der Hämostase können sein:

- (1) direkte physiologische Wirkung während der Hämostase
- (2) indirekte Wirkung durch Effekte auf zellulärer Ebene über die Aktivierung der mRNA-Synthese mit Modifikation der Proteinsynthese, z.B. zirkulierender Koagulationsproteine
- (3) Wechselwirkungen mit Gerinnungsfaktoren sowie daraus folgender Endothelzellfunktion mit Auswirkung auf die Atheroskleroseentwicklung
- (4) Veränderungen der Thrombozytenfunktion, der Fibrinogenaktivität und der Blutungstendenz
- (5) Modifikation anderer Hormonwirkungen, v.a. Sensibilität für Katecholamine, neuroendokrines System, v.a. Arginin, Vasopressin

Das freie Thyroxin stellt die biologisch aktive Fraktion des Gesamt-T₄ dar. Bei beginnenden Schilddrüsendiffunktionen kommt es bereits zu pathologischen Werten für das fT₄, während die Gesamt-T₄-Konzentration noch im Normbereich liegen kann.

Hyperthyreose	Hypothyreose
<ul style="list-style-type: none"> - Eingeschränkte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit - Gesteigerter Sauerstoffverbrauch - Verminderter arterieller Widerstand - Gehäuft supraventrikuläre Arrhythmien - Gesteigerte Produktion kontraktile Proteine - Umverteilung der Myosin-Isoenzyme mit Verlagerung zum V₁-Isoenzym 	<ul style="list-style-type: none"> - Bradykardie - Förderung der Atherosklerose - Periphere Vasokonstriktion - Niedervoltage - Vermehrt Perikard-, Pleura-, Peritoneumergüsse - Glykosaminglykaneinlagerung in das Myokard - Diastolische Hypertonie - Anämie - Myopathie

Tab. 1.2: Kardiovaskuläre Beteiligung bei Hyper- und Hypothyreose

1.4 Ziel der Arbeit

In der Literatur waren die komplexen metabolischen Störungen, die mit einer latenten Hypothyreose einhergehen, lange Zeit unberücksichtigt und ihre Bedeutung hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, der Ausprägung der koronaren Herzerkrankung und der linksventrikulären myokardialen Funktion unklar. Für Schilddrüsen-Gesunde ist die Bedeutung dieser Veränderungen des Lipidstoffwechsels, des Fibrinogens und der myokardialen Funktion hinsichtlich der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bereits in großen Studien belegt worden.

Für die vorliegende Arbeit zur subklinischen, nicht behandelten Hypothyreose bei Koronarkranken ergibt sich somit folgende Fragestellung:

- (1) Bestehen Unterschiede im kardiovaskulären Risikoprofil bei Patienten mit latenter Hypothyreose und normaler Schilddrüsenfunktion?

-
- (2) Lassen sich Unterschiede in Schweregrad und klinischem Verlauf der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose und Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage feststellen?
 - (3) Existieren epidemiologische Unterschiede im Verlauf der KHK bei Patienten mit und ohne latente Hypothyreose?
 - (4) Finden sich Hinweise auf eine veränderte myokardiale Funktion bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

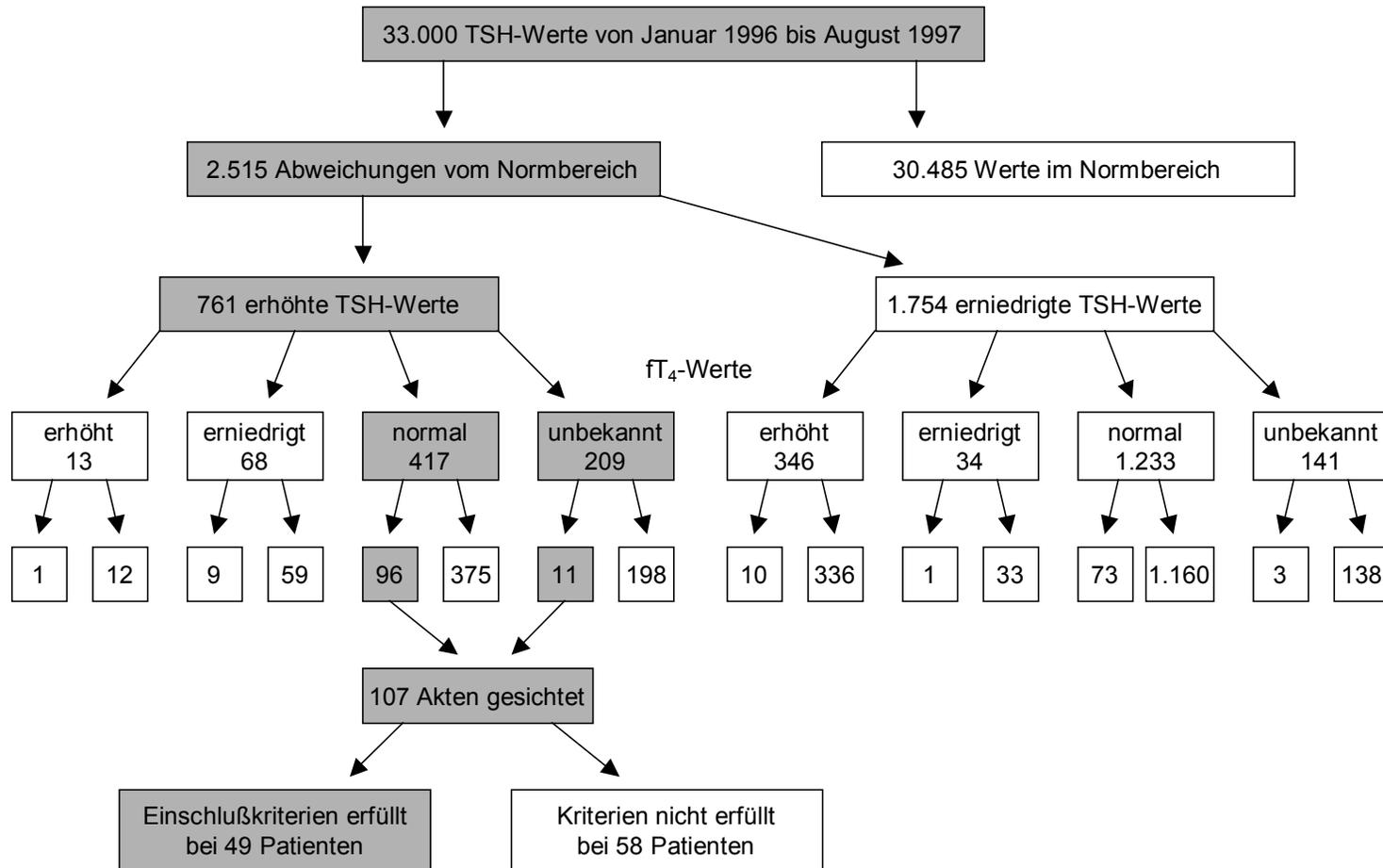
In der Zeit von Januar 1996 bis August 1997 wurden im Zentrallabor der Medizinisch-Neurologisch-Radiologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf insgesamt 33.000 TSH-Werte bestimmt und mit dem Probandatum, dem Nachnamen des Patienten und anderen laborinternen Daten täglich auf Druckerlisten ausgegeben. Bei der Durchsicht stellte sich heraus, daß bei 761 [2,3%] Patienten der TSH-Wert oberhalb und bei 1.754 [5,3%] Patienten unterhalb des Normbereichs lag. Durch einen manuellen Abgleich mit der Labordatenbank konnte in den meisten Fällen der zugehörige fT_4 -Wert ergänzt und die Patienten in vier Gruppen eingeteilt werden. Von den Patienten mit erhöhtem TSH zeigten 68 Patienten laborchemisch eine manifeste Hypothyreose, 471 eine latente Hypothyreose, bei 13 Patienten war zusätzlich das fT_4 erhöht und bei 209 Patienten konnte das TSH anhand der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Patientendaten keinem fT_4 -Wert eindeutig zugeordnet werden. In der Gruppe der Patienten mit erniedrigtem TSH zeigten 346 eine manifeste Hyperthyreose, bei 1.233 wurde ein erniedrigtes TSH bei fT_4 im Normbereich gemessen, bei 34 Patienten war sowohl das TSH als auch das fT_4 erniedrigt, bei 141 Patienten konnte das fT_4 nicht eindeutig zugeordnet werden.

96 der Patienten mit latenter Hypothyreose und 11 der 209 Patienten mit erhöhten TSH-Werten und unbekanntem fT_4 -Werten unterzogen sich im Erfassungszeitraum einer Koronarangiographie.

Für die Studie wurden Patienten mit klinisch manifester Hypothyreose, Hyperthyreose, Kardiomyopathie oder Herzfehlern ebenso wie Patienten mit einem abgelaufenen Myokardinfarkt oder einer aortokoronaren Bypassoperation innerhalb der letzten zwei Monate ausgeschlossen. Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit akuten Infektionen (C-reaktives Protein $>0,3\text{mg/dl}$, Temperatur $>38^\circ\text{C}$) und malignen Grunderkrankungen.

So wurden letztendlich die Akten und Koronarangiographiefilme von 49 Frauen und Männern mit latenter Hypothyreose im Alter zwischen 42 und 83 Jahren retrospektiv ausgewertet. Dem beschriebenen Patientenkollektiv wurde ein für Alter und Geschlecht gematchtes Kontrollkollektiv mit euthyreoter Stoffwechsellage und normalem TSH gegenübergestellt.

Subklinische oder latente Hypothyreose wurde definiert als das Vorliegen einer euthyreoten Stoffwechsellage bei erhöhtem TSH. Des weiteren war bei allen Patienten eine koronarangiographisch gesicherte koronare Herzkrankheit bereits bekannt oder wurde während ihres stationären Aufenthaltes erstmals diagnostiziert.



2.2 Definition des kardiovaskulären Risikos

Von einer Hyperlipoproteinämie wurde entweder bei einem Gesamtcholesterinwert von $> 200\text{mg/dl}$ (Study Group European Atherosclerosis Society 1988) oder Triglyzeridwerten $> 200\text{mg/dl}$ (National Cholesterol Education Program Expert Panel 1988) bzw. entsprechenden Angaben in der Patientenakte oder vorbestehender lipidsenkender Medikation ausgegangen.

Eine arterielle Hypertonie wurde entsprechend der WHO-Definition bei Blutdruckwerten von $> 140\text{mmHg}$ systolisch bzw. $> 90\text{mmHg}$ diastolisch oder bestehender antihypertensiver Therapie angenommen.

Die Diagnose eines Diabetes mellitus wurde bei Nüchternblutzuckerwerten $> 120\text{mg/dl}$ (National Diabetes Data Group 1979), erhöhtem HbA_{1c} , positiven Aktenangaben bzw. antidiabetischer Therapie gestellt.

Zur Vergleichbarkeit des Risikofaktors Adipositas wurde bei den Patienten aus Größe und Gewicht der Body-mass-Index (BMI) bestimmt.

Der Nikotinkonsum wurde anhand anamnestischer Daten klassifiziert.

2.3 Labordiagnostik

Im folgenden werden die im hiesigen Institut für klinische Chemie bestimmten Laborparameter angeführt und die verwendeten Testmethoden beschrieben. Die klinikinternen Normwerte sind in Tabelle (6.1) zusammengefaßt.

2.3.1 Lipidparameter

Die Triglyceride im Serum wurden mit einem enzymatischen Farbttest, das Gesamtcholesterin mit der CHOD-PAP Methode bestimmt. Um das HDL-Cholesterin zu ermitteln, wurden VLDL- und LDL-Cholesterin ausgefällt und die Konzentrationen mit enzymatischen Verfahren gemessen. Aus der Differenz der Konzentrationen des Gesamtcholesterins und derjenigen des VLDL und HDL wurde die Konzentration des LDL-Cholesterins anhand der Formel Gesamtcholesterin-Cholesterin im Überstand (=VLDL- und HDL-Cholesterin) = LDL-Cholesterin errechnet.

2.3.2 Fibrinogen

Das im Plasma enthaltene Fibrinogen wurde mit einer modifizierten Thrombinzeitbestimmung, der Methode nach Clauss, ermittelt.

2.3.3 Blutzucker

Die Glucosekonzentration wurde mit Hilfe der Hexokinase-Methode bestimmt.

2.3.4 Schilddrüsenparameter

Die Bestimmung der TSH-Konzentration im Serum erfolgte mittels Radioimmunoassay. Die Bestimmung der Serumkonzentration von fT_4 erfolgte mit einem modifizierten Radioimmunoassay. Ein T_4 -Derivat wurde als 125 Jod-markierte Verbindung benutzt, welche mit dem freien T_4 um die Bindung an einem spezifischen Antikörper konkurrierte.

2.4 Definition der Adipositas

2.4.1 Body-mass-Index

Als Bezugsgröße zur Abschätzung einer Adipositas diente der „Body-mass-Index“. Dieser Index berechnet sich, indem das Körpergewicht (kg) durch das Quadrat der Körpergröße (m^2) geteilt wird. Normalwerte liegen zwischen 18,5 – 24,9 kg/m^2 . Bei Werten von 25 – 29,9 kg/m^2 spricht man von Übergewicht, liegen die Werte $\geq 30 kg/m^2$ geht man von einer Adipositas aus.

2.5 Definition der koronaren Herzkrankheit

2.5.1 Koronarangiographie

Bei allen Patienten wurde eine elektive Koronarangiographie mit Darstellung der Herzkranzgefäße durchgeführt. Es wurden mindestens 6 cineangiographische Projektionen der linken Herzkranzarterie (linksanteriorer Schrägdurchmesser 90° und 60°, rechtsanteriorer Schrägdurchmesser 20° und 40°, LAO 60° und RAO 40°) und vier Projektionen der rechten

Herzkranzarterie (linksanteriorer Schrägdurchmesser 90° und 60°, rechtsanteriorer Schrägdurchmesser 20° und 40°) aufgezeichnet. Die Untersuchung erfolgte über die A. femoralis und schloß eine LV-Angiographie ein.

2.5.2 Schweregrad der koronaren Herzkrankheit

Zur Erfassung des Schweregrades der KHK wurden

- (1) Die Anzahl der betroffenen Gefäße (1- oder Mehrgefäß-KHK),
- (2) das Bewertungssystem der American Heart Association (AHA) und
- (3) der klinische Verlauf bzw. Ereignisse (Myokardinfarkt) und die Anzahl der Interventionen (PTCA, ACVB-OP) herangezogen.

2.5.2.1 Anzahl der betroffenen Koronargefäße

Entsprechend der Anzahl der betroffenen Herzkranzgefäße (Ramus interventricularis anterior (RIVA), Ramus circumflexus der linken (RCX) und rechten (RCA) Herzkranzarterie) wurde die Erkrankung definiert als koronare 1- oder Mehrgefäßkrankung bei Vorliegen eines hämodynamisch relevanten Stenosegrades von $\geq 50\%$ in einem oder mehreren Segmenten des Koronargefäßsystems.

2.5.2.2 Bewertungssystem der American Heart Association

Angelehnt an das Bewertungssystem der American Heart Association [Austen 1975], wurde das Ausmaß der Koronarsklerose mit Hilfe eines Punktesystems ermittelt. Dazu wurde das Koronargefäßsystems in 15 Segmente (Abb. 2.2) unterteilt und durch zwei unabhängige Untersucher, denen weder der TSH-Status bzw. die Gruppenzugehörigkeit der Patienten noch andere klinische und laborchemische Parameter bekannt waren, bewertet.

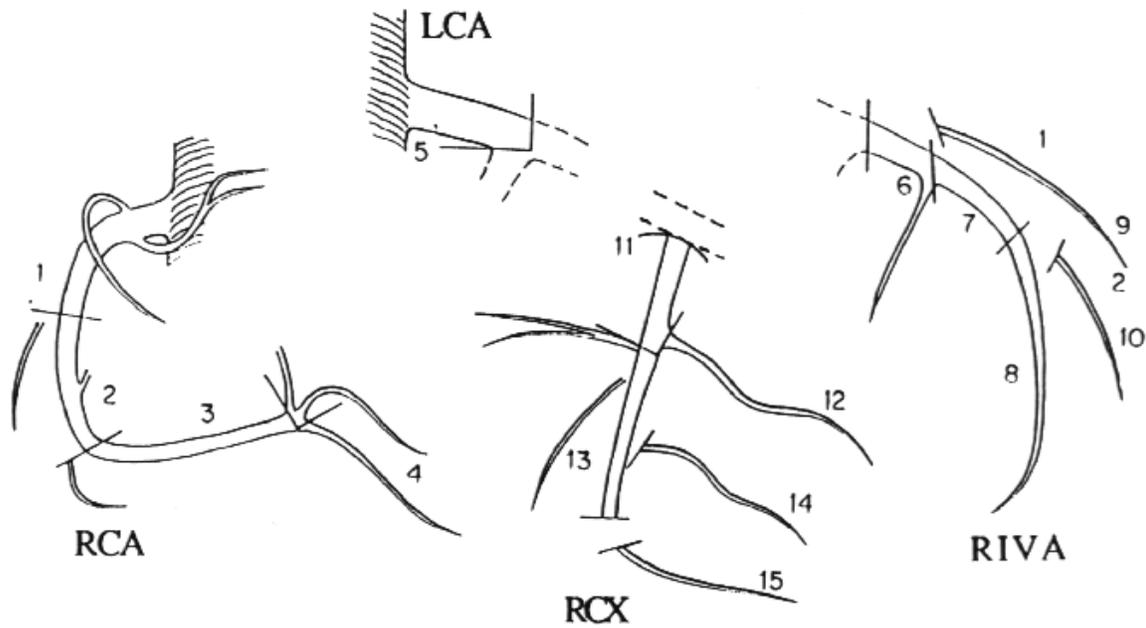


Abb. 2.2: Schematische Darstellung der Koronargefäße mit Einteilung in 15 Segmente

Für jedes Segment wird ein Punktwert vergeben, der sich nach dem Schweregrad der Stenose richtet:

Stenosegrad	0 %	=	0 Punkte
Stenosegrad	< 25 %	=	1 Punkt
Stenosegrad	26 – 50 %	=	2 Punkte
Stenosegrad	51 – 75 %	=	3 Punkte
Stenosegrad	76 – 99 %	=	4 Punkte
Stenosegrad	100 %	=	5 Punkte

Der Quotient aus der Summe der Punktwerte und der Anzahl der bewerteten Segmente ergibt somit das Ausmaß der Koronarsklerose im gesamten Gefäßsystem.

2.5.2.3 Klinischer Verlauf und Interventionen

Nach Definition der WHO liegt ein Infarkt, der als irreversible Myokardschädigung infolge einer Ischämie definiert ist, vor, wenn 2 von 3 Infarktkriterien erfüllt sind:

- länger (> 15-20 Min.) anhaltende typische Angina pectoris,
- infarkttypische EKG-Veränderungen,
- infarkttypische Serumenzym-Veränderungen.

ACVB-Operationen und Koronardilatationen werden aus klinischer Indikation ausschließlich bei symptomatischen Patienten oder bei Nachweis hämodynamisch relevanter Stenosen (Ischämienachweis) durchgeführt. Somit gibt die Häufigkeit der durchgeführten Interventionen und der – primär bei Mehrgefäßerkrankungen durchgeführten - ACVB-Operationen und die Zahl der Patienten, die entweder eine Revaskularisation (ACVB oder PTCA) erhielt oder einen Major Adverse Cardiac Event (MACE) (Infarkt und oder PTCA und oder ACVB) erlitt, einen Hinweis auf den Schweregrad der Erkrankung

2.5.3 Beurteilung der Herzfunktion

Während der Herzkatheteruntersuchung wurde der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP), der als sensitiver Parameter der diastolischen Pumpfunktion gilt, gemessen. Nach Darstellung der linksventrikulären systolischen und diastolischen Volumina mittels biplaner LV-Angiographie erfolgte die manuelle Abzeichnung und computergestützte quantitative Auswertung (Programm Cardio 500 der Firma Kontron Elektronik) dieser Volumina. Aufgenommen wurden:

- (1) systolische Funktion
 - Ejektionsfraktion (EF)
 - Schlagvolumen Index (SI)
 - Cardiac Index (CI)
- (2) diastolische Funktion
 - linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)
 - enddiastolischer linksventrikulärer Volumen Index (EDVI)

Somit ist anhand der erfassten Meßgrößen eine fundierte - im Vergleich zur Echokardiographie – weitestgehend untersucherunabhängige Beurteilung der systolischen und diastolischen myokardialen Funktion möglich.

2.6 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS (Statistical Programme for Social Sciences). Der Chi-Quadrat Test wurde für nominale Daten benutzt, mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurden intervall- und rational-skalierte Daten ausgewertet. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% oder weniger ($p < 0,05$) wurden signifikante Unterschiede angenommen. Die Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

Korrelationskoeffizienten nach Spearman und Pearson wurden berechnet, um den Zusammenhang verschiedener Variablen zu untersuchen.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Aus einem Kollektiv von 98 Patienten, die sich in einem Zeitraum von 1¹/₂ Jahren einer elektiven Koronarangiographie unterzogen, wiesen 49 Patienten (Gruppe A) eine subklinische Hypothyreose mit signifikant höheren TSH-Werten ($p = 0,001$) auf. Diesen Patienten wurde eine Kontrollgruppe (Gruppe B) - entsprechend dem beschriebenen Vorgehen – mit normalen Schilddrüsenwerten gegenübergestellt. Bei allen Patienten lagen die fT_4 -Konzentrationen im Normbereich, in Gruppe A waren diese aber signifikant ($p = 0,007$) niedriger als in Gruppe B.

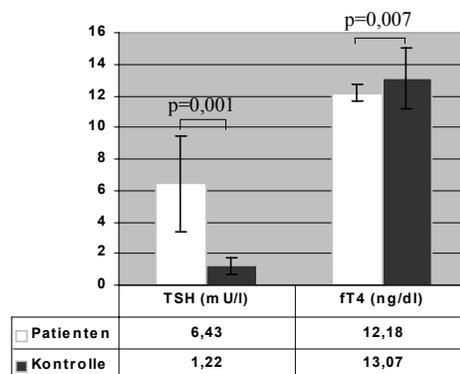


Abb. 3.1: Schilddrüsenhormone im Gesamtkollektiv

Bei 51% der Patienten mit subklinischer Hypothyreose wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes die Ätiologie der Schilddrüsenerkrankung untersucht. Bei 43% lag eine Autoimmunthyreoiditis bzw. ein positiver Schilddrüsenantikörperstatus vor, weitere 43% waren an einer Struma nicht näher definierter Ursache erkrankt. Jeweils 7% hatten sich in der Vergangenheit einer Radiojodtherapie unterzogen oder litten an den Folgen einer Atrophie bzw. Hypoplasie.

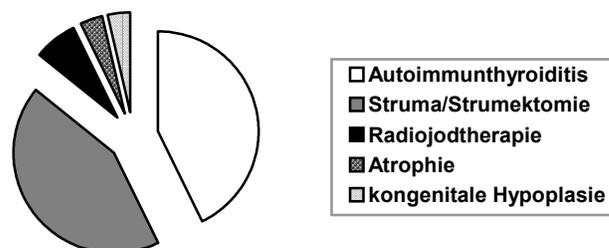


Abb. 3.2: Ätiologie der SD-Erkrankungen bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose

In beiden Gruppen lag entsprechend den Auswahlkriterien ein vergleichbares Altersprofil ($64,67 \pm 9,37$ versus $63,35 \pm 8,28$ Jahre, $p = 0,556$) bei vergleichbarer Geschlechtsverteilung (26 Männer versus 30, $p = 0,417$) vor. Die durchschnittliche Dauer der KHK-Erkrankung (66 versus 57 Monate, $p = 0,153$) war in beiden Kollektiven annähernd ausgeglichen.

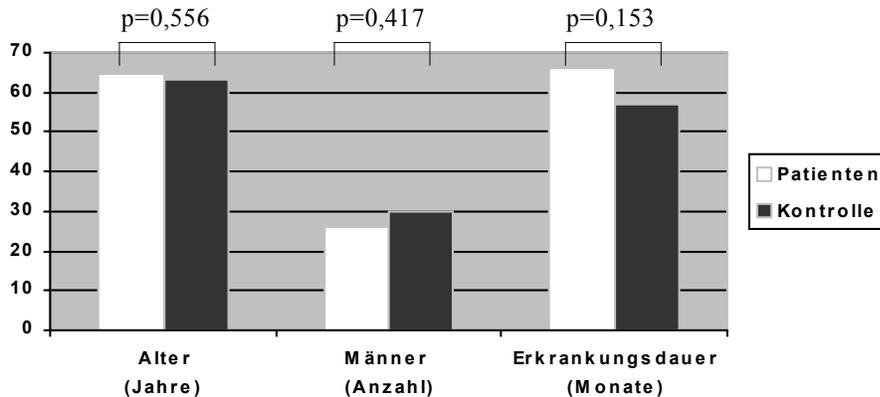


Abb. 3.3: Epidemiologische Faktoren und Erkrankungsdauer im Gesamtkollektiv

In beiden Gruppen wurden die meisten Patienten mit Lipidsenkern, Nitraten bzw. Molsidomin sowie mit Antihypertensiva und ASS bzw. Antikoagulantien behandelt. Die Anzahl der behandelten Patienten und die eingesetzten Wirkstoffe unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant

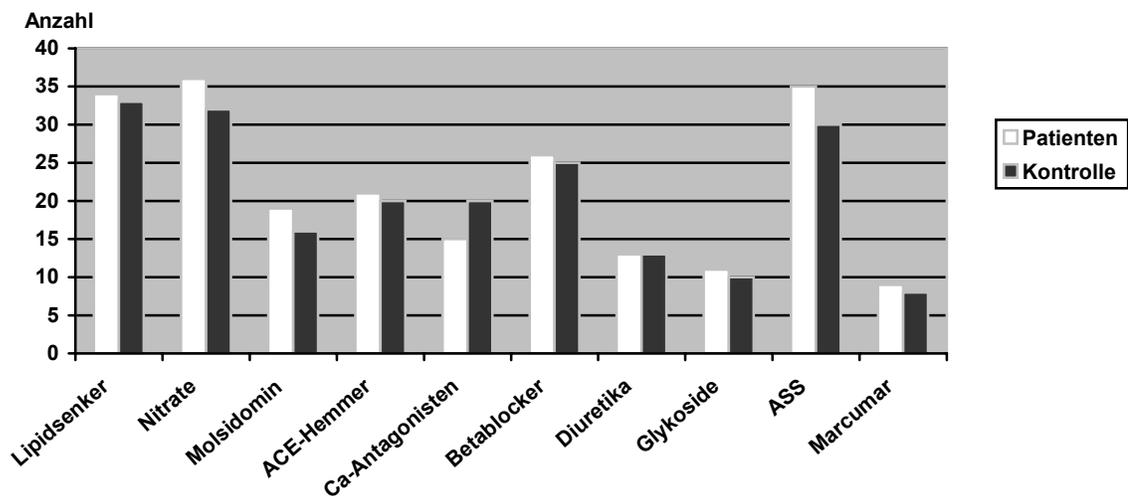


Abb. 3.4: Medikamentöse Therapie im Gesamtkollektiv

Des weiteren untersuchten wir Untergruppen unseres Kollektivs (Tab. 3.1) hinsichtlich Veränderungen kardiovaskulärer Risikofaktoren und dem Schweregrad und Ausmaß der koronaren Herzerkrankung. Dazu verglichen wir jeweils nur die Frauen, alle ≥ 60 jährigen und alle ≥ 70 jährigen aus beiden Kollektiven sowie Patienten mit TSH-Werten ≥ 10 mU/l und Patienten mit subklinischer (sb) Hypothyreose und einem positiven Schilddrüsenantikörperstatus (SD-AK) mit dem Kontrollkollektiv (Gruppe B). Der Schilddrüsenantikörperstatus des Kontrollkollektivs wurde im Rahmen der Studie nicht erfaßt.

Auch die Subkollektive wiesen ein vergleichbares Alters- und Geschlechtsprofil auf. Die TSH-Werte der Patienten mit subklinischer Hypothyreose waren entsprechend den Auswahlkriterien signifikant höher als bei den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage. Bis auf das Kollektiv der über 70 jährigen hatten auch diese Patienten noch im Normbereich liegende signifikant niedrigere fT_4 -Werte als das Kontrollkollektiv.

Subkollektive			
Frauen	mit sb Hypothyreose (n = 23)	ohne sb Hypothyreose (n = 19)	p-Wert
TSH (mU/l)	6,61 \pm 3,63	1,39 \pm 0,70	0,001
fT_4 (ng/dl)	12,05 \pm 2,89	13,49 \pm 1,85	0,020
Alter (Jahre)	67,35 \pm 9,35	64,84 \pm 8,61	0,479
Alle ≥ 60 jährigen	mit sb Hypothyreose (n = 32)	ohne sb Hypothyreose (n = 32)	p-Wert
TSH (mU/l)	6,56 \pm 3,30	1,28 \pm 0,60	0,001
fT_4 (ng/dl)	11,95 \pm 2,61	13,28 \pm 2,10	0,005
Alter (Jahre)	70,31 \pm 5,86	67,78 \pm 5,42	0,105
Geschlecht (m)	43,8%	50,0%	0,616
Alle ≥ 70 jährigen	mit sb Hypothyreose (n = 15)	ohne sb Hypothyreose (n = 13)	p-Wert
TSH (mU/l)	5,80 \pm 1,60	1,58 \pm 0,69	0,001
fT_4 (ng/dl)	11,61 \pm 1,72	12,83 \pm 1,81	0,073
Alter (Jahre)	75,47 \pm 4,09	73,38 \pm 2,40	0,169
Geschlecht (m)	40,0%	46,2%	0,725
Patienten	mit TSH > 10 mU/l & sb Hypothyreose (n = 6)	ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
TSH (mU/l)	13,32 \pm 3,05	1,22 \pm 0,56	0,001
fT_4 (ng/dl)	10,33 \pm 1,66	13,07 \pm 1,92	0,003
Alter (Jahre)	62,33 \pm 6,35	63,35 \pm 8,28	0,804
Geschlecht (m)	50,0%	61,2%	0,596

Patienten	mit Schilddrüsen-AK & sb Hypothyreose (n = 11)	ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
TSH (mU/l)	7,67 ± 2,88	1,22 ± 0,56	0,001
fT ₄ (ng/dl)	10,85 ± 1,41	13,07 ± 1,92	0,001
Alter (Jahre)	67,45 ± 9,95	63,35 ± 8,28	0,231
Geschlecht (m)	45,5%	61,2%	0,338

Tab. 3.1: Schilddrüsenhormone und epidemiologische Faktoren in den Subkollektiven

3.2 Konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Patienten mit subklinischer Hypothyreose unterschieden sich statistisch signifikant ($p = 0,04$) von Patienten der Kontrollgruppe durch einen 16% niedrigeren Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus. Sowohl die Ausprägung der weiteren konventionelle Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung, wie die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie, "Body-Mass-Index" sowie der Nikotin- bzw. Ex-Nikotinabusus, als auch die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient unterschieden sich in ihrer Ausprägung nicht signifikant zwischen den Gruppen (Tabelle 3.2).

Gesamtkollektiv				
	Alle Patienten (n=98)	Patienten mit sb Hypothyreose (n = 49)	Patienten ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
arterielle Hypertonie (%)	59,2%	61,2%	57,1%	0,541
Hypercholesterinämie (%)	81,6%	83,7%	79,6%	0,606
Hypertriglyceridämie (%)	45,9%	55,1%	36,7%	0,069
Diabetes mellitus Typ II	18,4%	10,2%	26,5%	0,037
Nikotinabusus (%)	9,2%	14,3%	4,1%	0,082
Ex-Nikotinabusus (%)	44,9%	38,8%	51,0%	0,263
Adipositas (%)	55,1%	49,0%	61,2%	0,312
Anzahl der Risikofaktoren				
1 Risikofaktor	11,2%	12,2%	10,2%	0,749
2 und 3 Risikofaktoren	50,0%	49,0%	51,0%	0,840
≥ 4 Risikofaktoren	38,8%	38,8%	38,8%	1,000

Tab. 3.2: Anamnestische Risikofaktoren im Gesamtkollektiv

In der Subgruppenanalyse unterschied sich die Ausprägung der kardiovaskulären Risikofaktoren (Tab. 3.3) zwischen Frauen mit subklinischer Hypothyreose und Frauen mit euthyreoter Stoffwechsellage nur in Bezug auf den Nikotinabusus. Zum Untersuchungszeitpunkt rauchten mehr Patientinnen mit latenter Hypothyreose, ohne daß die Differenz sichere statistische Signifikanz erreichte. Die ≥ 60 jährigen unterschieden sich hinsichtlich der Inzidenz der Hypertriglyceridämie, die bei den Patienten mit subklinischer Hypothyreose signifikant häufiger vorkam. Neben einer signifikant höheren Anzahl an Patienten mit Hypertriglyceridämie bei den ≥ 70 jährigen mit subklinischer Hypothyreose unterschieden sich diese vom übrigen Kollektiv durch einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit Hypercholesterinämie. Bei den Patienten mit TSH-Werten ≥ 10 mU/l lagen im Vergleich zum Kontrollkollektiv Hypertriglyceridämien nicht signifikant häufiger vor. Patienten mit subklinischer Hypothyreose und einem positiven Schilddrüsenantikörperstatus waren signifikant häufiger adipös als das euthyreote Patientenkollektiv, tendenziell lag auch bei ihnen häufiger eine Hypercholesterinämie vor.

Subkollektive				
Frauen		mit sb Hypothyreose	ohne sb Hypothyreose	p-Wert
	(n = 42)	(n = 23)	(n = 19)	
Arterielle Hypertonie (%)	56,3%	65,2%	47,4%	0,245
Hypercholesterinämie (%)	92,6%	95,7%	89,5%	0,439
Hypertriglyceridämie (%)	46,7%	56,5%	36,8%	0,204
Diabetes mellitus Typ II	17,1%	13,0%	21,1%	0,488
Nikotinabusus (%)	8,7%	17,4%	0,0%	0,056
Ex-Nikotinabusus (%)	21,4%	21,7%	21,1%	0,957
Adipositas (%)	62,5%	56,5%	68,4%	0,666
Alle ≥ 60 jährigen		mit sb Hypothyreose	ohne sb Hypothyreose	p-Wert
	(n = 64)	(n = 32)	(n = 32)	
arterielle Hypertonie (%)	60,9%	68,8%	53,1%	0,200
Hypercholesterinämie (%)	84,4%	90,6%	78,1%	0,168
Hypertriglyceridämie (%)	48,4%	62,5%	34,4%	0,024
Diabetes mellitus Typ II	23,4%	15,6%	31,3%	0,140
Nikotinabusus (%)	9,4%	12,5%	3,1%	0,391
Ex-Nikotinabusus (%)	29,7%	22,6%	37,5%	0,197
Adipositas (%)	53,1%	55,2%	56,3%	0,933

Alle ≥ 70 jährigen	(n = 28)	mit sb Hypothyreose (n = 15)	ohne sb Hypothyreose (n = 13)	p-Wert
arterielle Hypertonie (%)	60,7%	73,3%	46,2%	0,142
Hypercholesterinämie (%)	84,6%	100,0%	69,2%	0,020
Hypertriglyceridämie (%)	44,4%	73,3%	15,4%	0,002
Diabetes mellitus Typ II	10,7%	13,3%	7,7%	0,630
Nikotinabusus (%)	7,1%	6,7%	7,7%	0,916
Ex-Nikotinabusus (%)	25,9%	21,4%	30,8%	0,580
Adipositas (%)	48,1%	50,0%	46,2%	0,842
Patienten	(n = 55)	mit TSH>10mU/l & sb Hypothyreose (n = 6)	ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
arterielle Hypertonie (%)	56,4%	50,0%	57,1%	0,739
Hypercholesterinämie (%)	81,5%	83,3%	79,6%	0,809
Hypertriglyceridämie (%)	51,7%	66,6%	36,7%	0,158
Diabetes mellitus Typ II	25,5%	16,7%	26,5%	0,601
Nikotinabusus (%)	3,6%	0,0%	4,1%	0,614
Ex-Nikotinabusus (%)	49,1%	33,3%	51,0%	0,413
Adipositas (%)	53,7%	60,0%	53,1%	0,767
Patienten	(n = 60)	mit Schilddrüsen-AK & sb Hypothyreose (n = 11)	ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
arterielle Hypertonie (%)	60,0%	72,7%	57,1%	0,340
Hypercholesterinämie (%)	89,8%	100,0%	79,6%	0,101
Hypertriglyceridämie (%)	45,6%	54,5%	36,7%	0,276
Diabetes mellitus Typ II	40,0%	9,1%	26,5%	0,217
Nikotinabusus (%)	5,0%	9,1%	4,1%	0,491
Ex-Nikotinabusus (%)	50,0%	45,5%	51,0%	0,738
Adipositas (%)	59,3%	90,0%	53,1%	0,030

Tab. 3.3: Anamnestische Risikofaktoren in den Subkollektiven

Die quantitative laborchemische Erfassung konventioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren des Lipidstoffwechsels zeigte bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose für das Gesamtcholesterin höhere Werte, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Das HDL-Cholesterin war in beiden Kollektiven vergleichbar. Im Patientenkollektiv nahmen 34 Patienten lipidsenkende Medikamente, im Vergleichskollektiv 33. Aufgrund der hohen Streubreite der Triglyceridwerte wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in den Triglyceridwertkonzentrationen zwischen beiden Gruppen nicht erreicht. Bei der Erfassung des hämostaseologischen Parameters Fibrinogen wies Gruppe A signifikant höhere Werte auf.

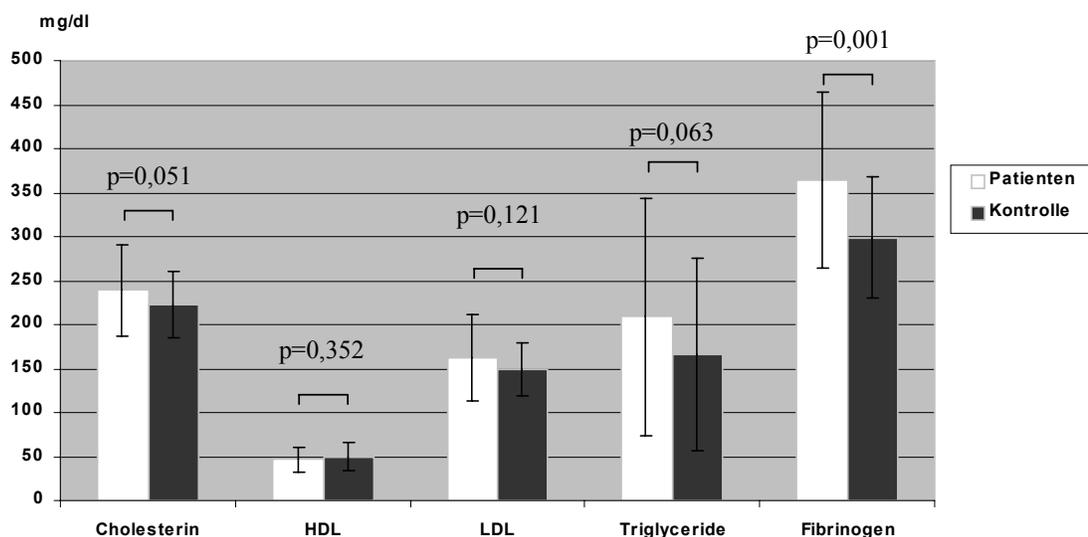


Abb. 3.5: Lipidparameter und Fibrinogen im Gesamtkollektiv

Gesamtkollektiv			
	Patienten mit sb Hypothyreose (n = 49)	Patienten ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
Gesamtcholesterin (mg/dl)	238,84 ± 51,31	221,81 ± 37,76	0,051
HDL-Cholesterin (mg/dl)	47,02 ± 14,22	49,98 ± 15,41	0,352
LDL-Cholesterin (mg/dl)	162,33 ± 49,15	148,43 ± 30,06	0,121
Triglyceride (mg/dl)	208,71 ± 134,38	166,67 ± 109,49	0,063
Fibrinogen (mg/dl)	364,08 ± 99,99	298,81 ± 68,50	0,001
RR _{systolisch}	131,67 ± 15,86	130,06 ± 23,79	0,761
RR _{diastolisch}	78,96 ± 8,25	80,43 ± 8,26	0,404

Tab. 3.4: Lipidparameter, Fibrinogen und Blutdruckwerte im Gesamtkollektiv

Im Subkollektiv der Frauen wiesen die Patientinnen mit subklinischer Hypothyreose tendenziell höhere Cholesterinwerte auf, ohne daß der Unterschied statistische Signifikanz erreichte. Die weiteren Parameter des Lipidstoffwechsels waren in beiden Gruppen vergleichbar, das Fibrinogen war bei den Frauen mit latenter Hypothyreose signifikant höher. Die ≥ 60 jährigen Patienten mit latenter Unterfunktion wiesen signifikant niedrigere HDL- und höhere Fibrinogenwerte als das Kontrollkollektiv auf. Sowohl Triglycerid- und Fibrinogenwerte als auch die systolischen Blutdruckwerte waren bei den ≥ 70 jährigen verglichen mit dem euthyreoten Kontrollkollektiv signifikant höher. Auch bei den Patienten mit TSH-Werten ≥ 10 mU/l waren die Fibrinogen- und Triglyceridwerte tendenziell höher. Patienten mit positivem Schilddrüsenantikörperstatus hingegen unterschieden sich von den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage durch signifikant höhere Werte für das Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie für das Fibrinogen. Die Triglyceridwerte waren tendenziell höher, die Differenz war jedoch nicht signifikant. In allen anderen Gruppen waren die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte vergleichbar.

Subkollektive			
Frauen	mit sb Hypothyreose (n = 23)	ohne sb Hypothyreose (n = 19)	p-Wert
Gesamtcholesterin (mg/dl)	259,09 ± 45,28	233,76 ± 38,27	0,067
HDL-Cholesterin (mg/dl)	50,83 ± 16,14	54,95 ± 13,07	0,225
LDL-Cholesterin (mg/dl)	178,43 ± 43,85	160,71 ± 32,15	0,239
Triglyceride (mg/dl)	233,35 ± 152,36	181,11 ± 111,05	0,112
Fibrinogen (mg/dl)	362,83 ± 97,20	307,83 ± 75,72	0,043
RR _{systolisch}	131,09 ± 14,61	123,50 ± 30,94	0,379
RR _{diastolisch}	78,91 ± 9,04	82,50 ± 7,12	0,141
Alle ≥ 60 jährigen	mit sb Hypothyreose (n = 32)	ohne sb Hypothyreose (n = 32)	p-Wert
Gesamtcholesterin (mg/dl)	240,72 ± 54,49	225,97 ± 38,29	0,108
HDL-Cholesterin (mg/dl)	45,09 ± 12,66	51,72 ± 14,53	0,034
LDL-Cholesterin (mg/dl)	164,47 ± 48,56	151,74 ± 28,83	0,165
Triglyceride (mg/dl)	225,28 ± 145,93	179,74 ± 123,56	0,103
Fibrinogen (mg/dl)	376,12 ± 102,21	302,19 ± 70,65	0,002
RR _{systolisch}	134,68 ± 16,88	129,10 ± 27,08	0,268
RR _{diastolisch}	78,71 ± 8,94	80,33 ± 8,09	0,527

Alle \geq 70 jährigen	mit sb Hypothyreose (n = 15)	ohne sb Hypothyreose (n = 13)	p-Wert
Gesamtcholesterin (mg/dl)	249,87 \pm 30,64	229,69 \pm 43,20	0,134
HDL-Cholesterin (mg/dl)	46,00 \pm 14,18	54,15 \pm 15,88	0,117
LDL-Cholesterin (mg/dl)	172,00 \pm 33,46	155,77 \pm 31,85	0,160
Triglyceride (mg/dl)	241,13 \pm 156,26	126,42 \pm 70,02	0,010
Fibrinogen (mg/dl)	398,40 \pm 104,55	312,46 \pm 75,44	0,016
RR _{systolisch}	137,33 \pm 17,82	116,64 \pm 38,18	0,028
RR _{diastolisch}	77,00 \pm 8,62	80,00 \pm 10,00	0,683
Patienten	mit TSH>10mU/l & sb Hypothyreose (n = 6)	ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
Gesamtcholesterin (mg/dl)	227,00 \pm 58,13	221,81 \pm 37,76	0,918
HDL-Cholesterin (mg/dl)	43,43 \pm 7,50	49,98 \pm 15,41	0,327
LDL-Cholesterin (mg/dl)	150,14 \pm 46,01	148,43 \pm 30,06	0,661
Triglyceride (mg/dl)	216,29 \pm 96,38	166,67 \pm 109,49	0,095
Fibrinogen (mg/dl)	363,14 \pm 100,71	298,81 \pm 68,50	0,106
RR _{systolisch}	130,83 \pm 17,44	130,06 \pm 23,79	0,909
RR _{diastolisch}	82,50 \pm 10,37	80,43 \pm 8,26	0,724
Patienten	mit Schilddrüsen-AK & sb Hypothyreose (n = 11)	ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
Gesamtcholesterin (mg/dl)	254,45 \pm 41,68	221,81 \pm 37,76	0,019
HDL-Cholesterin (mg/dl)	45,27 \pm 15,58	49,98 \pm 15,41	0,395
LDL-Cholesterin (mg/dl)	178,00 \pm 48,04	148,43 \pm 30,06	0,039
Triglyceride (mg/dl)	237,09 \pm 135,27	166,67 \pm 109,49	0,062
Fibrinogen (mg/dl)	381,55 \pm 114,62	298,81 \pm 68,50	0,047
RR _{systolisch}	127,27 \pm 15,06	130,06 \pm 23,79	0,665
RR _{diastolisch}	78,64 \pm 8,69	80,43 \pm 8,26	0,762

Tab. 3.5: Lipidparameter, Fibrinogen und Blutdruckwerte in den Subkollektiven

Zusammenfassend lässt sich feststellen, daß sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Subgruppen Patienten mit subklinischer Hypothyreose tendenziell ungünstigere Lipidprofile aufwiesen als Patienten mit normalem TSH und euthyreoter Stoffwechsellage.

In allen Analysen zeigten sich bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose verglichen mit dem Kontrollkollektiv signifikant höhere Fibrinogenspiegel.

3.3 Schweregrad der koronaren Herzerkrankung

3.3.1 Anzahl der betroffenen Koronargefäße

Bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose war die Anzahl der betroffenen Koronargefäße tendenziell höher als bei dem euthyreoten Vergleichskollektiv ($2,22 \pm 0,82$ versus $1,92 \pm 0,76$ Gefäße) ($p = 0,054$). Auch die Anzahl der Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung war bei diesen Patienten tendenziell höher als bei dem Vergleichskollektiv, ohne daß die Differenz statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,066$).

Sowohl die Anzahl der betroffenen Koronargefäße als auch die Anzahl der Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung war bei Frauen mit subklinischer Hypothyreose und bei der Gruppe der ≥ 60 jährigen etwas höher als im Kontrollkollektiv, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Im Kollektiv der ≥ 70 jährigen war die Ausprägung der koronaren Herzerkrankung vergleichbar. Bei Patienten mit TSH-Werten ≥ 10 mU/l und bei Patienten mit Schilddrüsenantikörpern war die Anzahl der betroffenen Koronargefäße signifikant höher.

Gesamtkollektiv			
	Patienten mit sb Hypothyreose (n = 49)	Patienten ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
Betroffene Koronargefäße	$2,22 \pm 0,82$	$1,92 \pm 0,76$	0,054
Eingefäßerkrankung	24,5%	32,7%	
Mehrgefäßerkrankung	75,5%	67,3%	0,066
Subkollektive			
Frauen	mit sb Hypothyreose (n = 23)	ohne sb Hypothyreose (n = 19)	p-Wert
Betroffene Koronargefäße	$2,09 \pm 0,85$	$1,79 \pm 0,71$	0,237
Eingefäßerkrankung	30,4%	36,8%	
Mehrgefäßerkrankung	69,6%	63,2%	0,235
Alle ≥ 60 jährigen	mit sb Hypothyreose (n = 32)	ohne sb Hypothyreose (n = 32)	p-Wert
Betroffene Koronargefäße	$2,32 \pm 0,74$	$1,91 \pm 0,78$	0,062
Eingefäßerkrankung	25,0%	34,4%	
Mehrgefäßerkrankung	75,0%	65,6%	0,064

Alle ≥ 70 jährigen	mit sb Hypothyreose (n = 15)	ohne sb Hypothyreose (n = 13)	p-Wert
Betroffene Koronargefäße	1,87 \pm 0,83	1,92 \pm 0,76	0,825
Eingefäßerkrankung	40,0%	30,8%	
Mehrfgefäßerkrankung	60,0%	69,2%	0,781
Patienten	mit TSH>10mU/l & sb Hypothyreose (n = 6)	ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
Betroffene Koronargefäße	2,67 \pm 0,52	1,92 \pm 0,76	0,025
Eingefäßerkrankung	0%	32,7%	
Mehrfgefäßerkrankung	100,0%	67,3%	0,069
Patienten	mit Schilddrüsen-AK & sb Hypothyreose (n = 11)	ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
Betroffene Koronargefäße	2,45 \pm 0,69	1,92 \pm 0,76	0,037
Eingefäßerkrankung	9,1%	32,7%	
Mehrfgefäßerkrankung	90,9%	67,3%	0,103

Tab. 3.6: Anzahl der betroffenen Gefäße in Gesamt- und Subkollektiven

3.3.2 Bewertungssystem der AHA

Bei der Ermittlung des Koronarscores ergab sich, daß Patienten mit subklinischer Hypothyreose gegenüber Patienten der Kontrollgruppe im Gesamtscore pro Koronarsegment ($0,8729 \pm 1,3488$ versus $0,6920 \pm 1,1216$) keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,548$) aufwiesen. Die Inter-Observer-Variabilität betrug 8,4%.

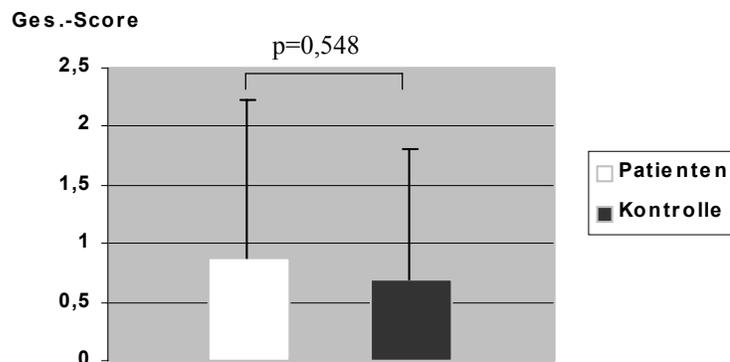


Abb. 3.6: Ergebnisse des koronaren Gesamtscores

3.3.3 Klinischer Verlauf und Interventionen

Bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose waren signifikant häufiger Myokardinfarkte in der Vorgeschichte, die Anzahl der Patienten mit ACVB-Operation war signifikant höher. Eine PTCA war in Gruppe A bei 38 Patienten 91 mal und in Gruppe B bei 41 Patienten 86 mal erforderlich.

Die Subgruppenanalyse zeigte, daß sich Frauen mit subklinischer Hypothyreose tendenziell häufiger einer Bypassoperation unterzogen als Frauen mit normalem TSH-Wert. Auch die ≥ 60 jährigen Patienten mit latenter Schilddrüsenunterfunktion erhielten häufiger einen ACVB und tendenziell seltener eine PTCA. Im Kollektiv der ≥ 70 jährigen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Zahl der Infarkte und der erfolgten Eingriffe. Hingegen unterzogen sich die Patienten mit TSH-Werten $> 10\text{mU/l}$ signifikant häufiger und die Patienten mit Schilddrüsen-AK tendenziell häufiger ACVB-Operationen als das euthyreote Vergleichskollektiv.

Gesamtkollektiv			
	Patienten mit sb Hypothyreose (n = 49)	Patienten ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
Z.n. Infarkt	73,5%	53,1%	0,036
Anzahl Infarkte	41	29	
Z.n. PTCA	77,6%	83,7%	0,443
Anzahl PTCA	91	86	
Z.n. ACVB	30,6%	8,2%	0,005
Subkollektive			
Frauen	mit sb Hypothyreose (n = 23)	ohne sb Hypothyreose (n = 19)	p-Wert
Z.n. Infarkt	56,5%	42,1%	0,352
Anzahl Infarkte	12	9	
Z.n. PTCA	69,6%	84,2%	0,267
Anzahl PTCA	35	38	
Z.n. ACVB	26,1%	5,3%	0,072
Alle ≥ 60 jährigen	mit sb Hypothyreose (n = 32)	ohne sb Hypothyreose (n = 32)	p-Wert
Z.n. Infarkt	71,9%	53,1%	0,121
Anzahl Infarkte	26	17	
Z.n. PTCA	65,6%	84,4%	0,083
Anzahl PTCA	42	57	
Z.n. ACVB	43,8%	9,4%	0,002

Alle ≥ 70 jährigen	mit sb Hypothyreose (n = 15)	ohne sb Hypothyreose (n = 13)	p-Wert
Z.n. Infarkt	46,7%	69,2%	0,229
Anzahl Infarkte	8	9	
Z.n. PTCA	66,7%	84,6%	0,274
Anzahl PTCA	23	26	
Z.n. ACVB	26,7%	7,7%	0,191
Patienten	mit TSH>10mU/l & sb Hypothyreose (n = 6)	ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
Z.n. Infarkt	83,3%	53,1%	0,158
Anzahl Infarkte	8	29	
Z.n. PTCA	66,7%	83,7%	0,308
Anzahl PTCA	7	86	
Z.n. ACVB	50,0%	8,2%	0,004
Patienten	mit Schilddrüsen-AK & sb Hypothyreose (n = 11)	ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
Z.n. Infarkt	27,3%	53,1%	0,234
Anzahl Infarkte	9	29	
Z.n. PTCA	81,8%	83,7%	0,881
Anzahl PTCA	17	86	
Z.n. ACVB	27,3%	8,2%	0,074

Tab. 3.7: Klinischer Verlauf und Interventionen in Gesamt- und Subkollektiven

Sowohl die Zahl der Patienten mit subklinischer Hypothyreose, die eine Revaskularisation (ACVB oder PTCA) erhielten, als auch die Zahl der Patienten, die einen Major Adverse Cardiac Event (MACE) erlitten, unterschied sich verglichen mit den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage nicht signifikant.

Gesamtkollektiv			
	Patienten mit sb Hypothyreose (n = 49)	Patienten ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
Z.n. Revaskularisation	93,9%	83,7%	0,110
Z.n. MACE	93,9%	89,8%	0,461

Tab. 3.8: Revaskularisationen und MACE im Gesamtkollektiv

Zusammenfassend zeigte die Auswertung eine größere Gesamtzahl Koronarinterventionen und eine tendenziell stärkere Ausprägung der koronaren Herzerkrankung in der Gruppe der latent hypothyreoten Patienten. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für die Zahl der Patienten, die eine Revaskularisation erhielten oder einen MACE erlitten.

3.4 Beurteilung der Herzfunktion

3.4.1 Systolische Funktion

Die Patienten mit subklinischer Hypothyreose unterschieden sich vom euthyreoten Vergleichskollektiv durch eine signifikant niedrigere Ejektionsfraktion. Sowohl der Schlagvolumen-Index als auch der Cardiac-Index unterschieden sich in beiden Kollektiven nicht signifikant. In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der linksventrikulären systolischen Funktion.

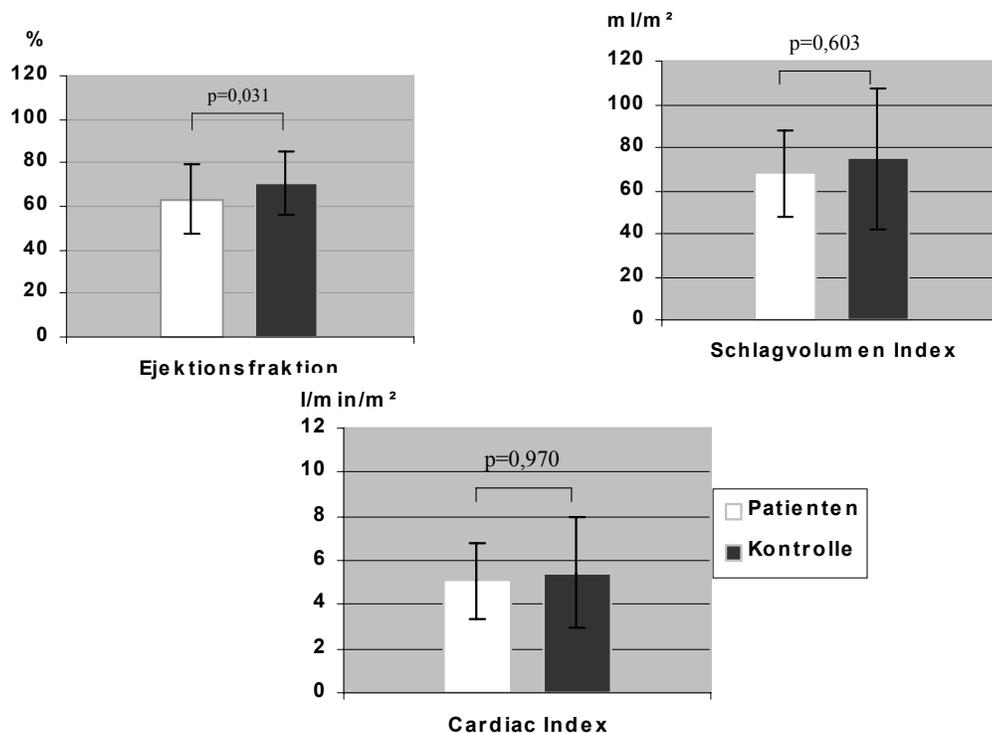


Abb. 3.7: Linksventrikuläre systolische Funktion im Gesamtkollektiv

Gesamtkollektiv			
	Patienten mit sb Hypothyreose (n = 49)	Patienten ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
EF (%)	63,12 ± 16,12	70,66 ± 14,15	0,031
SI (ml/m ²)	68,03 ± 19,98	74,90 ± 32,62	0,603
CI (l/min/m ²)	5,09 ± 1,73	5,45 ± 2,53	0,970

Tab. 3.9: Systolische Herzfunktion im Gesamtkollektiv

3.4.2 Diastolische Funktion

Die Patienten mit latenter Hypothyreose wiesen tendenziell höhere linksventrikuläre enddiastolische Drücke als das Kontrollkollektiv auf. Der enddiastolische linksventrikuläre Volumen Index (EDVI) war nicht signifikant verändert. Auch für die Subgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der diastolischen Funktion.

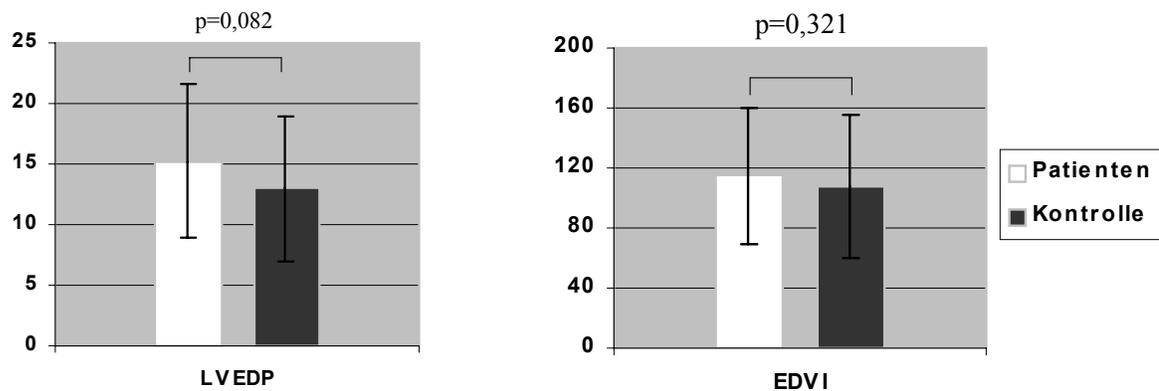


Abb. 3.8: Diastolische Funktion im Gesamtkollektiv

Gesamtkollektiv			
	Patienten mit sb Hypothyreose (n = 49)	Patienten ohne sb Hypothyreose (n = 49)	p-Wert
LVEDP	15,22 ± 6,30	12,95 ± 6,00	0,082
EDVI	115,27 ± 45,38	107,70 ± 48,44	0,321

Tab. 3.10: Diastolische Herzfunktion im Gesamtkollektiv

Somit liegt bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose eine Reduktion der LV-Ejektionsfraktion als globaler Marker der systolischen LV-Pumpfunktion vor. Patienten mit latenter Hypothyreose wiesen verglichen mit Patienten der Kontrollgruppe tendenziell höhere linksventrikuläre enddiastolische Druckwerte auf ($p = 0,08$).

3.5 Korrelationsrechnungen

Im Gesamtkollektiv korrelieren die gemessenen TSH-Werte mit den Fibrinogenwerten ($p = 0,001$) und die fT_4 -Werte mit den HDL-Werten. Korrelationen mit weiteren Parametern des Lipidstoffwechsels und der Herzfunktion bestanden nicht.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden retrospektiven Untersuchung war es, Unterschiede im kardiovaskulären Risikoprofil, in Ausprägung und klinischem Verlauf der koronaren Herzerkrankung und der myokardialen Funktion zwischen latent hypothyreoten und euthyreoten Patienten mit normalen TSH-Werten darzustellen. Es zeigte sich, daß Patienten mit subklinischer Hypothyreose signifikant höhere Fibrinogenwerte bei tendenziell ungünstigerem Lipidprofil aufwiesen. Weiterhin lagen bei latenter Hypothyreose tendenziell häufiger Mehrgefäßerkrankungen bzw. eine stärkere Ausprägung der Koronarsklerose (AHA-Klassifikation) vor, wenngleich diese Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichten. Die Auswertung zeigte, daß in der Gruppe der latent hypothyreoten Patienten eine größere Anzahl Koronarinterventionen erfolgte. Anhand der durchgeführten Untersuchungen ergaben sich Hinweise, daß die Patienten mit latenter Hypothyreose eine schlechtere myokardiale Funktion aufweisen als Patienten des Kontrollkollektivs, wobei aufgrund des Studiendesigns kein Kausalzusammenhang nachgewiesen werden kann, und insbesondere nicht zwischen primär myokardialer Schädigung durch Veränderung der Schilddrüsenwerte (TSH) oder durch Reduktion der Pumpfunktion infolge unterschiedlicher Ausprägung der KHK unterschieden werden kann.

4.1 Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Literatur

4.1.1 Definition und Häufigkeit

Die Diagnose der subklinischen, latenten oder präklinischen Hypothyreose wird durch die in der Literatur beschriebenen unterschiedlichen Definitionen und Normwerte erschwert. Diese Form der Schilddrüsenunterfunktion wird von den meisten Autoren definiert als ein Zustand mit erhöhtem TSH ($> 4 \text{ mU/l}$) bei normalem fT_4 bei Patienten ohne offensichtliche Symptome oder Zeichen einer Schilddrüsenfehlfunktion [Anonymous 1986, Helfand 1998, Parle 1992, Woeber 1997, Hak 2000]. Alaghband-Zadeh [1977] definierte die subklinische Hypothyreose auf der Grundlage des Prämyxödems als einen Zustand mit gesteigerter TSH-Antwort auf orale TRH-Stimulation bei normalem oder erhöhtem basalem TSH. Staub [1992] teilte für seine Untersuchungen die Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion je nach Ausprägung der TSH-Veränderungen verschiedenen Gruppen zu.

Für die vorliegende Studie legten wir die oben angegebene Definition der subklinischen Hypothyreose von Helfand, Parle, Woeber und Hak zugrunde. Infolge des retrospektiven Studien-Designs konnten anamnestische Angaben hinsichtlich Symptomen einer Schilddrüsenunterfunktion allerdings nur insoweit berücksichtigt werden, wie entsprechende Angaben aus den Krankenakten vorlagen. In unserem Kollektiv wiesen zwar 22,4% der Patienten mit subklinischer Hypothyreose TSH-Werte über 10 mU/l auf, aber nur bei 6% lagen die Werte über 12 mU/l, so daß die entsprechenden Subgruppenanalysen wie sie Staub [1992] durchführte aufgrund der geringen Fallzahlen eine eingeschränkte Aussagekraft aufweisen.

Die subklinische Hypothyreose ist eine häufige Erkrankung mit einer in der Literatur beschriebenen Prävalenz zwischen 2% und 11,6%. Die in unserem gescreenten Gesamtkollektiv von 33.000 TSH-Werten vorliegende Häufigkeit der latenten Hypothyreose von 1,4% liegt etwas unterhalb dieser Werte. Möglicherweise ist dafür die Auswahl des Patientenkollektivs mit jüngerem Durchschnittsalter von Bedeutung. Außerdem wurden Patienten mit primärer subklinischer Hypothyreose aufgrund der fehlenden Durchführung eines TRH-Tests möglicherweise nicht erfasst. Eine Unterscheidung zwischen primärer Form der subklinischen Hypothyreose und sekundären Formen konnte in unserem Kollektiv nicht getroffen werden, wobei dies für die Fragestellung nicht von Bedeutung erscheint.

Parle [1991] fand im Rahmen einer Screeninguntersuchung erhöhte TSH-Werte bei 11,6% der Frauen und 2,9% der Männer mit altersabhängig steigender Prävalenz. Bagchi [1990] vermutete aufgrund der Ergebnisse seiner Untersuchungen eine Zunahme der Inzidenz bei postmenopausalen Frauen. Dies wurde durch weitere Studien bestätigt, die ebenfalls eine Häufung der Erkrankung bei Frauen beschreiben [Tunbridge 1977, Sawin 1995, Woeber 1997]. Wir konnten in unserer Untersuchung eine geschlechtsabhängige Häufung der subklinischen Hypothyreose bei dem kleinen Kollektiv nicht nachweisen, wobei berücksichtigt werden muß, daß das untersuchte Kollektiv ausschließlich aus Patienten mit koronarer Herzerkrankung bestand, und somit per se infolge der ungleichen Verteilung der koronaren Herzerkrankung eine Selektion zu Ungunsten der Frauen erfolgte.

4.1.2 Ursachen der Schilddrüsenunterfunktion

Die Ursachen für die latente Hypothyreose sind vielfältig. Häufigste Ursache der Schilddrüsenunterfunktion ist vor allem bei älteren Frauen (> 60 Jahre) die Autoimmunthyreoiditis [Parle 1991]. Dabei scheint ein gradueller Prozeß der subklinischen Hypothyreose mit stetiger Erhöhung der TSH-Werte bei asymptomatischer Autoimmunthyreoiditis (AAT) zu existieren. TSH-Werte über 6 mU/l zeigen eine starke Assoziation mit Schilddrüsenantikörpern (Frauen 7,5%, Männer 2,8%). Weiterhin konnten im Rahmen von Screeninguntersuchungen signifikant häufiger positive Antikörpertiter (81% vs. 46%) bei Patienten mit TSH-Werten > 10mU/l, verglichen mit Patienten mit niedrigeren TSH-Werten (5-10 mU/l), nachgewiesen werden [Parle 1991]. Wir fanden bei 47% der Patienten mit TSH-Werten über 6 mU/l vergleichsweise häufig Schilddrüsenantikörper (Frauen 29,4%, Männer 17,6%). Die höhere Prävalenz ist bei geringer Fallzahl möglicherweise durch einen hohen Anteil an Patienten mit noch aktiver Autoimmunthyreoiditis bedingt. Zudem ist bei retrospektivem Design eine Selektion der Patienten, bei denen SD-Antikörper untersucht wurden, nicht auszuschließen.

Man nimmt an, daß der Status der subklinischen Hypothyreose mit bereits erhöhten TSH-Werten für die Aufrechterhaltung der normalen Schilddrüsenfunktion erforderlich ist. Fraglich bleibt, ob der bisherige Normbereich für die peripheren Schilddrüsenhormone nicht zu weit gefaßt ist und dadurch eine frühzeitige Erkennung von Konzentrationsveränderungen mit möglicher Auswirkung auf den Körperstoffwechsel verhindert wird. Wir fanden sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Untergruppen signifikant niedrigere fT_4 -Werte bei den Patienten mit subklinischer Hypothyreose im Vergleich zu den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage. Auch die Untersuchungen von Bagchi [1990] konnten dies zeigen. Signifikante Unterschiede in den T_3 -Werten konnte er nicht nachweisen.

4.1.3 Schilddrüsenunterfunktion und Atherosklerose

Sowohl im Tierversuch als auch in klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß die manifeste Hypothyreose sowohl zu einer Progression der Atherosklerose [Steinberg 1968, Mohr-Kahaly 1996] als auch zu einer Verschlechterung der myokardialen Pumpfunktion [Strauer 1976] führen kann. Ausgehend von der Annahme, daß sich auch Patienten mit latenter Hypothyreose möglicherweise durch einen schwereren klinischen Verlauf oder eine

raschere Progression der koronaren Herzerkrankung von der Kontrollgruppe unterscheiden, untersuchten wir zunächst die Ausprägung bereits bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren.

4.1.3.1 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Bei in beiden Gruppen vergleichbarer antihypertensiver Therapie fanden sich keine Unterschiede in der Anzahl hypertensiver Patienten oder der in Ruhe bestimmten systolischen oder diastolischen Blutdruckwerte, so daß diesbezüglich ein ausgeglichenes kardiovaskuläres Risiko in beiden Gruppen bestand.

Patienten mit subklinischer Hypothyreose waren in unseren Untersuchungen signifikant seltener an einem Diabetes mellitus erkrankt als das euthyreote Vergleichskollektiv. Wir sehen dies am ehesten als zufällig im Rahmen der Gruppeneinteilung (Matching) aufgetretene Verteilungsstörung, zumal die Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage in Zusammenhang mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung in der Literatur nicht beschrieben ist.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung adipöser Patienten bei in beiden Gruppen vergleichbarem mittleren Body-Mass-Index. Ausschließlich die Patienten, bei denen Schilddrüsenantikörper nachweisbar waren, wiesen häufiger eine Adipositas auf.

Nikotinkonsum gilt als einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Dabei wird vermutet, daß Nikotinkonsum die Schilddrüsenfunktion über eine Hemmung der Hormonfreisetzung und -wirkung modulieren könnte [Kahaly 2000]. Bei Frauen mit latenter Hypothyreose konnte ein vom Ausmaß des Nikotinkonsums abhängiger Anstieg des LDL gezeigt werden [Müller 1995]. Aufbauend auf anamnestischen Angaben konnten wir in unserem Kollektiv tendenziell mehr aktive Raucher bei Patienten mit latenter Hypothyreose beobachten.

4.1.3.2 Lipidparameter

Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen geht unter anderem mit einem infolge eines ungünstigeren Lipidprofils gesteigerten Arterioskleroserisiko einher [Bruckert 1999, Kahaly

2000]. Die Cholesterin- und LDL-Werte sind aufgrund einer gesteigerten Cholesterinsynthese und -absorption erhöht, sowohl der rezeptorvermittelte Katabolismus als auch die Oxidationsresistenz von LDL sind dabei vermindert [Sundaram 1997]. In vitro konnte gezeigt werden, daß L-Thyroxin (LT₄) konzentrationsabhängig als Antioxidans inhibierend auf den Prozeß der LDL-Oxidation wirkt. Nur wenige Untersuchungen liegen zum Lipidstoffwechsel bei latenter Hypothyreose vor, wobei denkbar erscheint, daß insbesondere bei Schilddrüsenhormonkonzentrationen im unteren Normbereich bereits Veränderungen des Stoffwechsels vorliegen.

Althaus [1988] fand bei Patienten mit latenter Hypothyreose erhöhte LDL-Konzentrationen und verminderte Konzentrationen des „kardioprotektiven“ HDL-Cholesterins, während Gesamtcholesterin und Triglyceride verglichen mit Schilddrüsengesunden unverändert waren. Auch Caron [1990] konnte bei 29 prämenopausalen Frauen mit subklinischer Hypothyreose signifikant erniedrigte HDL-Cholesterinwerte und erniedrigte Cholesterin-/HDL-Quotienten ohne Veränderungen der anderen Lipidparameter wie beispielsweise Apolipoprotein A₁, A₂ und B nachweisen. Diese Veränderungen im Lipidprofil sind mit einem additiven Risiko für die Arteriosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Andere Untersucher konnten ebenfalls signifikante Veränderungen des Lipidprofils bei Vorliegen einer latenten Hypothyreose nachweisen, wobei Erhöhungen des Gesamtcholesterins [Yildirimkaya 1996, Kutty 1978], des LDL [Staub 1992, Grani 1981] und des Apolipoprotein B bzw. Apoprotein A-I [Yildirimkaya 1996, Staub 1992], beobachtet wurden. Untersuchungen von Yildirimkaya [1996] zeigten tendenziell eine Erhöhung des Lp(a) bei Patienten mit latenter Hypothyreose. Einzelne Untersuchungen ergaben signifikant positive Korrelationen zwischen TSH -Werten und LDL-Cholesterol bzw. Triglycerid-Konzentrationen [Althaus 1988, Kutty 1978]. Staub [1992] fand in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der Schilddrüsenhormonkonzentrationen verschiedene metabolische Veränderungen mit deutlichen Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel erst bei Werten > 12mU/l.

Andere Studien zum Lipidstoffwechsel bei Patienten mit subklinischer oder leichter Hypothyreose konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen [Agdeppa 1979, Parle 1992, Roscini 1999]. Nilsson [1976] fand keine signifikanten Differenzen für Cholesterin und Triglyceride sowohl vor als auch nach Hormonsubstitution mit T₄.

In dem von uns untersuchten Kollektiv zeigte sich eine vergleichbare Verteilung der Patienten mit Fettstoffwechselstörungen in beiden Gruppen, wobei zu berücksichtigen ist, daß Fettstoffwechselstörungen bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzerkrankung verglichen mit einem unselektierten Patientenkollektiv überproportional häufig sind und das Kollektiv klein ist. Bei gleicher Anzahl der Patienten, die eine lipidsenkende medikamentöse Therapie erhielten, beobachteten wir tendenziell höhere Cholesterin- ($p = 0,051$) und Triglyceridwerte ($p = 0,063$) bei Patienten mit latenter Hypothyreose, wohingegen sich kein Hinweis auf eine unterschiedliche HDL-LDL-Verteilung ergab. Bruckert [1999] identifizierte an einem Patientenkollektiv mit euthyreoten hyperlipidämischen Männern mit Hilfe einer multivariaten Analyse erniedrigte fT_4 -Werte als unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor. Anhand unserer Daten berechnete sich eine schwache, aber statistisch signifikante Korrelation zwischen fT_4 -Konzentrationen und HDL.

Um mögliche weitere Einflußfaktoren zu berücksichtigen, wurden verschiedene Subkollektive hinsichtlich Serumlipiden ausgewertet, wobei bei älteren Patienten (Lebensalter > 60 Jahre) signifikant schlechtere Triglyceridwerte bzw. Cholesterinwerte beobachtet wurden als in der Kontrollgruppe. Somit kann festgehalten werden, daß unsere Daten – ähnlich wie verschiedene ältere Arbeiten - auf eine tendenzielle Verschlechterung des Lipidprofils bei Patienten mit latenter Hypothyreose hinweisen.

Verschiedene Autoren vermuten weiterhin einen Zusammenhang zwischen Serumlipiden und dem Vorhandensein von Schilddrüsenantikörpern. So fand Tunbridge [1981] Cholesterinwertveränderungen nur bei Frauen mit positiven Antikörpertitern für zwei verschiedene Schilddrüsenantikörper. Fowlers [1967, 1970] Studien basieren auf der Annahme, daß das Ausmaß der Hypercholesterolämie vom Antikörpertiter abhängig ist und signifikanten Einfluß auf die Entwicklung einer KHK hat.

4.1.3.3 Fibrinogen

Neben den etablierten konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere des Lipidstoffwechsels, wird zunehmend auch hämostaseologischen Parametern, Parametern der endogenen Fibrinolyse sowie der Thrombozytenaktivität eine Bedeutung bei der Entstehung der Arteriosklerose eingeräumt. Aufgrund verschiedener prospektiver Studien wird das Fibrinogen als gesicherter hämostaseologischer Parameter für ein erhöhtes kardiovaskuläres

Risiko angesehen [Ernst 1993]. Dabei ist bekannt, daß Frauen höhere Fibrinogenwerte aufweisen als Männer, weiterhin steigt das Fibrinogen mit zunehmendem Alter um etwa 10 mg/dl pro Lebensdekade. In einer Metaanalyse war das kardiovaskuläre Risiko bei Fibrinogenwerten > 320 mg/dl um das 2,3 fache erhöht.

Kannel [1987] und Ernst [1993] konnten zeigen, daß die Fibrinogenwerte in Dosisabhängigkeit von Nikotin ansteigen. Im Rahmen der Framingham-Studie konnte Kannel [1987] außerdem zeigen, daß durch Einbeziehung von Fibrinogen ins multivariate Model zur Vorhersage einer kardiovaskulären Erkrankung das Rauchen deutlich an Bedeutung verliert und nicht länger statistisch signifikant ist, wohingegen Fibrinogen als Risikofaktor vergleichbar den anderen bedeutenden Risikofaktoren ist. Das Risiko korreliert positiv mit früheren Fibrinogenwerten und kann möglicherweise über die Beeinflussung von Hämostase, Viskosität, Hämorheologie und Endothelfunktion erklärt werden.

Chadarevian [1999] untersuchte bei 959 euthyreoten Patienten (61% Männer und 39% Frauen), davon 28% Raucher, den Einfluß von fT_4 auf die Fibrinogenwerte. Er konnte unabhängig von Alter und Geschlecht eine umgekehrte Korrelation der beiden Parameter in der gesamten Untersuchungsgruppe nachweisen. Zusammen mit den Ergebnissen anderer Studien, die Hinweise darauf geben, daß die subklinische Hypothyreose begleitet ist von einem im Normbereich erniedrigten fT_4 [Parle 1992], stärkt dies den Verdacht, daß latent hypothyreote Patienten aufgrund der gesteigerten Koagulabilität einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind.

Andererseits ist die Bedeutung des Fibrinogens als Akute-Phase-Protein im Rahmen eines Myokardinfarktes derzeit ungeklärt. Fibrinogen- und Lipidwerte korrelieren, so daß eine Überbewertung des Fibrinogens nicht auszuschließen ist.

Wir fanden bei Patienten mit latenter Hypothyreose im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant höhere Fibrinogenwerte, die mit den TSH- Werten direkt korrelierten. Dies könnte durch chronische Entzündungen, wie beispielsweise bei Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis, bedingt sein. Akute Entzündungen oder Erkrankungen, die bekanntermaßen Einfluß auf die Fibrinogenwerte haben, wurden als Ausschlußkriterien angesehen. Eine Beeinflussung des Fibrinogens durch unterschiedliche Rauchgewohnheiten ist in unserem Kollektiv nicht anzunehmen. Einerseits fanden sich unter den Patienten mit

subklinischer Hypothyreose tendenziell mehr aktive Raucher, andererseits war der Anteil der Ex-Raucher in der Kontrollgruppe wesentlich höher.

Fibrinogen aktiviert die Thrombozytenaggregation, erhöht die Plasmaviskosität und führt zu einer Mikrozirkulationsstörung. Das könnte unsere Ergebnisse, bei denen die Patienten mit latenter Hypothyreose signifikant mehr kardiovaskuläre Ereignisse bei ähnlichem Ausmaß der koronaren Herzerkrankung verglichen mit der euthyreoten Kontrollgruppe haben, erklären. Inwiefern Fibrinogen als direkter Risikofaktor Einfluß auf den Verlauf einer KHK nimmt, oder erhöhte Fibrinogenwerte ein Epiphänomen infolge anderer pathophysiologischer Veränderungen wie z.B. der Schilddrüsenunterfunktion darstellt, kann aktuell nicht abschließend beurteilt werden.

Bei Patienten mit Hyperlipidämie konnte Chadarevian [1998] eine negative Korrelation von fT_4 -Werten und der Plasmakonzentration von D-Dimeren (DDI) feststellen. Nedebrø [1998] konnte außerdem eine erhöhte Plasmakonzentration von Homocystein und Klein [1984] eine erhöhte Harnsäurekonzentration bei Männern in Hypothyreose nachweisen. Treffen diese Veränderungen auch auf die subklinische Hypothyreose zu, liefern sie eine weitere mögliche Erklärung für die Assoziation von Atherosklerose und ischämischer Herzerkrankung.

4.1.4 Schweregrad der koronaren Herzkrankheit

Inwiefern die subklinische Hypothyreose Einfluß auf Schweregrad und klinischen Verlauf der koronaren Herzerkrankung hat ist umstritten. So kann in einigen Untersuchungen eine Assoziation zwischen latenter Hypothyreose und koronarer Herzerkrankung dokumentiert werden [Bruckert 1999, Tièche 1981, Dean 1985], wohingegen andere Untersucher [Heinonen 1972, Ladenson 1990] keinen Hinweis auf einen Zusammenhang feststellen konnten. Vorausgegangene Studien [Hak 2000, Kutty 1978, Mariotti 1998, Staub 1992, Tunbridge 1977, 1981] haben unterschiedliche Patientenkollektive mit meist kleinen Fallzahlen untersucht und verschiedene Definitionen der subklinischen Hypothyreose einschließlich Normbereiche für TSH zugrunde gelegt. Dies erschwert die Interpretation und schränkt die Vergleichbarkeit der Studien deutlich ein.

Auf Grundlage dieser Studien ergeben sich folgende pathophysiologische Überlegungen zu einer möglichen Beeinflussung der koronaren Herzerkrankung durch die subklinische Hypothyreose:

- (1) Aufgrund des reduzierten myokardialen Sauerstoffverbrauchs fehlt die Angina pectoris-Symptomatik oder setzt erst verspätet ein, so daß die Patienten mit Hypothyreose und möglicherweise auch bereits bei latenter Hypothyreose einer erhöhten Ischämiegefährdung und den damit verbundenen kardialen Komplikationen (Myokardinfarkt, Rhythmusstörungen) ausgesetzt sind [Graettinger 1957].
- (2) Durch Veränderungen der Mikrozirkulation infolge der bereits erwähnten Veränderungen des Fibrinogenstoffwechsels [Leschke 1990].
- (3) Durch Wechselwirkungen mit anderen Hormon- und Stoffwechselsystemen. So konnte eine eingeschränkte flußabhängige Vasodilatation als Marker einer eingeschränkten Endothelfunktion bei Patienten mit latenter Hypothyreose nachgewiesen werden [Lekalis 1997].
- (4) Durch direkte Effekte des TSH an der Gefäßwand. Mit Hilfe der PCR war es möglich, eine mRNA der TSH-Rezeptoren in Kardiomyozyten der Maus zu identifizieren. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß ähnliche TSH-Rezeptoren im Gefäßendothel lokalisiert sind, die bei erhöhten TSH-Werten an dem Progreß der Arteriosklerose beteiligt sind [Drvota 1995].

Letztendlich muß jedoch davon ausgegangen werden, daß die beschriebenen pathophysiologischen Wechselwirkungen bei Patienten mit latenter Hypothyreose weniger ausgeprägt sind als bei manifester Hypothyreose, und daß weiterhin multifaktorielle Einflüsse in der Entstehung der koronaren Herzerkrankung die Beurteilung erschweren.

In dem von uns untersuchten Kollektiv zeigte sich bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose eine tendenziell schwerere Ausprägung der koronaren Herzerkrankung ausgedrückt in einem größeren Anteil an Mehrgefäßerkrankungen. Weiterhin wurden in dieser Patientengruppe signifikant häufiger kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte (73,5% vs. 53,1%) und im Krankheitsverlauf durchgeführte Bypass-Operationen beobachtet. Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in der Zahl der Patienten, die eine Revaskularisation erhielten oder einen Major adverse cardiac event (MACE) erlitten. Auch unter Berücksichtigung des retrospektiven Designs der Studie und der tendenziell längeren

Anamnese (66 vs. 57 Monate) der Patienten, scheint dies auf einen schwereren klinischen Verlauf der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose hinzuweisen.

4.1.5 Herzfunktion

Untersuchungen zur Hämodynamik bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose konnten in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen weder hinsichtlich der diastolischen und systolischen Blutdruckwerte noch bezüglich der Herzfrequenz signifikante Einflüsse nachweisen [Biondi 1999]. Echokardiographische Untersuchungen zeigten keine morphologischen Veränderungen des linken Ventrikels, jedoch eine leichte Einschränkung der systolischen Funktion. Entsprechend zeigte die Doppleruntersuchung isovolumenische Relaxationszeitverlängerungen, Vergrößerungen der A-Welle und reduzierte Quotienten für früh- und spätdiastolischen Mitralfluß. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die subklinische Hypothyreose die diastolische Funktion beeinflusst. Forfar [1985] beobachtete bei der subklinischen Hypothyreose ebenfalls leichte Beeinträchtigungen der linksventrikulären Funktion. Ridgway [1981] fand eine signifikante Verminderung des Herzzeitvolumens in Korrelation mit TSH- und fT_4 -Werten. Dabei ist das Ausmaß der TSH-Erhöhungen ausschlaggebend für die Veränderungen und hat Einfluß auf den Bedarf an T_4 . Kahaly [1995] analysierte die linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit Kurzzeit-Hypothyreose und beobachtete eine abnormale Myokardkontraktilität mit Verlängerung der systolischen Zeitintervalle als Folge der Verlängerung der Präejektionszeit, eine verminderte Ejektionsfraktion sowie echokardiographische Marker der diastolischen Funktionsstörung. Diese Veränderungen besserten sich unter T_4 -Therapie. Auch Klein [1990] stellte einen verminderten kardialen Index, vermindertes Schlagvolumen, vermindertes Gefäßvolumen und erhöhten systolischen Gefäßwiderstand fest. Wichtige Untersuchungen zur globalen kardio-pulmonalen Belastbarkeit, die beim Lungengesunden nahezu ausschließlich durch die Herz-Kreislauffunktion determiniert ist, konnten nachweisen, daß sowohl die Sauerstoffaufnahme pro Herzschlag („Sauerstoffpuls“) als auch die Belastung bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle bei latenter Hypothyreose deutlich vermindert sind [Kahaly 2000]. In Abhängigkeit von der Schwere des Hormondefizits fand Gonzalez [1998] bei der primären Hypothyreose, die bereits in älteren tierexperimentellen Untersuchungen an hypothyreoten Katzen nachgewiesene und unter Hormonsubstitution reversible [Strauer 1976] verminderte Myokardkontraktilität. Darüber hinaus zeigte sich eine linksventrikuläre

Hypertrophie, die am ehesten als Folge intermittierender hypertoner Phasen im Sinne eines Hochdruckherzens anzusehen ist.

In unseren Untersuchungen wurde bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose eine verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion und ein erniedrigter linksventrikulärer Schlagvolumenindex als Marker der systolischen Funktion beobachtet. Ferner zeigten Patienten mit latenter Hypothyreose tendenziell höhere enddiastolische linksventrikuläre Druckwerte (LVEDP), wobei das auf die Körperoberfläche bezogene enddiastolische linksventrikuläre Volumen (EDVI) in beiden Kollektiven nahezu vergleichbar war. Diese Ergebnisse scheinen ebenso wie die Ergebnisse von Klein [1990] auf eine Beeinflussung der linksventrikulären Funktion durch die Schilddrüsenhormone hinzuweisen. Erwähnenswert ist, daß Veränderungen der Myokardfunktion möglicherweise in Abhängigkeit des Schweregrades der Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten. So konnte gezeigt werden, daß metabolische Veränderungen mit deutlichen Auswirkungen auf die Myokardkontraktilität erst ab Werten $> 12\text{mU/l}$ [Staub 1992] zu beobachten sind.

4.1.6 Frauen

Einige neuere Untersuchungen vermuten Zusammenhänge zwischen latenter Hypothyreose und KHK bei Frauen. Tunbridge [1977] konnte bei Patientinnen mit Hypothyreose ischämietypische EKG-Veränderungen feststellen. Ferner konnte in einem Kollektiv älterer Frauen belegt werden, daß die subklinische Hypothyreose ein Indikator für das Risiko einer Atherosklerose und das Auftreten von Myokardinfarkten ist [Hak 2000]. Diese Untersuchungen waren Anlaß zur Durchführung einer Subgruppenanalyse der 42 Patientinnen unseres Kollektives. Wir konnten bei Patientinnen mit subklinischer Hypothyreose häufiger erhöhte Triglyceridwerte sowie tendenziell höhere Fibrinogenwerte nachweisen. Die weiteren erfassten kardiovaskulären Risikofaktoren und die Anzahl der koronaren Ereignisse bzw. Eingriffe (ACVB-Operation, PTCA) unterschieden sich nicht signifikant, verglichen mit euthyreoten Frauen mit normalem TSH-Wert.

4.1.7 Patienten mit Schilddrüsenantikörpern

Neben einem Zusammenhang zwischen latenter Hypothyreose und der koronaren Herzerkrankung wird eine mögliche Aggravierung der koronaren Herzerkrankung bei zusätzlichem Vorliegen von Schilddrüsenantikörpern diskutiert [Tièche 1981, Dean 1985]. Die Untersuchungen von Bastenie [1971] konnten zeigen, daß die asymptomatische Autoimmunthyreoiditis (AAT) bei Frauen ein Risikofaktor für die KHK darstellt und das Risiko, an einer KHK zu erkranken, um das 2,4-fache erhöht. Bastenie [1977] fand auch bei Männern im Alter von 50-69 Jahren einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz der koronaren Herzerkrankung und dem Vorhandensein von Schilddrüsenantikörpern. Die Untersuchungen zeigen außerdem, daß die AAT unabhängig von anderen Risikofaktoren ein Prädiktor für die spätere Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung ist. Die Ergebnisse der Rotterdam Studie von Hak [2000] bestätigen, daß insbesondere die mit Antikörpern einhergehende schwere subklinische Hypothyreose zur Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankung beiträgt. Auch Mariotti [1998] fand bei hospitalisierten älteren Patienten häufiger Schilddrüsenantikörper, die möglicherweise in Kombination mit einer subklinischen Hypothyreose in die Pathogenese der KHK involviert sind. Diese Hypothesen wurden im wesentlichen durch Autopsiestudien, die eine geschlechtsunabhängige signifikante Assoziation zwischen Myokardinfarkten und der Präsenz von fokalen lymphozytischen Infiltraten in der Schilddrüse fanden, bestätigt. Unklar ist dennoch, ob die AAT per se oder der Autoimmunprozeß beispielsweise im Sinne Immunkomplex-vermittelter Gefäßschäden für die vaskuläre Degeneration verantwortlich sind [Mathews 1974].

Eine hinsichtlich kardiovaskulärem Risiko untergeordnete Bedeutung der Schilddrüsenautoimmunität vermutet Tunbridge [1977, 1981], der kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei ausschließlichem Nachweis von Schilddrüsenantikörpern (ohne Schilddrüsenfunktionsstörung) nachweisen konnte. Unterstützt wird diese Vermutung durch andere Studien, die keinen Hinweis auf ein zusätzliches kardiovaskuläres Risiko beim Vorliegen von Schilddrüsenantikörpern fanden [Heinonen 1972, Tunbridge 1977, Miura 1996, Vanderpump 1996]. Für die diskrepanten Ergebnisse der verschiedenen Studien kommen unterschiedliche Generationen von Antikörperassays und die uneinheitliche Definition der Schilddrüsenautoimmunität sowie die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienkollektive in Betracht, so daß eine abschließende Bewertung der Literatur aktuell nicht möglich erscheint.

Inwieweit die Autoimmunthyreoiditis Einfluß auf die spätere Entwicklung einer KHK hat, konnten wir in unserer Studie aufgrund des Studiendesigns mit Patienten, die bereits manifest an einer KHK erkrankt waren, und der geringen Patientenzahl nicht beurteilen. Nur bei 51% der Patienten war die Ätiologie der Schilddrüsenunterfunktion bekannt. Mit 43% war die Autoimmunthyreoiditis häufigste Ursache, weitere 43% litten unter einer ätiologisch uneinheitlichen Struma. Die Patienten mit Schilddrüsenantikörpern waren signifikant häufiger adipös und wiesen signifikant höhere Cholesterinwerte auf als das Kontrollkollektiv. Jedoch fanden wir keinen statistisch signifikanten Unterschied in dem Ausmaß und Schweregrad der koronaren Herzerkrankung, weshalb ein negativer Einfluß auf den Verlauf einer bereits bestehenden KHK aufgrund einer zugrundeliegenden Autoimmunthyreoiditis anhand unserer Ergebnisse nicht nachgewiesen werden kann.

4.2 Therapie der Schilddrüsenunterfunktion

Die Effekte einer L-Thyroxin-Therapie sind in mehreren klinischen Studien untersucht worden. Die Indikation für die Behandlung von Patienten mit subklinischer Hypothyreose ist jedoch kaum definiert. Cooper [1984] konnte zeigen, daß Serumlipide (Cholesterin) und das durchschnittliche systolische Zeitintervall sich bei den Patienten mit den höchsten abnormalen TSH-Werten normalisierte. Die Ergebnisse können nicht ausschließen, daß ein Therapienutzen abhängig vom Grad der Schilddrüsenunterfunktion und unabhängig von der Ursache der Hypothyreose ist.

Für eine frühzeitige Therapie der subklinischen Hypothyreose sprechen weiterhin die in der Literatur beschriebene Prävention der Progression zur manifesten Hypothyreose sowie die einfachen, billigen und effektiven Behandlungsmöglichkeiten [Sawin 1985]. Wie vorausgegangene Studien [Cooper 1984] bereits zeigen konnten, profitiert ein Teil der Patienten trotz definitionsgemäßer Symptomfreiheit retrospektiv von einer Substitution. Perk [1997] berichtet in einer Studie bei hypothyreoten Patienten mit koexistierender Koronargefäßerkrankung von einem angiographischen Anhalt für die Progression der Atherosklerose bei inadäquater Hormonsubstitution als Folge des metabolischen Effektes auf die Plaqueprogression. Die Untersuchungen von Yildirimkaya [1996] weisen darauf hin, daß Patienten mit subklinischer Hypothyreose von den Effekten einer LT_4 -Therapie auf das Lipidprofil durch Minderung der Lp(a)-Konzentration und anderer atherogenetischer Lipide profitieren. Caron [1990] untersuchte prämenopausale Frauen mit subklinischer

Hypothyreose, bei denen sich unter L-Thyroxin-Therapie HDL und Apo A₁ als auch der Gesamtcholesterin-/HDL-Quotient signifikant besserten. Nystrom [1988] konnte unter L-Thyroxintherapie eine positive Beeinflussung der Präejektionszeit und des systolischen Zeitintervalls sowie des Symptomscores beobachten, Cholesterin, CK und Herzfrequenz blieben unverändert. Ein Benefit der Therapie war vor allem für niedrige fT₃-Konzentrationen zu beobachten, die wir bei unseren Patienten nicht gemessen haben. Die Ergebnisse von Biondi [1999] weisen darauf hin, daß auch die veränderte diastolische Funktion unter einer Substitutionstherapie reversibel ist. Staub [1992] fand bei einigen Patienten mit subklinischer Hypothyreose verlängerte systolische Zeitintervalle. Diese Patienten profitieren von einer Behandlung, so daß man davon ausgehen kann, daß die Bestimmung des systolischen Zeitintervalls hilfreich bei der Identifizierung von behandlungsbedürftigen Patienten sein kann. Arem [1990] beobachtete bei seinen Untersuchungen zum Effekt einer T₄-Substitution signifikante Verminderungen für Gesamtcholesterin, LDL-C und Apolipoprotein B, für HDL₂-C zeigte sich ein leicht ansteigender Trend, die Triglyceridwerte und die Quotienten Cholesterin/HDL-C und LDL-C/HDL-C besserten sich.

Die subklinische Hypothyreose kann für eine milde Verlängerung der Präejektionszeit während Belastung und die leicht kleineren linksventrikulären diastolischen Ausmaße in Ruhe verantwortlich sein, Veränderungen, die wahrscheinlich bei Patienten ohne zugrundeliegende Herzerkrankung ohne klinische Bedeutung sind. Diese Veränderungen sind abhängig vom Schweregrad der Schilddrüsenunterfunktion und rechtfertigen aber wiederum bei Patienten mit zugrundeliegender Herzerkrankung eine Therapie.

Daß die Schäden der Risikofaktorexposition auch mit einer erst spät im Leben beginnenden Therapie positiv zu beeinflussen sind, hat Kannel [1997] bereits gezeigt. Die Risikofaktoren sind nahezu die gleichen wie bei jüngeren Patienten und sowohl die Therapiemöglichkeiten als auch der Nutzen einer Korrektur sind vergleichbar. In der Framingham-Studie zeigte er, daß die bekannten Risikofaktoren in einer kontinuierlich graduierten Beziehung zur KHK stehen ohne daß konkrete kritische Werte existieren. Der Gesamtcholesterin-/HDL-Cholesterin-Quotient stellt sich als der beste prädiktive Faktor für die KHK seitens der Lipide dar. LDL ist korreliert mit Hämostasefaktoren, so daß man annimmt, daß eine Reduktion des LDL zusätzlichen Benefit bringt. Die Reduktion von Hypertonie und Dyslipidämie können eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und -mortalität bewirken. Daher ist es wahrscheinlich, daß der mögliche additive Effekt der latenten Schilddrüsenunterfunktion auf

die Risikofaktoren und den Verlauf der koronaren Herzerkrankung mit einer Substitutionstherapie weitestgehend zu kontrollieren ist.

Gegen eine Therapie der subklinischen Hypothyreose spricht zunächst der Grundsatz, Symptome und keine abnormen biochemischen Testergebnisse zu therapieren. Hingegen muß berücksichtigt werden, daß bei älteren Patienten die klinische Diagnose einer Schilddrüsenunterfunktion schwerer zu stellen ist bzw. diese sich oft mit weniger oder keinen Symptomen darstellt. Bei fehlendem subjektiven Benefit für den Patienten ist dessen Compliance fraglich. Nur grenzwertig erhöhte TSH-Werte (5-10mU/l) tendieren bei fehlender zugrundeliegender Schilddrüsenerkrankung zur spontanen Normalisierung [Parle 1991]. Tunbridge [1981] verfolgte den natürlichen Verlauf der Autoimmunthyreoiditis bei asymptomatischen Patienten mit Antikörpern und/oder erhöhten TSH-Konzentrationen. Milde Erhöhungen des TSH alleine oder die Präsenz von Schilddrüsenantikörpern alleine erhöhten das Risiko für die Entwicklung einer manifesten Hypothyreose nicht signifikant, so daß bei nicht zu erwartender Progredienz eine Hormonsubstitution unnötig wäre. Es ist außerdem zu bedenken, daß eine Therapie bei älteren Patienten und/oder Koronarkranken aufgrund von häufiger auftretenden ernsthafteren Medikamentennebenwirkungen sogar gefährlich werden könnte. Der O₂-Verbrauch ist bei Patienten mit Hypothyreose vermindert und die Patienten tolerieren einen verminderten Koronarfluß besser [Graettinger 1957]. Eine Thyroxintherapie würde das Herzzeitvolumen und damit die Herzarbeit steigern und könnte dadurch die KHK aggravieren. Vor allem bei Frauen mit TSH-Werten > 10 mU/l oder initial erhöhten Werten und Antikörpern entwickelte sich eine manifeste Hypothyreose häufiger. Bei diesen Patienten sind Verlaufskontrollen zur rechtzeitigen Erkennung erforderlich. Eine prophylaktische Therapie mit L-Thyroxin ist bei Frauen mit zwei positiven Antikörpertitern möglicherweise gerechtfertigt [Tunbridge 1981]. Bell [1985] beobachtete einen leichten aber signifikanten Anstieg der LVEF bei (sub)maximaler Belastung, nicht jedoch in Ruhe oder gemäßiger Belastung. Daher gehen die Autoren nicht davon aus, daß eine Thyroxintherapie bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose indiziert ist.

Die Frage der Dosierung sowie des Dosierungsziels und der -dauer sind unklar, da die bisher zur Verfügung stehenden Tests zur Bestimmung der peripheren Effekte der Schilddrüsenhormone nicht ausreichend sensibel genug sind, um eine optimale Dosierungsdefinition herausgeben zu können. Bisherige Studien legten ihren Untersuchungen unterschiedliche Definitionen der subklinischen Hypothyreose zugrunde und

substituierten mit verschiedenen Zielwerten über verschiedene Zeiträume. Bei den vor allem betroffenen älteren Patienten variiert die Dosierung wegen der altersabhängigen metabolischen Clearance stark. Hay [1981] zeigte in einer Studie, daß bei hypothyreoten Patienten, die sich einer Koronarangiographie mit Revaskularisation unterzogen und mit L-Thyroxin behandelt wurden, eine rasche Hormonsubstitution die Angina pectoris-Beschwerden verstärken und eine Therapie vor dem Eingriff möglicherweise einen Infarkt induzieren kann. Sie konnten nachweisen, daß die Revaskularisation wichtiger ist als das Erreichen eines euthyreoten Hormonstatus. Dies konnte von anderen Studien bestätigt werden, die zeigten, daß bei instabiler Angina pectoris eine chirurgische Intervention bzw. Revaskularisierung vor einer Thyroxinsubstitution erfolgen muß. Rezzonico [1999] untersuchte den Bedarf an T_4 in Abhängigkeit vom Antikörperstatus. Die durchschnittliche T_4 -Dosis war bei Patienten mit und ohne Nachweis von Schilddrüsenantikörpern ähnlich, unabhängig vom Vorliegen einer Struma. Bei Substitution zum Erreichen von Normalwerten korrelierte die T_4 -Dosis negativ mit dem Alter. Bei Frauen mit einem BMI < 27 war eine niedrigere T_4 -Dosis erforderlich um den Normbereich zu erreichen, als bei Frauen mit einem BMI > 27.

4.3 Schlußfolgerungen

Die Interpretation der Schilddrüsenhormonwerte ist daher auch weiterhin nur im individuellen Kontext vorzunehmen. Die Folgen der latenten Hypothyreose sind nicht abhängig von der Dauer sondern vom Schweregrad des Hormondefizits. Ein grenzwertig erhöhtes TSH sollte Anlaß zu weiteren Untersuchungen bzw. der erneuten Bestimmung des Wertes geben. Werden keine weiteren Abnormalitäten festgestellt, sollten die Patienten regelmäßig reevaluiert werden. Beim Vorliegen nicht-spezifischer Symptome kann in Abhängigkeit von der Ätiologie der Schilddrüsenerkrankung ein Versuch der T_4 -Substitution bis zur Normalisierung des TSH-Wertes unternommen werden. Dabei ist besonders auf eventuell bestehende Begleiterkrankungen sowie die Wirkung der Schilddrüsenhormone außerhalb des kardiovaskulären Systems, z.B. auf eine bestehende Osteoporose, im Rahmen der Überlegungen zu achten. Bevor jedoch die Behandlung aller Patienten mit subklinischer Hypothyreose befürwortet wird, sollten die Vorteile und Langzeit(neben)wirkungen der Schilddrüsenhormontherapie in prospektiven Studien mit einer großen Patientenzahl aufgeklärt werden. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, daß ein

Schilddrüsenhormonmangel die Koronarsklerose fördert und daß die Atherome unter Substitutionstherapie reversibel sind. Dies ist für den Menschen erst noch zu zeigen.

4.4 Limitationen der Arbeit

Limitierend in unserer Studie war das retrospektive Design, wodurch weder eine vollständige Erhebung der Daten in allen Fällen, noch eine einheitliche Bestimmung der Laborparameter sowie deren Gegenkontrolle während des gesamten Untersuchungszeitraumes gewährleistet werden konnte.

Die Ätiologie der latenten Hypothyreose wurde bei 50% der Patienten während des stationären Aufenthaltes nicht untersucht, so daß eine Aussage über die Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis nicht möglich ist. Weiterhin kann keine Aussage bezüglich der zugrundeliegenden Ursache der latenten Hypothyreose getroffen werden, so daß die TSH-Erhöhung möglicherweise sekundäre Ursachen hat, und somit mögliche weitere Einflußfaktoren der koronaren Herzerkrankung nicht erfasst wurden. In der Literatur ist eine passagere leichte TSH-Erhöhung mit spontaner Erholung beschrieben, die wahrscheinlich keinen Einfluß auf den Verlauf der koronaren Herzerkrankung hat, jedoch in unseren Untersuchungen insofern unberücksichtigt blieb, als daß eine spontane Normalisierung der TSH-Werte außerhalb des Beobachtungszeitraums nicht erfaßt werden konnte. Bei diesen Patienten sind keine wesentlichen Veränderungen der Lipidparameter sowie anderer mit subklinischer Hypothyreose einhergehender kardialer Parameter zu erwarten, so daß eine falsch negative Beeinflussung unserer Ergebnisse dadurch möglich ist.

Die Daten sind an Patienten erhoben worden, die wegen des Verdachts auf eine oder wegen einer bekannten koronaren Herzerkrankung in der Klinik in Behandlung waren. Das Kollektiv repräsentiert also nicht die allgemeine Bevölkerung, sondern bereits symptomatische, häufig multimorbide Patienten, bei denen die zusätzlich vorliegende Schilddrüsendysfunktion von möglicherweise größerer Relevanz ist als bei gesunden Patienten mit im Rahmen eines allgemeinen Screenings entdeckten Normabweichungen.

Das Follow-up war nur innerhalb eines zeitlich eingeschränkten Rahmens möglich. Andererseits ist anzunehmen, daß ein längeres Follow-up eher zu deutlichen Unterschieden zwischen Patienten- und Kontrollgruppe führt. Eine Aussage über die Wirkung der

Schilddrüsenhormone auf die Entwicklung der Atherosklerose ist aufgrund des Studiendesigns nicht möglich.

4.5 Ausblick

Sowohl unsere Ergebnisse als auch mehrere andere Untersuchungen weisen auf einen Zusammenhang zwischen latenter Hypothyreose und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko hin. Weiterhin kann vermutet werden, daß eine latente Hypothyreose negativ inotrope Veränderungen am Herzmuskel bedingt, was aufgrund der zur Hypothyreose vorliegenden Studien pathophysiologisch erklärbar erscheint.

Analog zu unter ähnlichen Fragestellungen durchgeführten Untersuchungen, wie beispielsweise die „4 S“-Studie, die die Reduktion des kardiovaskulären Risikos unter lipidsenkender Therapie mit Statinen belegte, müssen größere Kollektive mit subklinischer Hypothyreose mittels Hormonsubstitution behandelt werden, um statistisch nachweisbare Effekte zu beobachten. Im Rahmen solcher Studien sollte die Progression der koronaren Herzerkrankung mit Hilfe der quantitativen Koronarangiographie bei Patienten mit manifester und latenter Hypothyreose im Vergleich mit Schilddrüsengesunden untersucht werden. Ebenso sollte die Frage der Re-Stenose nach Koronarintervention geprüft werden.

Zur Verdeutlichung direkter Wirkungen an Myokard und Gefäßwand sind weitere in vivo und in vitro Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen Hormonen und Gefäßendothel bzw. Beeinflussung des Stickstoffmonoxid-Stoffwechselweges durch Schilddrüsenhormone biochemisch zu quantifizieren. Diesbezüglich liegen aktuell - abgesehen von den erwähnten Untersuchungen am Modell des Unterarmblutflusses - keine Untersuchungen vor.

5 Zusammenfassung

Die Hypothyreose ist durch ein erhöhtes TSH bei erniedrigten (manifeste Hypothyreose) oder normalen (latente Hypothyreose) peripheren Schilddrüsenhormonen definiert. Bei Hypothyreose sind möglicherweise über ein verändertes Risikoprofil erklärbare kardiale Auswirkungen, wie die Progression einer koronaren Herzerkrankung (KHK), oder negativ inotrope Effekte bekannt. Inwieweit ähnliche Veränderungen bereits bei Patienten mit latenter Hypothyreose nachweisbar sind, ist Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

In der vorliegenden Studie wurden Veränderungen der Lipidparameter und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren sowohl bei Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit und subklinischer Hypothyreose als auch bei Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage untersucht. Unter der Vorstellung, daß diese Veränderungen möglicherweise zu einer vermehrten Progression der Koronarsklerose bereits im Stadium der latenten Hypothyreose beitragen und daher eine Therapieindikation darstellen könnte, wurde die Koronarmorphologie von Patienten mit subklinischer Hypothyreose und euthyreoten Patienten beurteilt und verglichen.

Retrospektiv wurden 49 alters- und geschlechtsgematchte Patienten mit latenter Hypothyreose und Patienten ohne Schilddrüsenfunktionsstörung in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten war eine koronare Herzerkrankung invasiv gesichert. Ziel war, einen Zusammenhang zwischen dem klinischen und morphologischen Schweregrad der KHK und dem Ausmaß der Koronarsklerose, Veränderungen der Schilddrüsenhormone, der Lipidparameter und konventionellen Risikofaktoren herzustellen. Anhand kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkten, perkutanen Ballondilatationen und aortokoronaren Bypass-Operationen sollten Unterschiede im Verlauf der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit und ohne subklinische Hypothyreose untersucht werden. Mögliche Auswirkungen auf die Herzfunktion wurden anhand invasiv bestimmter Parameter der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion untersucht.

Patienten mit subklinischer Hypothyreose wiesen im Vergleich zu Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage signifikant niedrigere fT_4 -Konzentrationen auf. Sie unterschieden sich vom Kontrollkollektiv durch einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit Hypertriglyzeridämie wohingegen signifikant weniger Patienten an einem Diabetes mellitus erkrankt waren. Sowohl die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient als auch deren Ausprägung waren ansonsten annähernd ausgeglichen. Im Gesamtkollektiv und auch in den Subkollektiven ließen sich bei den Patienten mit subklinischer Hypothyreose statistisch signifikant höhere Fibrinogenwerte nachweisen. Schweregrad und Ausmaß der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit latenter Hypothyreose zeigten eine tendenziell schwerere Ausprägung der Erkrankung, die Unterschiede waren jedoch ebenso wie die in den Subkollektiven statistisch signifikant höheren Serum-Lipide (Cholesterin, Triglyceride) nicht konstant in allen Gruppen nachweisbar. Die linksventrikuläre systolische Funktion war im Kollektiv der Patienten mit subklinischer Hypothyreose vermindert, die diastolische Funktion leicht beeinträchtigt.

Um die Bedeutung der subklinischen Hypothyreose für Patienten mit koronarer Herzerkrankung nicht zu unterschätzen und den Benefit einer Hormonsubstitutionstherapie zu evaluieren, sind prospektive Studien erforderlich.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- (1) Anonymous: Subclinical hypothyroidism. *Lancet* 1986; 251-2
- (2) Agdeppa D, Macaron C, Mallik T, Schnuda ND: Plasma high density lipoprotein cholesterol in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979 Nov; 49(5): 726-9
- (3) Alagband-Zadeh J, Carter GD, Daly JR, Fowler PB, Greenwood TW: Association between exaggerated responsiveness to thyrotropin-releasing hormone and hypercholesterolaemia. *Lancet* 1977 Nov 12; 2(8046): 998-1000
- (4) Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB: LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol* 1988 Feb; 28(2): 157-63
- (5) Amoulong J, Vogelsang D, Scheler S, Motz W: Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Patienten vor elektiver Koronardiagnostik und PTCA. *Z Kardiol* 1997 86.2 (Supl) S.98 (Abstr.)
- (6) Arem R, Patsch W: Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. *Arch Intern Med* 1990 Oct; 150(10): 2097-100
- (7) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51(Suppl): 5-40
- (8) Bagchi N, Brown TR, Parish RF: Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990 Apr; 150(4): 785-7
- (9) Bastenie PA: Diagnosis of incomplete hypothyroidism. *Sem Hop* 1977 Jun 23; 53(24): 1447-9
- (10) Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, Neve P, Staquet M: Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart-disease. *Lancet* 1971 Jan 30; 1(7692): 203-4
- (11) Bastenie PA, Vanhaelst L, Golstein J, Smets P: Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart-disease. Cross-sectional and prospective studies. *Lancet* 1977 Jul 23; 2(8030): 155-8
- (12) Becker C: Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease; pathogenesis, medical management and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev* 1985; 6: 432-440
- (13) Bell GM, Todd WT, Forfar JC, Martyn C, Wathen CG, Gow S, Riemersma R, Toft AD: End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinol* 1985 Jan; 22(1): 83-9
- (14) Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sacca L: Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jun; 84(6): 2064-7
- (15) Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Turpin G: Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. *J Cardiovasc Risk* 1999 Oct; 6(5): 327-31

- (16) Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP: Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clinical Endocrinol* 1990 Oct; 33(4): 519-523
- (17) Chadarevian R, Bruckert E, Ankri A, Beucler I, Giral P, Turpin G: Relationship between thyroid hormones and plasma D-dimer levels. *Thromb Haemost* 1998 Jan; 79(1): 99-103
- (18) Chadarevian R, Bruckert E, Giral P, Turpin G: Relationship between thyroid hormones and fibrinogen levels. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999 Dec; 10(8): 481-6
- (19) Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC: L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984 Jul; 101(1): 18-24
- (20) Dean JW, Fowler PB: Exaggerated responsiveness to thyrotrophin releasing hormone: a risk factor in women with coronary artery disease. *Br Med J* 1985 May 25; 290(6481): 1555-1561
- (21) Drvota V, Janson A, Norman C, Sylven C, Haggblad J, Bronnegard M, Marcus C: Evidence for the presence of functional thyrotrophin receptor in cardiac muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1995 Jun 15; 211(2): 426-31
- (22) Ernst E, Resch K: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Annals of Internal Medicine*; 1993, 118: 956-963
- (23) Falkenberg M, Kagedal B, Norr A: Screening of an elderly female population for hypo- and hyperthyroidism by use of a thyroid hormone panel. *Acta Med Scand*; 1983; 214: 361-365
- (24) Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, Bell GM, Hannan WJ, Muir AL, Toft AD: Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q J Med* 1985 Dec; 57(224): 857-65
- (25) Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS, Grisson RL, Campbell JA: A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invert* 1957; 37: 502-510
- (26) Gonzalez Vilchez F, Castillo L, Pi J, Ruiz E: Cardiac manifestations of primary hypothyroidism. Determinant factors and treatment response. *Rev Esp Cardiol* 1998 Nov; 51(11): 893-900
- (27) Grani R, Staub JJ, Noelpp B, Stahelin HB, Oberhansli A: Lipid changes as a possible risk factor in preclinical hypothyroidism. Preliminary report. *Schweiz Med Wochenschr* 1981 Dec 5; 111(49): 1906-7
- (28) Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Wittemann JC: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000 Feb 15; 132(4): 270-8
- (29) Hay ID, Duick DS, Vlietstra RE, Maloney JD, Pluth JR: Thyroxine therapy in hypothyroid patients undergoing coronary revascularization: a retrospective analysis. *Ann Intern Med*; 1981; 95: 456-462
- (30) Heinonen OP, Gordin A, Aho K, Punsar S, Pyorala K, Puro K: Symptomless autoimmune thyroiditis in coronary heart-disease. *Lancet* 1972 Apr 8; 1(7754): 785-6
- (31) Kahaly GJ: Cardiovascular and Atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000 Aug; 10(8): 665-679
- (32) Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Beyer J, Meyer J: Left ventricular function analyzed by Doppler and echocardiographic methods in short-term hypothyroidism. *Am J Cardiol* 1995 Mar 15; 75(8): 645-8

- (33) Kannel WB: Cardiovascular risk factors in the elderly. *Coron Artery Dis* 1997 Aug-Sep; 8(8-9): 565-75
- (34) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB: Fibrinogen and Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*; 1987; 258: 1183-1186
- (35) Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ: Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the framingham study. *American Heart Journal*; 1987; 113: 1006-1010
- (36) Klein I: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *AJM*; 1990; 88: 631-637
- (37) Klein I, Levey GS: Unusual manifestation of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984, 144: 123-127
- (38) Kutty: S-Lipids in Hypothyroidism - A Re-evaluation. *JCE&M* 1978; 46: 55-60
- (39) Ladenson PW: Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. *AJM* 1990, 88: 638-641
- (40) Lekalis J, Papamichael C, Alevizaki M, Pipingos G, Marafelia P, Mantoz J, Stamatelopoulos S, Koutras DA: Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation in impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 7: 411-414
- (41) Leschke M, Strauer BE: The significance of rheologic mechanisms in atherogenesis. *Arzneimittelforschung* 1990 Mar; 40(3A): 356-62
- (42) Levine HD: Compromise therapy in the patient with angina pectoris and hypothyroidism. A clinical assessment. *Am J Med* 1980 Sep; 69(3): 411-8
- (43) Mariotti S, Chiovato L, Franceschi C, Pinchera A: Thyroid autoimmunity and aging. *Exp Gerontol* 1998 Sep; 33(6): 535-41
- (44) Mathews JD, Whittingham S, Mackay IR: Autoimmune mechanisms in human vascular disease. *Lancet* 1974; 2: 1423-7
- (45) Miura S, Iitaka M, Suzuki S, Fukasawa N, Kitahama S, Kawakami Y, Sakatsume Y, Yamanaka K, Kawasaki S, Kinoshita S, Katayama S, Shibosawa T, Ishii J: Decrease in serum levels of thyroid hormone in patients with coronary heart disease. *Endocr J* 1996 Dec; 43(6): 657-63
- (46) Mohr-Kahaly S, Kahaly G, Meyer J: Beziehung zwischen Hyper- bzw. Hypothyreose und Herzfunktion. *Z Kardiol* 1996 85: 2 (suppl) S. 217 (Abstr)
- (47) Mohr-Kahaly S, Kahaly G, Meyer J: Cardiovascular effects of thyroid hormones. *Z Kardiol* 1996; 85 Suppl 6: 219-31
- (48) Müller B, Zulewski H, Huber P, Patcliffe JG, Straub JJ: Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in woman with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 333: 964-949
- (49) Nilsson G, Nordlander S, Levin : Studies on subclinical hypothyroidism with special reference to the serum lipid pattern. *Acta Med Scand* 1976, 200: 63-67

- (50) Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G: A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988 Jul; 29(1): 63-76
- (51) Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC: Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol* 1992 Nov; 37(5): 411-4
- (52) Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC: Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991Jan; 34(1): 77-83
- (53) Pederson TR: Coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study experience. *Am J Cardiol* 1998 Nov 26; 82(10B): 53-6
- (54) Pederson TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgeirsson G, Pyorala K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert JA, Musliner TA, Cook TJ: Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998 Apr 21; 97(15): 1453-60
- (55) Perk M, O'Neill BJ: The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol* 1997 Mar; 13(3): 273-6
- (56) Rezzonico JN, Pusiol E, Saravi FD, Rezzonico M, Bossa N: Management of overt and subclinical hypothyroidism. Factors influencing L-thyroxine dosage. *Medicina* 1999; 59(6): 698-704
- (57) Ridgway EC, Cooper DS, Walker H, Rodbard D, Maloof F: Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 Dec; 53(6): 1238-1242
- (58) Roscini AR, Lupattelli G, Siepi D, Pagliaricci S, Pirro M, Mannarino E: Low-density lipoprotein size in primary hypothyroidism. Effects of hormone replacement therapy. *Ann Nutr Metab* 1999; 43(6): 374-9
- (59) Sawin CT: Subclinical hypothyroidism in older persons. *Clin Geriatr Med* 1995 May; 11(2): 231-8
- (60) Sawin CT, Bigos ST, Land S, Bacharach P: The aging thyroid. Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *Am J Med* 1985 Nov; 79(5): 591-5
- (61) Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P: The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985 Aug; 145(8): 1386-1388
- (62) Sones FM, Jr.: Selective cine coronary arteriography in the diagnosis and evaluation of medical and surgical treatment of coronary atherosclerosis. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1968 Sep; 28(6): 714-9
- (63) Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, Burckhardt D, Girard J, Weintraub BD: Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992 Jun; 92(6): 631-42
- (64) Steinberg AD: Myxedema and coronary artery disease – a comparative autopsy study. *Ann Intern Med* 1968 Feb; 68(2): 338-44

- (65) Strauer BE, Schulze W: Experimental hypothyroidism: depression of myocardial contractile function and hemodynamics and their reversibility by substitution with thyroid hormones. *Basic Res Cardiol* 1976 Nov-Dec; 71(6): 624-44
- (66) Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM: Both hypo- and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Oct; 82(10): 3421-4
- (67) Tièche M, Lupi GA, Gutzwiller F, Grob PJ, Studer H, Burgi H: Boderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? *Br Heart J* 1981 Aug; 46(2): 202-206
- (68) Tunbridge WM, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, Evered DC, Evans JG, Hall R, Smith P, Stephenson J, Young E: Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981 Jan 24; 282(6260): 258-62
- (69) Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA: Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinology (Oxf)* 1977 Dec; 7(6): 495-508
- (70) Tunbridge: The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-493
- (71) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET: The development of ischemic heart-disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996 Jun; 6(3): 155-60
- (72) Woeber KA: Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997 May 26; 157(10): 1065-8
- (73) Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kilinc C, Gundogan MA, Kutluay T: Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocr J* 1996 Dec; 43(6): 731-6

6.2 Normwerte des Zentrallabors der MNR-Klinik der HHU Düsseldorf

Parameter	Normwert
TSH	0,4 – 4,0 mU/l
fT ₄	0,8 – 2,0 ng/dl
Cholesterin	< 200 mg/dl (5,2 mmol/l)
HDL	> 55 mg/dl (1,45 mmol/l) bei Männern > 65 mg/dl (1,68 mmol/l) bei Frauen
LDL	< 150 mg/dl (3,9 mmol/l)
Fibrinogen	180-350 mg/dl
CRP	≤ 0,8 mg/dl

Tab. 6.1: Normwerte des Zentrallabors der MNR-Klinik

6.3 Abkürzungsverzeichnis

AAT	asymptomatische Autoimmunthyreoiditis
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
Anti-TPO-AK	thyreoidale Peroxidase, früher: MAK (mikrosomale AK)
Anti-TG-AK	Thyreoglobulin (= TAK)
ASS	Acetylsalicylsäure
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CI	Cardiac index
CRP	C-reaktives Protein
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESVI	endsystolischer ventrikulärer Index
HDL	High density lipoprotein
IMA	Arteria mammaria-Bypass
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL	Low density lipoprotein
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
PTCA	percutane transluminale Coronarangioplastie
sb	subklinisch
SD	Schilddrüse
SV	Schlagvolumen
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
TSH	Thyreidea stimulierendes Hormon
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TRH	Thyreotropin Releasing hormone
VLDL	Very low density lipoprotein

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Schilddrüsenhormon-Regelkreis.....	5
Abb. 2.1: Vorgehen zur Rekrutierung des Patientenkollektivs	16
Abb. 2.2: Schematische Darstellung der Koronargefäße mit Einteilung in 15 Segmente.....	20
Abb. 3.1: Schilddrüsenhormone im Gesamtkollektiv.....	23
Abb. 3.2: Ätiologie der SD-Erkrankungen bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose	23
Abb. 3.3: Epidemiologische Faktoren und Erkrankungsdauer im Gesamtkollektiv.....	24
Abb. 3.4: Medikamentöse Therapie im Gesamtkollektiv	24
Abb. 3.5: Lipidparameter und Fibrinogen im Gesamtkollektiv.....	29
Abb. 3.6: Ergebnisse des koronaren Gesamtscores.....	33
Abb. 3.7: Linksventrikuläre systolische Funktion im Gesamtkollektiv	36
Abb. 3.8: Diastolische Funktion im Gesamtkollektiv	37

6.5 Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1: Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit	8
Tab. 1.2: Kardiovaskuläre Beteiligung bei Hyper- und Hypothyreose	12
Tab. 3.1: Schilddrüsenhormone und epidemiologische Faktoren in den Subkollektiven	26
Tab. 3.2: Anamnestische Risikofaktoren im Gesamtkollektiv	26
Tab. 3.3: Anamnestische Risikofaktoren in den Subkollektiven	28
Tab. 3.4: Lipidparameter, Fibrinogen und Blutdruckwerte im Gesamtkollektiv.....	29
Tab. 3.5: Lipidparameter, Fibrinogen und Blutdruckwerte in den Subkollektiven.....	31
Tab. 3.6: Anzahl der betroffenen Gefäße in Gesamt- und Subkollektiven	33
Tab. 3.7: Klinischer Verlauf und Interventionen in Gesamt- und Subkollektiven.....	35
Tab. 3.8: Revaskularisation und MACE im Gesamtkollektiv	35
Tab. 3.9: Systolische Herzfunktion im Gesamtkollektiv und Subkollektiv der Frauen	37
Tab. 3.10: Diastolische Herzfunktion im Gesamtkollektiv	37
Tab. 6.1: Normwerte des Zentrallabors der MNR-Klinik	63

6.6 Lebenslauf

Name Michaela Kuhlen
Geburtsdatum 8. Dezember 1975
Adresse Hornstr. 24, 48151 Münster

Schulbildung

1982 – 1986 Gemeinschaftsgrundschule Dohlerstraße, Mönchengladbach
1986 – 1994 Gymnasium an der Gartenstraße, Mönchengladbach
1994 Abitur

Studium

10/1994 – 11/2000 Studium der Humanmedizin, HHU Düsseldorf
11/2000 3. Staatsexamen

Berufstätigkeit

01/2001 – 06/2002 Ärztin im Praktikum
Universitätskinderklinik Münster
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
seit 07/2002 Assistenzärztin
Universitätskinderklinik Münster
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie