

Aus dem
Institut für Endokrinologie und Diabetes
der Universität zu Lübeck
Direktoren: Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer / Prof. Dr. rer. nat. Jens Mittag

Experimentelle Hypothyreose
Physiologische Änderungen und neue Biomarker

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-



vorgelegt von

Relana Nieberding
aus Bremerhaven

Lübeck
2023

1. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. med. Georg Brabant

2. Berichterstatter/-in: PD Dr. med. Alexander Humberg

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 21.12.2023

Promotionskommission der Sektion Medizin

*In Liebe und Dankbarkeit
meinen Kindern Bela Michael und Bene Mika gewidmet.*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Einführung und Physiologie	1
1.1.1 Steuerung der Hormonsynthese	1
1.1.2 Schilddrüsenhormonsynthese und Sekretion	2
1.1.3 Transport und Wirkung an den Zielzellen	3
1.1.4 Diagnostische Schwierigkeiten.....	5
1.2 Schilddrüsenerkrankungen	8
1.3 Ziele der Studie:.....	13
2. Material und Methoden.....	14
2.1 Studiendesign	14
2.2 Studienteilnehmer	14
2.3 Studienablauf.....	15
2.3.1 Laborparameter.....	17
2.3.2 Symptomliste und Befindlichkeitsfragebögen	18
2.3.3 Langzeit-Blutdruckmessung	20
2.3.4 Liking-/Wanting-Test	20
2.3.5 Gewicht	20
2.4 Statistische Analyse.....	21
2.4.1 Laborparameter.....	21
2.4.2 Symptomliste und Befindlichkeitsfragebögen	21
2.4.3 Langzeit-Blutdruckmessung	22
2.4.4 Liking-/Wanting-Test	22
2.4.5 Gewicht	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Laborparameter	23
3.1.1 Schilddrüsenhormonparameter	23
3.1.2 Bekannte biochemische Marker der Schilddrüsenfehlfunktion	27
3.1.3 Metabolische Risikomarker	31
3.1.4 Biochemische Sicherheitsmarker	34
3.2 Gewicht und Body-Mass-Index	38
3.3 Appetitveränderung	39

3.3.1	Appetitveränderung allgemein.....	39
3.3.2	Liking-/Wanting-Test	40
3.3.2.1	Liking-Test.....	41
3.3.2.2	Wanting-Test.....	42
3.4	Schlafverhalten	43
3.5	Einfluss auf das Blutdruckverhalten mittels Langzeit-Blutdruckmessung....	43
3.5.1	Systolischer Blutdruck	43
3.5.2	Diastolischer Blutdruck.....	44
3.5.3	Mittlerer arterieller Druck	45
3.5.4	Herzfrequenz.....	46
3.6	Einfluss auf Hypothyreose-Symptome und Befindlichkeit.....	47
3.6.1	Symptome	47
3.6.2	Psychische Auswirkungen.....	49
4.	Diskussion	50
4.1	Veränderungen der Schilddrüsenhormonparameter	51
4.2	Subjektive Symptome, Schlafverhalten und Psyche	54
4.3	Kardiovaskuläre Regulation	56
4.4	Steuerung von Appetit und Gewicht	58
4.5	Einfluss auf konventionelle und neue Biomarker	60
4.6	Limitationen	64
5.	Zusammenfassung.....	65
6.	Literaturverzeichnis	66
7.	Anhang.....	75
7.1	Abbildungsverzeichnis	75
7.2	Tabellenverzeichnis	80
7.3	Formelverzeichnis.....	80
7.4	Fragebögen	81
7.4.1	Ernährungsfragebogen.....	81
7.4.2	Visuelle Analogskala	82
7.4.3	Schlafverhalten und Wohlbefinden.....	83
7.4.4	BDI-II Beck Depressions-Fragebogen.....	85
7.4.5	Symptome einer Schilddrüsen-Fehlfunktion.....	87
7.5	Abbildungen Wanting-/Liking-Test.....	88

7.6 Ethikvotum	91
8. Danksagungen	92
9. Publikationen.....	93

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
CETP	Cholesterin Transport Protein
DIO1/2/3	Deiodinase 1/2/3
ft3	freies Triiodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HDL-Cholesterin	High density lipoprotein
HMV	Herz-Minuten-Volumen
LAT1/2	L-Typ-Aminosäure-Transporter 1/2
LDL-Cholesterin	Low density lipoprotein
MCT8/10	Monocarboxylase-Transporter 8/10
mRNA	messenger RNA
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NPY	Neuropeptid Y
OATP	Organischer Anionen-Transporter
POMC	Proopiomelanocortin
rT3	reverse T3
RXR	Retinoid X Rezeptor
SD	Standard deviation/Standardabweichung
SHBG	Sexual Hormon bindendes Globulin
TG	Thyreoglobulin
TPO	Thyreoperoxidase
TBG	Thyroxin bindendes Globulin
TR	Schilddrüsenhormonrezeptor
TRH	Thyrotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreoida stimulierendes Hormon
TSHom	TSH produzierendes Hypophysenadenom
T2	Diiodthyronin
T3	Triiodthyronin
T4	Tetraiodthyronin/Thyroxin

T4-Dosis

VAS

VMH

vs.

Levothyroxin-Dosis

Visuelle Analogskala

Ventro-medialer Hypothalamus

versus

1. Einleitung

In den folgenden Kapiteln wird eine kurze Darstellung der Regulationsmechanismen der Hormonsekretion und Hormonsynthese, sowie des Krankheitsbildes der Hypothyreose erfolgen. Anschließend werden die daraus resultierenden Schwierigkeiten der Diagnostik und Behandlung erörtert, welche zu unserer eigentlichen Zielsetzung dieser Studie überleiten.

1.1 Einführung und Physiologie

Schilddrüsenhormone sind lebenswichtige Hormone, die essentielle Körperfunktionen wie Wachstum, Stoffwechsel, kardiale Funktionen, aber auch das psychische Wohlbefinden wesentlich beeinflussen (Cooper and Biondi 2012; Jansen et al. 2022). Eine adäquate Kindesentwicklung ist ohne Schilddrüsenhormone nicht möglich und führt unerkannt und somit unbehandelt zu lebenslangen physischen und kognitiven Einschränkungen. Die Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen durch die Schilddrüse unterliegen dabei einem empfindlichen Regulationssystem und stehen unter der Kontrolle von Hypothalamus und Hypophyse. Eine Schwierigkeit vor allem bei milden Verlaufsformen der Schilddrüsenerkrankungen ist, dass das klinische Erscheinungsbild interindividuell oft stark variiert und für die Diagnosestellung wenig spezifisch ist. Frühe biochemische Marker und klinische Hinweise könnten helfen, eine Frühform der Schilddrüsenfunktionsstörung schneller und besser zu detektieren.

1.1.1 Steuerung der Hormonsynthese

Thyreotropin oder auch Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH) wird im Vorderlappen der Hypophyse aus zwei Untereinheiten, α und β , synthetisiert. Seine volle biologische Aktivität wird nur beobachtet, wenn unter der Wirkung von hypothalamischem Thyreotropin releasing hormone (TRH) eine Glykosylierung des Moleküls erfolgt. TRH ist ein zentraler Stimulator vor allem der Synthese von TSH- β . Die peripheren Schilddrüsenhormone T4 und T3 wirken sowohl auf

hypothalamischer wie hypophysärer Ebene über den Schilddrüsenhormonrezeptor β_2 (TR β_2) inhibitorisch. Die dadurch entstehende negative Rückkopplung wird diagnostisch genutzt, um durch einen Vergleich von TSH und den freien, nicht-proteingebundenen Schilddrüsenhormonen T4 und T3 mit ihren Referenzwerten auf die Schilddrüsenstoffwechsellage rückzuschließen. Abbildung 1 illustriert schematisch diese angenähert log-lineare Beziehung.

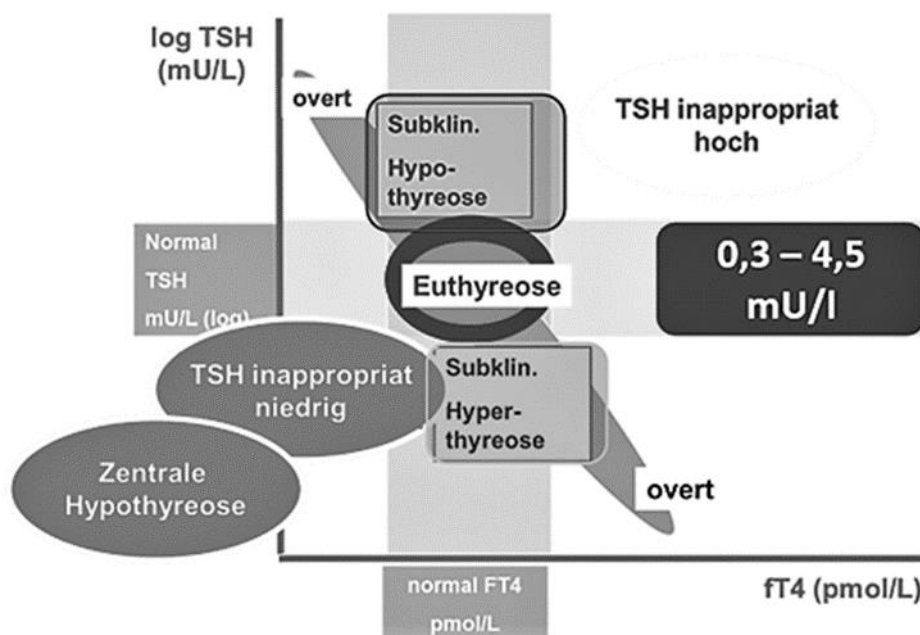


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Beziehung von TSH zu FT4 und ihre Auslenkung bei typischen pathophysiologischen Störungen wie einer Schilddrüsenhormonresistenz oder bei einem TSH-produzierenden Hypophysentumor (TSH inappropriat hoch) bzw. inappropriat niedrig (Beispiel zentrale Hypothyreose).

1.1.2 Schilddrüsenhormonsynthese und Sekretion

Die Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen stehen unter der Kontrolle von TSH, welches über spezifische, in der Schilddrüse exprimierte, G-Protein gekoppelte TSH-Rezeptoren wirkt und ist kritisch vom Spurenelement Jod abhängig. Dies ist durch die 4 Moleküle des Spurenelements Jod erklärt, die pro Molekül L-Thyroxin (T4) gebunden sind, während Triiodthyronin (T3) als intrazellulär aktivstes Schilddrüsenhormon 3 Jodmoleküle enthält. Die schilddrüsen-spezifische Aufnahme von Iodid erfolgt über den Natrium-Iodid-Sympporter (NIS) an der basolateralen Membranseite der

Schilddrüsenfollikelzelle. Über einen weiteren Iodidtransporter, das Pendrin, an der apikalen Zellmembran erfolgt der Transport in das Follikellumen. Iodid wird hier durch das Enzym Thyreoperoxidase (TPO) mit Hilfe der Wasserstoffperoxid-generierenden Duooxygenasen oxidiert und anschließend an die Tyrosylreste des vorhandenen Thyreoglobulins (TG) gebunden. Hierbei entstehen Monoiod- und Diiodtyrosin, diese werden, katalysiert durch die TPO, über Etherbrücken miteinander verbunden und es entstehen sowohl Triiodthyronin (T3), als auch Tetraiodthyronin (T4). Über Endozytose gelangen die an Thyreoglobin gebundenen Schilddrüsenhormone in die Zelle zurück und werden dort durch Proteasen abgespalten und anschließend sezerniert (Moran et al. 2022). Das zirkulierende T4 wird dabei ausschließlich in der Schilddrüse gebildet. T3 wie T4 liegen in der Zirkulation überwiegend (>99,5%) in proteingebundener Form vor (Koulouri et al. 2013). Das Thyroxin bindende Globulin (TBG) bindet dabei mit hoher Affinität während Proteine wie Transthyretin und Albumin eine deutlich niedrigere Affinität aufweisen (Krude 2020). Der kleine Anteil an nicht proteingebundenem Schilddrüsenhormon ist für die klinisch-biochemische Diagnostik am wichtigsten, obwohl deren Bestimmung ein großes Fehlerpotential aufweist und insbesondere bei schweren Allgemeinerkrankungen wie beispielsweise einer Sepsis keine verlässlichen Aussagen mehr zulässt (Koulouri et al. 2013).

1.1.3 Transport und Wirkung an den Zielzellen

An den Zielzellen werden die Schilddrüsenhormone durch zellspezifische Transporter intrazellulär aufgenommen. Dabei wird durch diese Transporter eine ausreichende Verfügbarkeit der Schilddrüsenhormone in der Zelle generiert (Moran et al. 2022). Schilddrüsenhormonspezifische Transporter sind u.a. die Monocarboxylasetransporter 8 und 10 (MCT8 und MCT10), die Gruppe der organischen Anionentransporter (OATP), und die L-Typ-Aminosäure-Transporter (LAT1 und LAT2). Sie sind unterschiedlich in den Körpergeweben lokalisiert und binden mit unterschiedlicher Affinität. MCT-8 ist dabei der spezifischste Transporter für die Schilddrüsenhormone (Groeneweg et al. 2020). Intrazellulär wird Thyroxin durch eine ebenfalls zell-spezifische Familie von Enzymen, die Deiodinasen, zu Triiodthyronin umgewandelt, welches aus den Zielzellen wieder in

die Zirkulation zurückgeführt werden kann. Dies ist der Grund, warum nur ca. 20% des zirkulierenden T3 aus der Schilddrüse stammen (Hegedüs et al. 2022). Als Selenoproteinasen sind sie von der Versorgung des Körpers mit dem Spurenelement Selen abhängig. Die Deiodinase 1 (DIO1) kommt dabei vorwiegend in Leber und Niere vor und die Deiodinase 2 (DIO2), ist am Herzen, Gehirn, braunem Fettgewebe und Hypophyse exprimiert. Eine weitere Deiodinase (DIO3) wandelt Thyroxin in das inaktive reverse T3 oder Diiodthyronin (T2) um. T2 wiederum wurde lange Zeit als reines Spaltprodukt von T4 gesehen, ihm wird nun aber zunehmend eine aktive Rolle u.a. im Glukosemetabolismus zugeordnet (Pietzner et al. 2015). Durch die Deiodinasen wird die intrazelluläre und somit gewebsspezifische Konzentration an Schilddrüsenhormonen reguliert. T4 wie T3 binden in der Zielzelle an eine Familie kernständiger Schilddrüsenhormon-Rezeptoren (TR), die in zwei große Unterfamilien die TR α - und TR β -Familie gegliedert wird und über deren Aktivierung es zur Steuerung einer Vielzahl von Genen führt. Aufgrund seiner deutlich, bis zu 10-fach höheren Affinität ist T3 der dominante Regulator (Jabbar et al. 2017) wobei eine weitere wichtige Steuerungsebene eine Bildung von Dimeren der Mitglieder der Schilddrüsenhormonrezeptoren untereinander aber auch mit anderen kernständigen Rezeptoren wie den Retinsäure-Rezeptoren (RXR) ist.

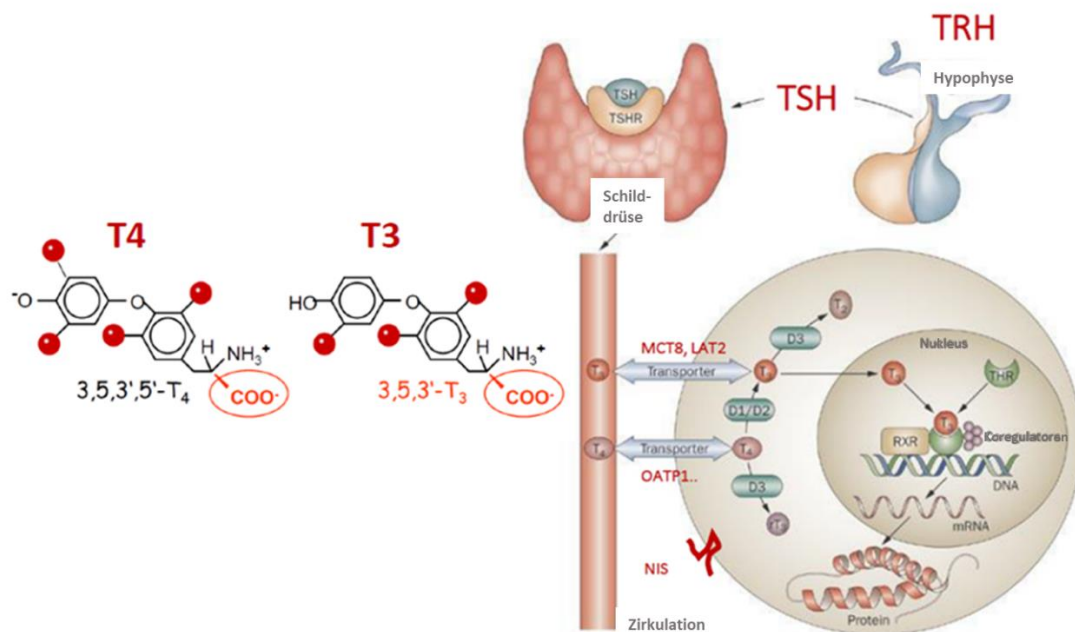


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Steuerung der Schilddrüsenfunktion (modifiziert nach Dayan and Panicker 2009)

An den Thyroid Response Elements (TRE), dies sind regulatorische DNS-Sequenzen in der Promotorregion des Zielgenes, wird nach Bindung der TR die Transkription induziert. Dabei wird zuvor der gebundene Corepressor-Komplex, welcher hemmend auf die Gentranskription wirkt, getrennt und Coaktivatoren, welche die Transkriptionsrate erhöhen, bereitgestellt (Moran and Chatterjee 2015) (siehe Abbildung 2).

1.1.4 Diagnostische Schwierigkeiten

Die Testverfahren zur Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone wie von TSH sind in ihrer Sensitivität und auch hinsichtlich ihrer Störanfälligkeit immer weiter verbessert worden. Da allerdings die Entscheidungsgrenzen dieser Referenzwerte umstritten sind, ist unklar, wann eine therapeutische Intervention ausgelöst werden sollte. Dies gilt besonders unter Bedingungen, unter denen die herkömmliche Diagnostik mit TSH und T4 unsicher ist. Ein klinisch besonders wichtiges Beispiel hierfür sind schwangerschaftsabhängige, östrogenbedingte Veränderungen. Eine ausgeglichene Schilddrüsenhormonstoffwechsellage ist für

eine normale fötale Entwicklung von großer Bedeutung, da ihre Abwesenheit sowohl in einer psychischen als auch physischen Retardierung resultiert. Dies kommt in multiplen, spezifischen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Einstellung der Schilddrüsenfunktion der Mutter in der Schwangerschaft zum Ausdruck (Lazarus et al. 2014; Alexander et al. 2017) und post partum auch durch das Neugeborenencreening. Allerdings zeigen sich gerade in der Schwangerschaft die Grenzen der Diagnostik mittels TSH und den freien Schilddrüsenhormonen, fT3 und fT4, da sich diese gerade in der kritischen Frühphase einer Schwangerschaft unter der Umstellung des endokrinen Milieus dynamisch ändern. Neben Östrogenen, welche zu einem erhöhten Vorkommen von TBG führen, ist dies auf die Wirkung des Schwangerschaftshormons hCG (humanes Choriongonadotropin) zurückzuführen, das, wie TSH, am spezifischen Rezeptor der Schilddrüsenzellen wirken und unabhängig von TSH die Schilddrüsenhormonsynthese stimulieren kann. Neben einem veränderten Bedarf an Schilddrüsenhormonen führt die o.g. TBG-Erhöhung und eine vermehrte Expression der Deiodinase 3 in der Plazenta mit damit verbundener Umwandlung und Inaktivierung von T3 zu Veränderungen der vorhandenen Schilddrüsenhormonspiegel (Koulouri et al. 2013; Chaker et al. 2022). Ein anderes Beispiel für die Grenzen der üblichen Routinediagnostik ist eine Substitutionstherapie mit Thyroxin bei Ausfall der Schilddrüse. Unter Substitution mit L-T4 oder in noch ausgeprägterem Maße mit L-T3 kommt es zu einer stark zeitabhängigen An- und Abflutung des jeweiligen zur Substitution verwendeten Therapeutikums, sodass die freien T3- und T4-Spiegel keine sichere Einordnung mehr zulassen (Colucci et al. 2013). Neben diesen exemplarisch dargestellten Einflüssen auf die freien Schilddrüsenhormonspiegel finden sich auch Beispiele, insbesondere bei hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen, bei denen TSH als Marker der Schilddrüsenfunktion versagt. Bei Vorliegen eines Hypophysentumors ist eine TSH-Produktion zwar oft weiterhin vorhanden, das gebildete TSH ist jedoch in seiner Bioaktivität stark eingeschränkt (Persani et al. 2018). Auch nach einer Operation der Hypophyse ist es in vielen Fällen nicht mehr möglich TSH als Parameter zu nutzen, sodass die Funktion nur nach den freien Schilddrüsenhormonen eingeschätzt werden kann. Eine besonders schwierig zu interpretierende Situation findet sich bei der seltenen

Schilddrüsenhormonresistenz, bei der eine Mutation des intrazellulär exprimierten Rezeptors für die Vermittlung der Schilddrüsenhormonwirkung vorliegt. Die Steuerung der Schilddrüsenfunktion über Hypothalamus und Hypophyse wird über den sog. beta-Rezeptor (TR β) vermittelt. Andere wichtige Schilddrüsenfunktionen wie die Regulation kardialer Funktionen werden dagegen vorwiegend über den alpha-Rezeptor (TR α) gesteuert. Eine Mutation von TR β mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber einer negativen Rückkopplung von zirkulierenden Schilddrüsenhormonen führt dabei zu einer inappropriaten Erhöhung von TSH. Alle TR β -abhängigen, durch Schilddrüsenhormone regulierten Körperfunktionen sind in diesem Fall in einem neuen Gleichgewicht euthyreot während Zellsysteme, die über TR α geregelt werden, den erhöhten Schilddrüsenhormonspiegeln ungeschützt ausgesetzt sind und wie in der Hyperthyreose reagieren. Daher lässt sich bei diesen Patienten über die vorwiegende Steuerung durch TR α regelhaft eine Tachykardie nachweisen. Noch schwieriger ist die biochemische Diagnostik der Schilddrüsenfunktion bei einer Mutation von TR α , die bislang keine sensitiven Marker zur Erfassung der TR α -Signalwege erbracht hat (Moran et al. 2022). TR α 1 ist dabei überwiegend am Herzen, im Gehirn, Darm, Skelettmuskulatur, Gonaden und Knochen exprimiert, während TR β 1 vorwiegend in der Schilddrüse, Leber und Niere lokalisiert ist. In Hypothalamus und Hypophyse wird durch TR β 2 der negative Feedback-Mechanismus der Schilddrüsenhormone ermöglicht. Zudem ist TR β 2 auch noch im Innenohr und der Retina lokalisiert. Abbildung 3 veranschaulicht den beschriebenen negativen Feedback-Mechanismus, sowie die Verteilung der unterschiedlichen Schilddrüsenrezeptoren im Körper und resultierender Störungen bei Defekten dieser am Beispiel der Schilddrüsenhormonresistenz durch den defekten Schilddrüsenhormonrezeptor alpha (α).

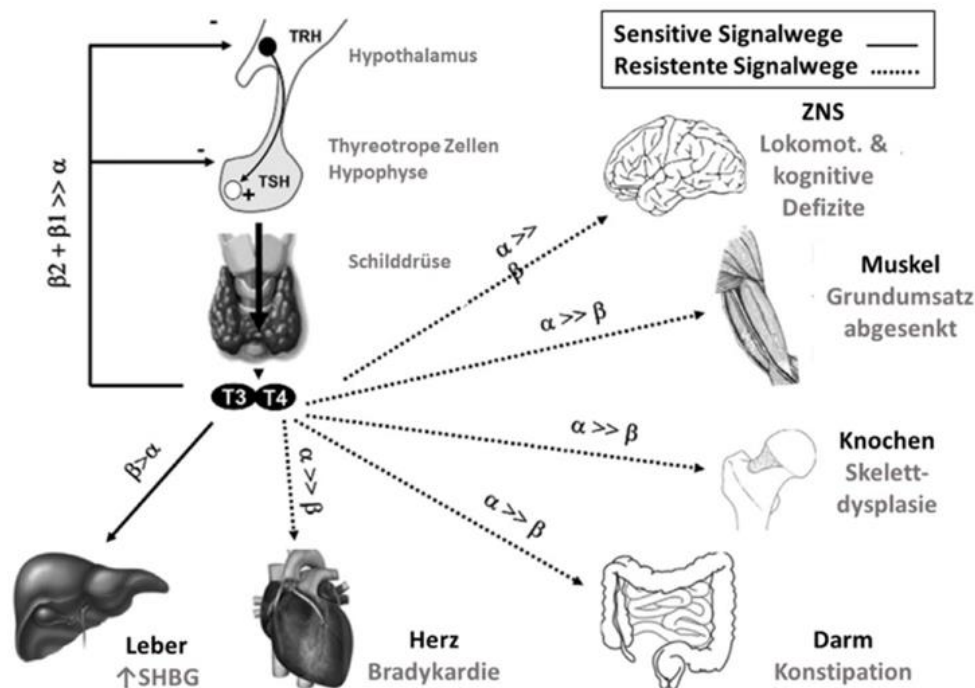


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Wirkung einer TR α Mutation auf Zielsysteme als Beispiel für die organspezifische Wirkung von Schilddrüsenhormonen (modifiziert nach Moran und Chatterjee 2015).

1.2 Schilddrüsenerkrankungen

Erkrankungen der Schilddrüse zählen zu den häufigsten beobachteten Endokrinopathien; nahezu 5% der Erwachsenen sind von einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse wie einem Morbus Basedow oder einer Hashimoto Thyreoiditis betroffen (Simmonds and Gough 2004). Diese sind oft mit Funktionsstörungen der Schilddrüse im Sinne einer Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse assoziiert. Die Hypothyreose ist demnach im klinischen Alltag ein häufiges Krankheitsbild mit einer Prävalenz von ca. 3 % und jährlicher Inzidenz von 226/100.000 Einwohner in Europa (Garmendia Madariaga et al. 2014). Entsprechend zählen Thyroxin und thyreostatische Substanzen zu den am häufigsten verordneten Medikamenten in Deutschland. Nach den zuletzt verfügbaren Erhebungen zum Ordnungsverhalten von Medikamenten nimmt L-

Thyroxin gegenwärtig Rang 5 aller Medikamente ein (WIdO - Wissenschaftliches Institut der AOK (PharMaAnalyst) 2022). Die daraus entstehenden jährlichen volkswirtschaftlichen Kosten von Schilddrüsenerkrankungen allgemein bezifferten sich im Jahr 2020 in Deutschland auf ca. 1,85 Milliarden Euro (Krankheitskosten nach Alter, Geschlecht ICD-10 ab 2015). Overt Störungen der Schilddrüsenfunktion mit einer deutlichen Auslenkung der Serumspiegel von FT4/FT3 über oder unter dem Referenzbereich sind häufig, aber nicht immer mit klinischen Symptomen assoziiert. So konnte durch unsere Arbeitsgruppe in einer früheren Untersuchung an gesunden Freiwilligen gezeigt werden, dass keiner der Probanden eine deutliche biochemische Hyperthyreose, welche experimentell ausgelöst wurde, subjektiv bemerkt hatte (Pietzner et al. 2017). Der Übergang von Euthyreose zu einer solchen klinisch overtten Hyper- oder Hypothyreose ist unklar, wird aber generell als Kontinuum begriffen, wobei die Symptomatik zunimmt, je weiter sich die biochemischen Parameter vom Referenzbereich entfernen (Canaris et al. 1997; Chaker et al. 2022).

Die Ursachen zur Entstehung einer Hypothyreose sind vielfältig. Die weltweit häufigste Ursache ist der Jodmangel, in den Gebieten mit ausreichender Jodversorgung ist es die autoimmune Genese (Taylor et al. 2018). Beide gehören zusammen mit iatrogenen Ursachen wie Radioiodtherapie, Schilddrüsenchirurgie, Bestrahlung der Halsregion und Medikamente (u.a. Amiodaron, Lithium, Kontrastmittel, Thyreostatika), Erkrankungen, welche die Schilddrüse infiltrieren und die kongenitale Hypothyreose zur Gruppe der primären Hypothyreose. Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass die Schilddrüse und deren Hormonsynthese direkt in der Schilddrüse selbst beeinflusst ist. Die sekundäre und tertiäre Form hingegen werden auch übergeordnet als zentrale Hypothyreose bezeichnet. Wobei der sekundären Form Störungen der Hypophyse zugrunde liegen und die häufigste Genese das Hypophysenadenom ist. Daneben können aber auch Bestrahlungen, infiltrative Erkrankungen, Verletzungen und medikamentöse Therapien die Hypophyse beeinflussen und damit eine verminderte TSH-Synthese und folglich fehlende Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone verursachen (Chaker et al. 2022). Die Hypothalamusinsuffizienz, mit mangelnder/fehlender Freisetzung von TRH stellt die noch seltenere, tertiäre

Verlaufsform dar. Neben diesen o.g. Formen gibt es noch transiente Verläufe, wie die post partum Thyreoditis und seltene, periphere Störungen, wie einen gesteigerten Metabolismus. Letzterer kann durch eine vermehrte Expression der Deiodinase 3 bei gastrointestinalen Tumoren entstehen. Eine weitere periphere Ursache ist eine Störung des Hormontransportes in die Zellen, z.B. durch genetische Defekte der Transporter (Taylor et al. 2018; Möhlig 2020). Die mildeste Form einer Schilddrüsenunterfunktion, eine sogenannte subklinische Hypothyreose, ist laborchemisch über den Nachweis erhöhter Serum TSH-Spiegel bei gleichzeitig noch normalen, im Referenzbereich liegender Serumkonzentrationen von fT3/fT4 definiert (Monzani et al. 2001). Die diagnostische Unsicherheit, die sich aus diesen lediglich biochemischen Diagnosekriterien ergibt, hat dazu geführt, dass in Leitlinien ein unabhängiger zweiter Nachweis gefordert wird, bevor eine subklinische Hypothyreose diagnostiziert und ggf. therapiert wird. Ob diese milden Auslenkungen der Schilddrüsenfunktion allerdings zu klinischen Risiken oder Problemen führen, wird kontrovers diskutiert. Mehr als 4000 Publikationen sind seit einer ersten Veröffentlichung 1962 zu diesem Thema publiziert worden, ohne dass die Frage der ersten Publikation zum Thema „Subclinical hypothyroidism – to treat or not to treat?“ bis heute beantwortet werden konnte. Alle Leitlinien ziehen für die Frage einer Behandlung individuell auch die Symptome der Patienten heran, wobei diese einer sehr milden Hypothyreose entsprechen und erwartet nicht spezifisch sind. Bei der Diagnose der subklinischen Hypothyreose handelt es sich meist um einen Zufallsbefund im Rahmen einer Abklärung möglicher Symptome, die differentialdiagnostisch einer Hypothyreose entsprechen könnten. Hierzu zählen uncharakteristische Symptome wie Müdigkeit, Leistungsinsuffizienz, verschlechterte Gedächtnisleistung, Muskelschwäche, Kältegefühl, aber auch trockenere Haut und Ödembildung (Canaris et al. 2000). Die alleinige Diagnose einer Hypothyreose anhand von klinischen Symptomen ist somit nicht möglich. In einer dänischen Studie konnte gezeigt werden, dass mit der Hypothyreose assoziierte Symptome auch bei 70% der gesunden Kontrollgruppe vorhanden waren und 15% der Hypothyreose-Patienten asymptomatisch blieben (Carlé et al. 2014). Ältere Patienten beschreiben oft weniger Symptome oder die vorhandenen werden dem generellen Altersprozess oder anderen Erkrankungen zugeordnet

(Leng and Razvi 2019). Eine optimale Hormoneinstellung der Patienten zeigt sich oftmals als schwierig. Im Jahr 2017 führte die American Thyroid Association auf ihrer Webseite eine Online-Befragung durch, bei der 15% der Hypothyreose-Patienten eine weiterhin beeinträchtigte Lebensqualität unter bestehender Levothyroxin-Therapie angegeben hatten (Peterson et al. 2018). Auch unter einer optimalen laborchemischen Einstellung berichten die Patienten weiterhin von individuellen Symptomen, was die Frage aufwirft, ob die alleinige Bestimmung des TSH und der peripheren Schilddrüsenhormone zur Therapieevaluation ausreichend ist. Große multizentrische Studien legen zudem eine Assoziation einer subklinischen Hypothyreose mit kardiovaskulären Problemen, einer Koronarerkrankung und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität nahe (Rodondi et al. 2010; Moon et al. 2018; van Vliet et al. 2021). Schilddrüsenhormone wirken an den Herzmuskelzellen über den TR α -Rezeptor positiv chronotrop und führen über eine Erhöhung der β 1-adrenergen Rezeptoren zu einer erhöhten Inotropie (Klein and Ojamaa 2001). Gleichzeitig wirken sie an der Gefäßmuskulatur relaxierend und führen zu einem verringerten Gefäßwiderstand. In der Hypothyreose kommt es daher zu einer verringerten Kontraktilität des Herzens und Bradykardie. Insbesondere die diastolische Funktion des Herzens ist eingeschränkt (Biondi et al. 1999; Monzani et al. 2001). Der parallel um mehr als 50% angestiegene Gefäßwiderstand (Klein and Ojamaa 2001) führt zu einer kompensatorisch erhöhten Pumparbeit des Herzens, insbesondere der diastolische Blutdruck erhöht sich und führt zu einer weiteren Schwächung des Herzens als Langzeitfolge. Die Elastizität der Gefäße nimmt unter diesen Bedingungen ab und es konnte gezeigt werden, dass es zu einer Zunahme der Intimadicke kommt, einer frühen Form von arteriosklerotischen Veränderungen (Monzani et al. 2004). Als weitere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse kommt es in der Hypothyreose zu pathologischen Veränderungen der Serumlipide und zu einem erhöhten Diabetesrisiko (Canaris et al. 2000; Duntas et al. 2011). Die Kausalität einer Verknüpfung ist unklar und bleibt allerdings trotz der großen Fallzahlen offen. Unklar ist auch, ob die oben diskutierten Symptome, die eine Diagnostik ausgelöst haben, kausal mit einer so milden Störung der Schilddrüsenfunktion verknüpft sind. Experimentelle Modelle könnten helfen eine solche kausale Verbindung zu untermauern. In einer Untersuchung der

Arbeitsgruppe um Mary Samuels konnte bei Patienten mit einem kompletten Ausfall der Schilddrüsenfunktion gezeigt werden, dass durch eine Reduktion der L-Thyroxin-Dosis um 30% eine subklinische Hypothyreose ausgelöst werden kann. Umfängliche psychologische Untersuchungen zeigten keine signifikanten Effekte mit Ausnahme einer verstärkten Müdigkeit. In der Untersuchung von Samuels et al. wurden lediglich Schilddrüsenhormonparameter gemessen (Samuels et al. 2007). Andere mögliche biochemische Zielparameter der Schilddrüsenfunktion wie Cystatin C oder SHBG wurden nicht erfasst. Mehrere Arbeitsgruppen konnten bereits einen Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenfunktion und dem hepatisch gebildetem SHBG nachweisen. Insbesondere bei stark supprimiertem TSH kam es zu einem signifikanten Anstieg des SHBG. (Brenta et al. 1999; Hampl et al. 2003; Ito et al. 2017). Darüber hinaus wird SHBG bis heute zur Unterscheidung zwischen einer Schilddrüsenhormonresistenz und einem TSH-produzierendem Hypophysenadenom (TSHom) bestimmt, wobei beim TSHom die SHBG-Konzentration erhöht ist. Allerdings ist die Verwendung dieses Markers bei einigen Patientengruppen u.a. bei solchen mit Lebererkrankungen, Übergewicht, Insulinresistenz oder Östrogentherapie ungeeignet. Auch bei der o.g. Unterscheidung zwischen Schilddrüsenhormonresistenz und TSHom muss berücksichtigt werden, dass bei ca. 18% der Adenompatienten parallel auch Wachstumshormon vermehrt ausgeschüttet wird, welches SHBG modulieren und die diagnostische Aussagekraft von SHBG ebenfalls beeinflussen kann (Koulouri et al. 2013). Neben dem SHBG wurde auch Cystatin C als Marker der Schilddrüsenfunktion diskutiert. Fricker et al. konnten in der overten Hypothyreose und später Wiesli et al. in der subklinischen Hypothyreose zeigen, dass sich der Cystatin C-Spiegel in Abhängigkeit des TSH-Spiegels signifikant ändert (Fricker et al. 2003; Wiesli et al. 2003). Im Vergleich zum ebenfalls als Marker der Schilddrüsenfunktion diskutiertem Kreatinin, welches sich in seiner Serumkonzentration invers zur bestehenden TSH-Konzentration verhält, ist Cystatin C dabei nicht durch Einflüsse wie z.B. Entzündungen, Alter oder Körperkonstitution beeinflusst (Xin et al. 2021). Weitere hypothesenfreie Ansätze, um nach neuen Zielparametern zu suchen, wie Genom-, Metabolit- und Protein-weite Techniken (sog. Omics-Technologien) konnten von Samuels et al. nicht genutzt werden, da

diese zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar waren. Im Rahmen des hier durchgeführten DFG-geförderten Projekts sollte nach solchen neuen, potentiell geeigneten Biomarkern mit Hilfe von Omics-Technologien gefahndet werden, um die oben diskutierte diagnostische Lücke bei einer Anzahl von besonderen diagnostischen Herausforderungen wie in der Diagnostik einer Schilddrüsenstörung in der Frühschwangerschaft oder bei Patienten mit einer TR α -Mutation zu schließen. Flankierend sollten systematisch mit der Schilddrüse assoziierte Symptome, die psychische Befindlichkeit und physiologische Veränderungen wie Gewicht, Appetit und Nahrungsaufnahme sowie kardiovaskuläre Parameter unter hoch-kontrollierten, experimentellen Bedingungen erfasst werden, um frühe Veränderungen auf eine Modulation der Schilddrüsenfunktion bei Gesunden zu erfassen.

1.3 Ziele der Studie:

Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, das oben beschriebene Modell zur Auslösung einer subklinischen Hypothyreose zu optimieren, indem die Absenkung der L-Thyroxin-Dosis insgesamt 8 Wochen durchgeführt wird und die Effekte subjektiv wie objektiv mit einem verbesserten Instrumentarium gemessen werden. Zudem wurde es durch eine Untersuchung der Normalisierungsphase nach subklinischer Hypothyreose ergänzt. Hierzu sind die Freiwilligen nach Beendigung der 30-prozentigen Reduktion der Substitutionsdosis und Anhebung auf die vorbestehende volle Substitutionsdosis von L-Thyroxin über weitere 8 Wochen beobachtet worden. In dieser Phase wurde von uns eine Normalisierung möglicher Effekte erwartet. Subjektive Veränderungen wie mit der Hypothyreose assoziierte Symptome, Schlafverhalten, Befindlichkeit, Depressivität oder Appetitverhalten wurden mittels spezifischer Fragebögen erfasst. Objektive Änderungen wie Veränderungen des Gewichts, des Blutdruckverhaltens, kognitiver Leistungen (mit Hilfe moderner neurophysiologischer Methoden im Rahmen einer parallel durchgeführten Promotionsarbeit) werden mit Analysen möglicher Veränderungen konventioneller Biomarker der Schilddrüsenfunktion wie SHBG und Cystatin-C untersucht. Diese werden von einer Bestimmung von kardiovaskulären Risikomarkern (Glukosespiegel und Lipide) begleitet.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende, klinisch experimentelle, Studie entstand als Kooperationsarbeit zwischen der Medizinischen Klinik I und der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck und wurde im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms 1629 „ThyroidTransAct“ gefördert. Das Ziel der geförderten Studie war es, den Einfluss einer experimentellen 30-prozentigen Reduktion der täglichen Thyroxin-Dosis bei vollsubstituierten Patienten mit Ausfall der Schilddrüsenfunktion hinsichtlich möglicher kardiovaskulärer und metabolischer Effekte, aber auch in Beziehung zu Veränderungen der Befindlichkeit und hinsichtlich direkter kognitiv/neurologischer Effekte zu prüfen. Letztere Aspekte wurden im Rahmen einer weiteren Promotionsarbeit untersucht (erste Publikationen zu diesem Teil liegen vor: Göbel A, Heldmann M, Göttlich M, Goerges R, Nieberding R, Sartorius A, Brabant G, Münte TF, [„Partial withdrawal of levothyroxine treated disease leads to brain activations and effects on performance in a working memory task: A pilot study“](#) J Neuroendocrinol. 2019 Apr;31(4): e12707; Göbel A, Göttlich M, Heldmann M, Goerges R, Nieberding R, Rogge B, Sartorius A, Brabant G, Münte TF, [„Experimentally induced subclinical hypothyroidism causes decreased functional connectivity of the cuneus: A resting state fMRI study“](#) Psychoneuroendocrinology. 2019 Apr; 102:158-163).

An der hier dargestellten Auswertung metabolischer Parameter war das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Greifswald unter Leitung von Prof. Dr. U. Völker als Kooperationspartner des DFG-Projekts maßgeblich beteiligt.

2.2 Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 10 Freiwillige in die Studie eingeschlossen (9 weibliche und 1 männlicher Proband mit einer Altersspanne von 23 – 54 Jahren, mittleres Alter 37,6 Jahre). Der BMI variierte von 19,6 kg/m² bis 34,1 kg/m², der mittlere BMI lag bei 24,5 ±4,5 kg/m².

Die Studienteilnehmer wurden aus der Schilddrüsensprechstunde der endokrinologischen Ambulanz des UKSH Lübeck akquiriert. Bei allen bestand eine manifeste Hypothyreose im Rahmen einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung, welche vollständig durch Levothyroxin-Gabe substituiert wurde.

Ausschlusskriterien waren akute oder chronische Erkrankungen, Alkohol- o. Drogenabusus, psychische Erkrankungen, sowie der laborchemische Nachweis einer nicht stabilen Euthyreose oder einer Dosisänderung von Thyroxin während der letzten zwölf Wochen vor Studienbeginn. Zwei Teilnehmer betrieben einen Nikotinabusus.

Vor der Teilnahme an der Studie erhielten die Probanden eine schriftliche und mündliche Aufklärung über den Ablauf der Studie, sowie über mögliche Risiken und unterschrieben eine Einwilligungserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie. Eine Probandin musste im Verlauf der Studie ausgeschlossen werden, da sie trotz Aufklärung die Levothyroxin-Einnahme vollständig eingestellt hatte. Für die Teilnahme an der Studie erhielten die Freiwilligen eine Aufwandsentschädigung von 250 €.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt – Aktenzeichen: 11-121. Sie wurde zudem dem Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS) unter dem Sammeltitle „**Konsequenzen einer milden, kurzzeitigen Hypo- und Hyperthyreose auf Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns**“ gemeldet und ist im DRKS unter der ID [DRKS00011275](https://www.drks.de/DRKS00011275) registriert.

2.3 Studienablauf

Alle Studienteilnehmer waren vollständig substituionspflichtig, d.h. ihr Thyroxin-Bedarf lag bei ca. 1,6 µg/kg Körpergewicht. Er war über die letzten mindestens drei Monate nicht verändert worden. Maximal vier Wochen vor Studienbeginn wurden die Probanden zu einer Voruntersuchung eingeladen und sowohl einer allgemeinen körperlichen, internistischen Untersuchung, als auch einer laborchemischen Kontrolle, zur Bestimmung der aktuellen schilddrüsenspezifischen Parameter und Kontrolle des Blutbildes unterzogen.

Zusammen mit einer sonographischen Kontrolle der Schilddrüse diente diese Untersuchung der Prüfung der Studientauglichkeit der Probanden.

Studienteilnehmer, die nach erfolgreichem Abschluss dieser Voruntersuchungen in die Studie eingeschlossen wurden, durchliefen das in Abbildung 4 schematisch dargestellte Studienprotokoll, welches sich über einen Zeitraum von insgesamt 16 Wochen erstreckte. In 4-wöchentlichem Abstand wurden die Teilnehmer untersucht. Bis zum Studienbeginn (Woche 0) wurden die Probanden aufgefordert ihre bisherige Levothyroxin-Dosis nicht zu verändern, um sie dann für einen Zeitraum von 8 Wochen um 30% zu reduzieren. Danach wurde die vollständige Substitutionsdosis, die der Ausgangsdosis von L-Thyroxin vor Studienbeginn entsprach, gegeben und die Freiwilligen weitere 8 Wochen nachverfolgt.

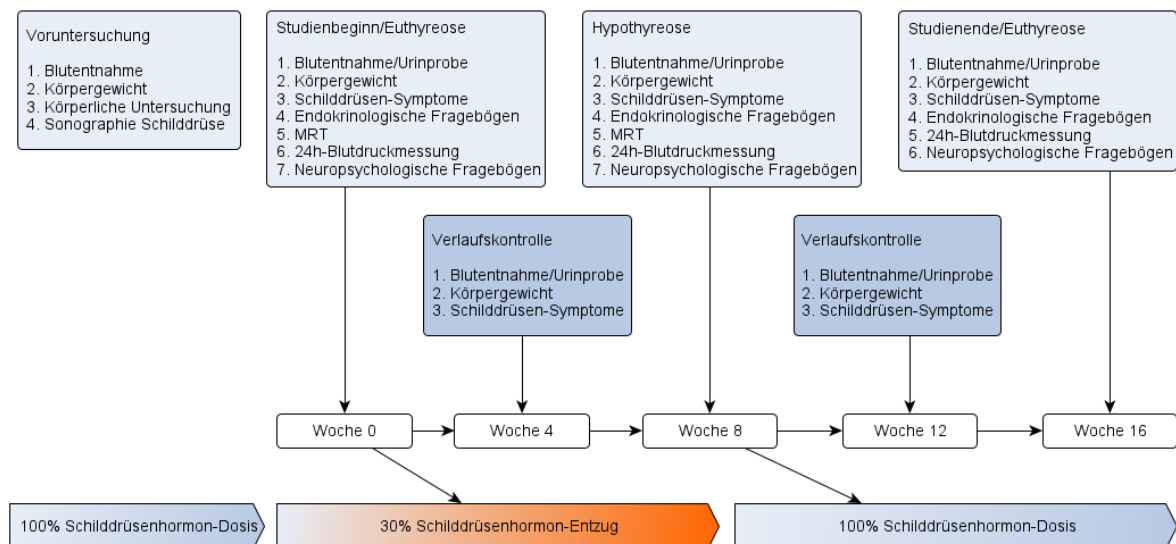


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studienablaufes. MRT=Magnet-Resonanz-Tomographie.

Die zentralen Versuchstage waren zu Studienbeginn (Woche 0), in der Phase der Hypothyreose (Woche 8) und zum Studienende (Woche 16), zu denen alle unten aufgeführten Parameter gemessen wurden, während die Termine nach 4 und 12 Wochen vor allem aus Sicherheitsgründen und zur Prüfung der Schilddrüsenstoffwechsellage dienten.

Alle Blutabnahmen erfolgten im Zeitraum 7:00 Uhr – 9:00 Uhr. Es erfolgte zunächst die Nüchtern-Blutentnahme und Abgabe einer Urinprobe. Anschließend

wurde das Körpergewicht ermittelt und eine schilddrüsenspezifische Anamnese per Fragebogen durch den Untersucher durchgeführt.

Im Anschluss an die o.g. Untersuchungen erfolgte die eigenständige Beantwortung von Fragebögen zum Ernährungs- und Schlafverhalten, zum Wohlbefinden, die visuelle Analogskala (VAS), sowie zur Erfassung der subjektiven Gefühlssituation das BDI-II-Beck Depressions-Inventar. Hieran schloss sich eine Testung zu den aktuellen Ernährungsgewohnheiten mit Hilfe des Wanting-/Liking-Testes am Laptop an. Im Anschluss erfolgte die MRT-Untersuchung mit der Durchführung neuropsychologischer Tests (Woche 0 und Woche 8). Hiernach mussten die Probanden eine neuropsychologische Testbatterie am Laptop absolvieren, sowie neuropsychologische Fragebögen ausfüllen. Sowohl die Ergebnisse der MRT-Untersuchung als auch die Auswertung der neuropsychologischen Tests und Fragebögen sind Gegenstand der komplementären Promotionsarbeit und werden hier nicht diskutiert. Zum Ende des Versuchstages bekamen die Probanden ein 24-Stunden-Langzeit-Blutdruckmessgerät angelegt und wurden am nächsten Tag erneut zur Abgabe des Gerätes vorstellig.

2.3.1 Laborparameter

Alle Blutentnahmen erfolgten im nüchternen Zustand der Probanden und vor der morgendlichen Levothyroxin-Einnahme des Freiwilligen. Nach Stauung des Oberarms mit einem Stauschlauch und Desinfektion der Punktionsstelle mit Desinfektionsspray (Cutasept F) wurde mit einem Butterfly (BD Vacutainer Safety-lok) Blut in folgender Reihenfolge abgenommen:

1. Drei 7,5 ml-Serummonovetten (Sarstedt) zur Bestimmung von fT3, fT4, TSH, HDL/LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, ASAT, ALAT, γ -GT, C3-Komplement, C4-Komplement, SHBG, Cystatin C, Glukose
2. Eine 9 ml EDTA-Monovette zur Bestimmung des Proteoms und Differentialblutbildes

Die abgenommenen Serum-Monovetten wurden in einen Reagenzständer überführt und nach 30 min Gerinnungszeit bei Raumtemperatur, bei einer Temperatur von 4°C für 10 Minuten bei 4000U/min zentrifugiert (Sigma 4-16K,

Sigma Laborzentrifugen GmbH, Osterode am Harz, Deutschland). Anschließend wurde sie in Eppendorfggefäße aliquotiert und bei -20°C, nach 48 Stunden bei -80°C eingefroren. Die 9 ml EDTA-Monovette wurde sofort bei einer Temperatur von 4°C für 10 Minuten mit 3500 U/min zentrifugiert (Sigma 4-16K, Sigma Laborzentrifugen GmbH, Osterode am Harz, Deutschland). Anschließend wurden von dem Überstand 2 x 100 µl und 2 x 250 µl, sowie der Rest in Eppendorfggefäße aliquotiert und bei -20°C, nach 48 Stunden bei -80°C eingefroren. Zum Schluss wurde der Urin aus dem Urinbecher in 1,1 ml Eppendorfggefäße überführt und bei -20°C und nach 48 Stunden bei -80°C tiefgefroren.

Die weitere Diagnostik der Laborproben erfolgte am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Greifswald. Hier wurde aus den Serumröhrchen mittels Immunoassay (Dimension VISTA, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) mit einer funktionellen Sensitivität von 0.005 mU/l für TSH, 0.77 pmol/l für fT3 und 1.3 pmol/l für fT4 gemessen. LDL- und HDL-Cholesterin, Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, Aspartat-Amino-Transferase (ASAT), Alanin-Amino-Transferase (ALAT), Gamma-Glutaminyl-Transferase (γ -GT), Kreatinin, C3 und C4-Komplement, sowie Glucose wurden mit Standardmethoden (Dimension VISTA, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) bestimmt. Das Sexualhormon-bindende-Globulin (SHBG) wurde per chemilumineszentem Enzym Immunoassay auf einem Immulite 2000XPi Analyzer (SHBG Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) analysiert. Das Cystatin C wurde mittels Nephelometric Assay (Dimension VISTA, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) mit einer funktionellen Sensitivität von 0.05 mg/l bestimmt.

2.3.2 Symptomliste und Befindlichkeitsfragebögen

Nach der Blutentnahme erfolgte die Abfrage der schilddrüsenspezifischen Symptome durch den Untersucher. Es mussten 24 Fragen mit einer Skalierung von 1 - 10, wobei 1 für die geringste und 10 für die höchste Ausprägung stand, beantwortet werden.

Im Anschluss füllten die Probanden insgesamt fünf Fragebögen eigenständig aus.

Zur Erfassung der Ernährungsgewohnheiten mussten insgesamt 33 Fragen beantwortet werden. Die Probanden konnten anhand der Skalierung der Fragen zwischen 1 – 5 auswählen. 1= niemals, 2= selten, 3= manchmal, 4= oft, 5= sehr oft.

Des Weiteren wurden die Probanden mit einer Visuellen Analogskala (VAS) zu Symptomen sowie zum Appetit befragt. Die VAS stellt dabei eine kontinuierliche, 10 cm lange Linie dar. Am linken Pol und Beginn der Linie stand zur Beantwortung der Symptome die Ausprägung „überhaupt nicht“, rechts am Linienende die Ausprägung „extrem“. Bei den Fragen zum Appetit analog die Ausprägungen „überhaupt nicht stark“ bis „sehr stark“. Zur Beantwortung der Frage sollte ein Kreuz auf der Linie markiert werden, um z.B. die Frage des „hungrig seins“ zu beantworten. Die Positionierung des Kreuzes wurde anschließend mit einem Lineal von links nach rechts ausgemessen.

Als nächstes wurde der Fragebogen zum Schlaf und Wohlbefinden ausgefüllt. Insgesamt mussten die Probanden hier 37 Fragen beantworten. Hiervon entfielen zwölf Fragen auf die Beurteilung zur Schlafqualität, Einschlaf-/Durchschlafverhalten und Schlafdauer. Die Skalierung erfolgte anhand der Antworten: „immer“, „meistens“, „ziemlich oft“, „manchmal“, „selten“, „nie“, „weiß nicht“. Drei weitere Fragen zur Beurteilung der Beeinträchtigung des Schlafes, des körperlichen Befindens und des Wohlbefindens wurden mit einer Skalierung von 0 = „keine Beeinträchtigung“ bis 10 = „komplette Beeinträchtigung“ beantwortet. Neun Fragen zum Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen beinhalteten die Skalierung von „überhaupt nicht“, „an einzelnen Tagen“, „an mehr als der Hälfte der Tage“ bis zu „beinahe jeden Tag“. Im Anschluss folgten fünf Fragen mit Ja/Nein-Antwortmöglichkeit, danach eine Frage mit der Skalierung „sehr stark“, „relativ stark“, „etwas“, bis „überhaupt nicht“. Die letzten sieben Fragen zum Wohlbefinden konnten mit den Antwortmöglichkeiten von „überhaupt nicht“, „an einzelnen Tagen“ bis zu „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet werden.

Zur Beurteilung der psychischen Verfassung der Probanden musste das BDI-II Beck-Depressions-Inventar mit 21 Fragen beantwortet werden.

2.3.3 Langzeit-Blutdruckmessung

Die Messung der kardialen Messwerte erfolgte zu Studienbeginn (Woche 0), in der Hypothyreose (Woche 8) und am Studienende (Woche 16). Am Ende des Versuchstages wurde den Probanden für 24 Stunden ein Langzeit-Blutdruckmessgerät angelegt (Mobil-O-Graph New Generation 24h ABP-CONTROL; I.E.M. Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft mbH, Aachen, Deutschland). Die Probanden wurden zudem instruiert ihrem normalen Alltag nachzugehen und bei Durchführung der Blutdruckmessung den Arm still zu halten, um Messfehler/-probleme zu vermeiden. Im Tagesintervall zwischen 06:00 Uhr – 22:00Uhr erfolgten die Messungen viertelstündlich. Im Nachtintervall zwischen 22:00Uhr – 06:00Uhr erfolgten halbstündliche Messungen. Bestimmt wurden hierbei der systolische und diastolische Blutdruck sowie der mittlere arterielle Druck (MAD) und die Herzfrequenz.

Die Daten wurden mit dem Programm „Hypertension Management Software Client Server ab Version 4.0 (HMS CS; I.E.M. Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft mbH, Aachen, Deutschland) erhoben.

2.3.4 Liking-/Wanting-Test

Zur Verifizierung des Appetitverhaltens mussten in Woche 0/8/16 42 Abbildungen am Laptop mit dargestellter Nahrung (s. Anhang) hinsichtlich des generellen Mögens dieser Speisen (Liking-Test) und dem aktuellen Verlangen danach (Wanting-Test) getrennt voneinander bewertet werden.

Im Liking-Test konnte der Proband auf einer Skala von 1 = nicht appetitlich bis 5 = sehr appetitlich wählen. Beim Wanting-Test war eine Skalierung von 1 = nicht gerne bis 5 = sehr gerne vorgegeben.

2.3.5 Gewicht

Das Körpergewicht wurde im Anschluss an die laborchemische Kontrolle ermittelt (seca, Hamburg, Deutschland). Die Probanden wurden darum gebeten, zu den Versuchstagen möglichst die gleiche Kleidung zu tragen, um Messungenauigkeiten klein zu halten. Der BMI wurde zu Studienbeginn nach Formel 1 errechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Formel 1: Formel zur Berechnung des Body-Mass-Index (BMI)

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms GraphPad Prism 9.0.2 (GraphPad Software, 2365 Northside Dr. Suite 560 San Diego, CA 92108, USA). Verglichen wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik die Differenzen zwischen dem Zeitpunkt der Euthyreose (Woche 0 und 16) zur induzierten Hypothyreose (Woche 8). Bei allen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die Erstellung der Grafiken erfolgte mit GraphPad Prism 9.0.2 und Windows Excel. Zur Erstellung der Statistik wurde eine biometrische Beratung am Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck in Anspruch genommen.

2.4.1 Laborparameter

Verglichen wurden die Mediane der Differenzen der einzelnen Versuchstage im Vergleich zu den Ausgangswerten. Die Ergebnisse wurden sowohl als Boxplots, mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte sowie zur besseren Visualisierung der Änderungen als individuelle Verlaufsskalen in Liniendiagrammen dargestellt. Die Prüfung der Signifikanz erfolgte mit dem Friedman-Test. Zwei Probanden mussten aufgrund fehlender Laboreingänge von den Berechnungen ausgeschlossen werden.

2.4.2 Symptomliste und Befindlichkeitsfragebögen

Bei der Auswertung des BDI-II-Beck-Depressions-Inventars wurde die initiale Euthyreose (Woche 0) mit der induzierten Hypothyreose verglichen (Woche 8). Die Signifikanzberechnung erfolgte mit dem Wilcoxon-Rangsummentest. Bei der Auswertung der weiteren Fragebögen wurden die Differenzen der einzelnen Versuchstage miteinander verglichen. Die Signifikanzberechnung erfolgte mittels Friedman-Test. Dargestellt wurden alle Ergebnisse in Boxplots mit Angabe des Medians der Differenzen sowie der zugehörigen Quartilen und Endpunkte.

2.4.3 Langzeit-Blutdruckmessung

Zur Auswertung der kardialen Messergebnisse wurde das nächtliche Intervall von 0:00 Uhr – 06:00 Uhr gewählt, da hier die willkürliche Aktivität der Probanden als gering einzustufen ist und somit die Probanden untereinander am besten vergleichbar sind. In diesem Zeitintervall haben wir ein Minimum von sechs gültigen Messwerten festgelegt, um die Mittelwerte von Eu- und Hypothyreose zu vergleichen. Die Berechnung der Signifikanz erfolgte durch den Friedman-Test. Dargestellt sind die Ergebnisse in Boxplots mit Angabe des Medians, der zugehörigen Quartilen und Endpunkte und auch als individuelle Verlaufsskalen in Liniendiagrammen.

2.4.4 Liking-/Wanting-Test

Hier wurden die Zeitpunkte der Euthyreose (Woche 0 und 16) mit der Hypothyreose (Woche 8) verglichen. Aus den drei Kategorien der Nahrungszusammensetzung (hochkalorisch süß, hochkalorisch nicht süß und niedrigkalorisch) wurden je Probanden die Mittelwerte gebildet und die entsprechenden Differenzen ausgewertet. Die Mediane der Differenzen sind in Boxplots dargestellt, mit zugehörigen Quartilen und Endpunkten. Die Berechnung der Signifikanz erfolgte auch hier mit dem Friedman-Test.

2.4.5 Gewicht

Bei der Auswertung des Gewichtes wurden die einzelnen Versuchstage untereinander verglichen. Anschließend wurden die Mittelwerte gebildet und die Mediane der Differenzen miteinander verglichen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Boxplots sowie als individuelle Verlaufskurven und Tabellen mit Angaben der deskriptiven Statistik. Die Signifikanztestung erfolgte erneut mittels Friedman-Test.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden endgültig 10 Probanden in die Studie eingeschlossen, wobei einer männlich und neun weiblich waren. Die Alters-, Gewichts- und BMI-Verteilung der Freiwilligen sind in Tabelle 1 dargestellt. Zwei der Probanden betrieben einen Nikotinabusus.

Tabelle 1: Alters-, Gewichts- und BMI-Verteilung der Studienteilnehmer

n = 10	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Alter	37,6 Jahre \pm 11,3 Jahre	23	54
Gewicht	69,6kg \pm 14,6 kg	53,3	92,7
BMI	24,5 kg/m ² \pm 4,5 kg/m ²	19,6	34,1

3.1 Laborparameter

In den folgenden Grafiken werden die Ergebnisse sowohl als Liniendiagramm mit den individuellen Verlaufskurven der Studienteilnehmer und Darstellung des Referenzbereiches (grau-gestrichelte Linie) dargestellt und auch als Boxplot mit Angabe des Medians sowie zugehöriger Quartilen und Endpunkte.

3.1.1 Schilddrüsenhormonparameter

Um das Ziel der Untersuchung, die Effekte einer experimentell kontrollierten subklinischen Hypothyreose zu erreichen, wurde zunächst gemäß den Kriterien der europäischen Leitlinie der European Thyroid Association (S. H. S. Pearce et al. 2013) das Vorliegen einer Euthyreose zu zwei Zeitpunkten, nach der Voruntersuchung und zum Zeitpunkt vor Absenkung der L-Thyroxin-Dosis (Woche 0), geprüft. Bei 10 Probanden zeigten die Schilddrüsenhormonwerte gemäß den Referenzwerten des Instituts für klinische Chemie und Labormedizin der Universität Greifswald (siehe Abbildung 5) eine Euthyreose an. Proband 12 hatte in der Voruntersuchung einen TSH-Wert sowie fT3- und fT4-Serumkonzentrationen im Referenzbereich aufgewiesen. Es erfolgte keine Veränderung der Hormoneinnahme. Bei Studienbeginn war der TSH-Wert mit 6,9 mU/l erhöht, während die fT3- und fT4-Serumkonzentrationen unverändert normwertig blieben. Proband 5 sank mit seinen fT4-Serumspiegeln unterhalb des

Referenzbereiches und entwickelte somit unter der reduzierten Levothyroxin-Dosis eine manifeste Hypothyreose. Aufgrund der oben diskutierten Definitionen wurden beide Probanden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Die Absenkung der L-Thyroxin-Substitutionsdosis um 30% führt sowohl nach 4 als auch nach 8 Wochen zu einer signifikanten Erhöhung von TSH über den Referenzbereich hinaus (siehe Abbildung 5 und 6) $p=0,0186$ in Woche 4 und $p=0,0024$ in Woche 8.

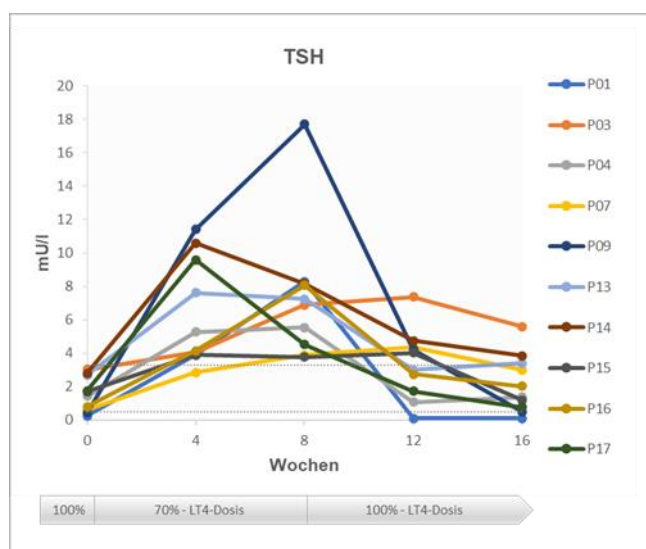


Abbildung 5: Individueller TSH-Serumspiegelverlauf in mU/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,5 mU/l und einer Obergrenze von 3,3 mU/l als gepunktete Linie eingezeichnet. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

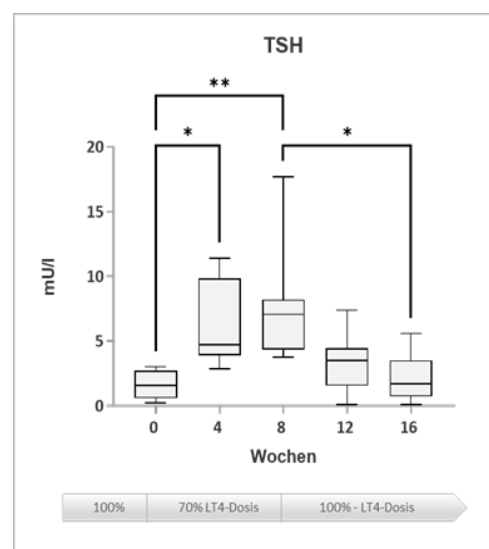


Abbildung 6: TSH-Serumspiegel in mU/l. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen, Endpunkte und Signifikanz: * = $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,5 mU/l und einer Obergrenze von 3,3 mU/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Tabelle 2: Median, minimaler und maximaler TSH-Anstieg und Signifikanz von TSH in mU/l

n = 10	TSH in mU/l	Δ TSH	Δ TSH	Δ TSH	Δ TSH
	Woche 0	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16
Median	1,57	3,15	5,51	1,96	0,14
Minimaler TSH-Anstieg		2,62	3,52	-0,14	-0,35
Maximaler TSH-Anstieg		8,37	14,67	4,34	2,57
Signifikanz		p = 0,0186	p = 0,0024	p = 0,6599	p = >0,9999
	Ausgangswert	70% LT4-Dosis	70% LT4-Dosis	100% LT4-Dosis	100% LT4-Dosis

Nach Wiederanheben der Substitutionsdosis von L-Thyroxin auf die Ausgangsdosis normalisierten sich die Serum-TSH-Konzentrationen bereits innerhalb der ersten 4 Wochen der Nachbeobachtung im Mittel aller Freiwilligen und war nicht mehr signifikant unterschiedlich zu den Ausgangsspiegeln (Woche 0). Dieser Effekt blieb im Verlauf der folgenden 4 Wochen, d.h. bis zum Ende der Studie, stabil. Abbildung 6 illustriert den signifikanten Anstieg der Serum-TSH-Konzentrationen im Vergleich der einzelnen Abnahmezeitpunkte. Parallel dazu fand sich ein signifikanter Abfall von fT4 in den ersten 8 Wochen mit Wiederanstieg und Normalisierung in den Folgewochen (siehe Abbildung 7 und 8). Der fT4-Serumspiegel war schon nach 4 Wochen signifikant niedriger als die Ausgangsspiegel, lag aber in Woche 4 wie in Woche 8 nach Absenkung der L-Thyroxin-Dosis noch im Referenzbereich. Damit konnte durch das experimentelle Modell wie erhofft eine subklinische Hypothyreose erreicht werden, welche bereits in Woche 4 nachweisbar war und damit über einen dokumentierten Zeitraum von mehr als 4 Wochen andauert.

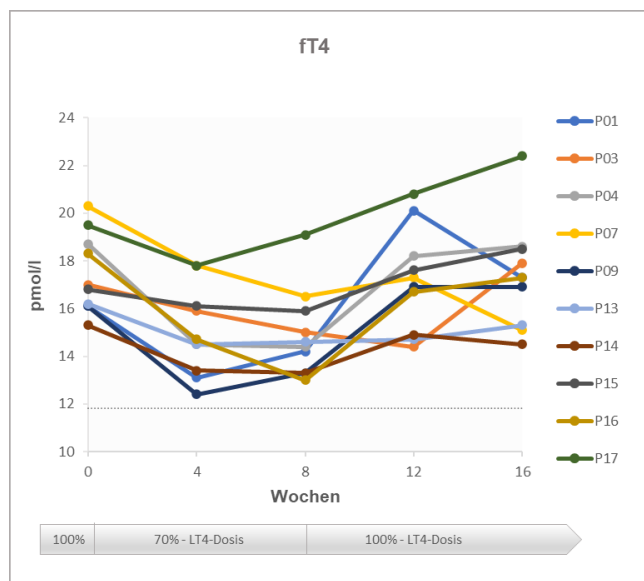


Abbildung 7: Individueller fT4-Serumspiegelverlauf in pmol/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 11,8 pmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet und einer Obergrenze außerhalb der dargestellten Skala von 24,6 pmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

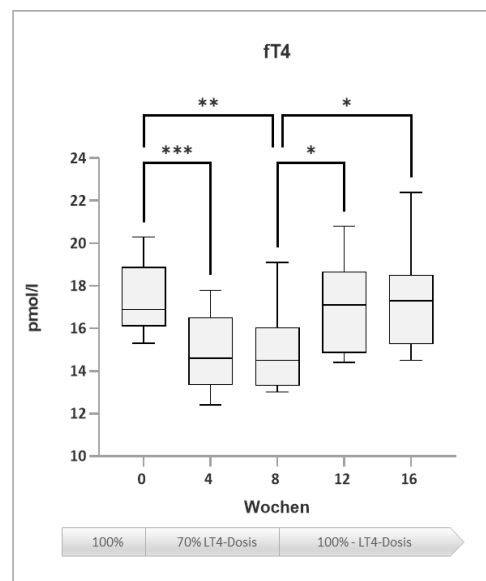


Abbildung 8: fT4-Serumspiegel in pmol/l. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen, Endpunkte und Signifikanzen: * = $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$, *** = $p \leq 0,001$. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 11,8 pmol/l und einer Obergrenze von 24,6 pmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Die fT3 Spiegel zeigten während der Untersuchung einen uneinheitlichen Verlauf, ohne dass im Verlauf der experimentellen Hypothyreose oder nach erneuter Anpassung der Dosis an den vollständigen Substitutionsbedarf klare Effekte nachweisbar waren (Abbildung 9 und 10).

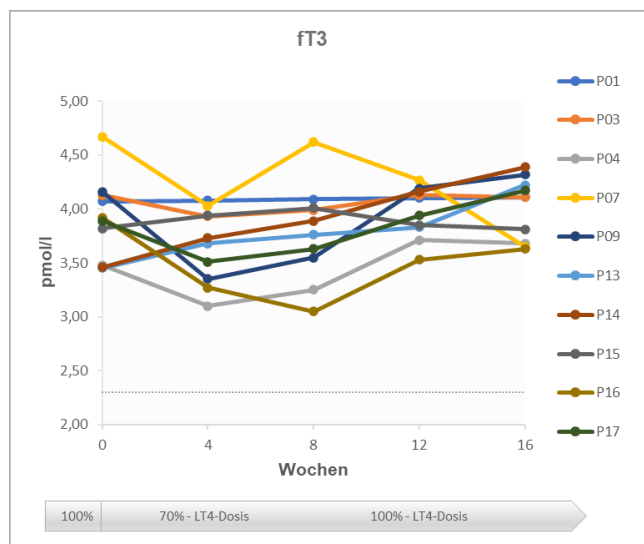


Abbildung 9: Individueller fT3-Serumspiegelverlauf in pmol/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 2,3 pmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet und einer Obergrenze außerhalb der dargestellten Skala von 6,3 pmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

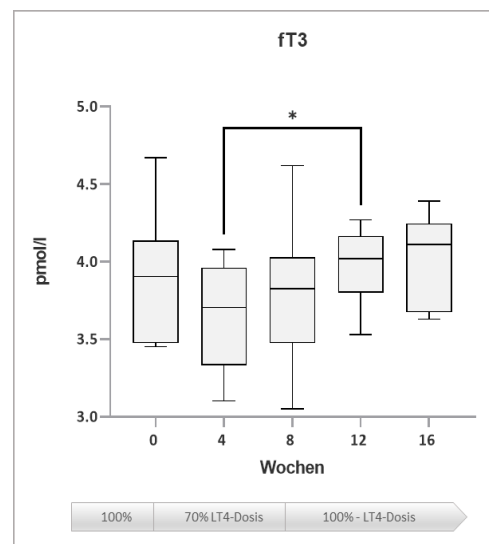


Abbildung 10: fT3-Serumspiegel in pmol/l. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen, Endpunkte und Signifikanzen: * = $p \leq 0,05$. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 2,3 pmol/l und einer Obergrenze von 6,3 pmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

3.1.2 Bekannte biochemische Marker der Schilddrüsenfehlfunktion

Zur Beurteilung der Auswirkungen einer subklinischen experimentellen Hypothyreose auf andere, in der Literatur diskutierte, biochemische Marker der Schilddrüsenfunktion wurden zusätzlich die Änderungen von SHBG, Cystatin C, C3- und C4-Komplement erfasst.

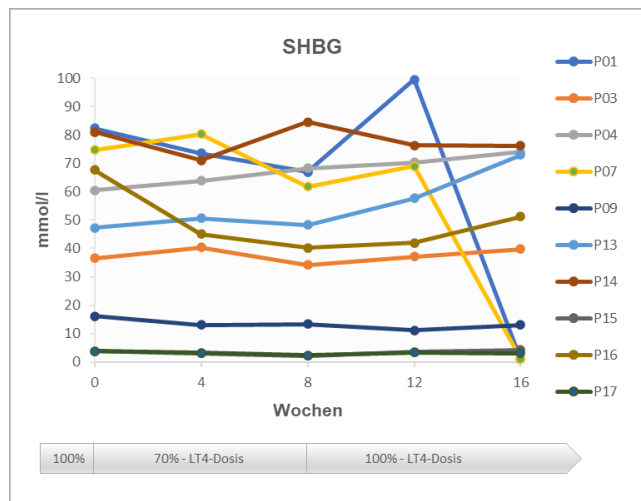


Abbildung 11: Individuelle SHBG-Serumspiegel (Sexual Hormon bindendes Globulin) in mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

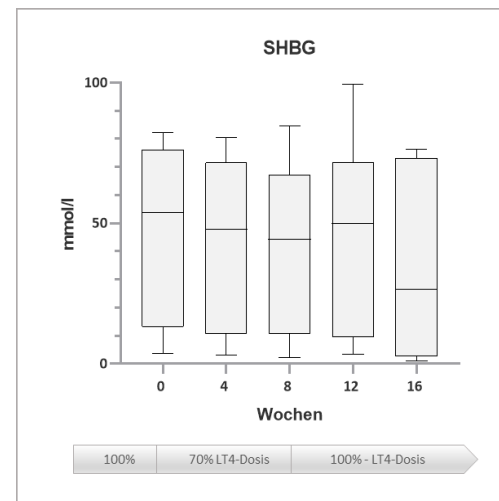


Abbildung 12: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte. Der SHBG-Serumspiegel (Sexual Hormon bindendes Globulin) des Kollektivs in mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Wie in Abbildung 11 und 12 dargestellt führte eine experimentelle, subklinische Hypothyreose zu keinem Zeitpunkt zu einer signifikanten Änderung der SHBG-Serumspiegel. Allerdings muss hier einschränkend gesagt werden, dass die Probanden 01 und 07 zum Studienende (Woche 16) einen physiologisch nicht plausiblen Abfall der SHBG-Serumkonzentrationen aufwiesen, der nur technisch erklärbar scheint. Die Studienteilnehmer 15 und 17 hatten darüber hinaus für ihr Alter über den gesamten Studienzeitraum eine zu niedrige SHBG-Serumkonzentration. Hier ist eine Befundmitteilung an die Probanden erfolgt.

Auch Cystatin C wird als peripherer Marker der Schilddrüsenfunktion diskutiert. Wie in Abbildung 13 individuell und in Abbildung 14 in der Darstellung als Boxplots deutlich macht, führt eine experimentelle Hypothyreose über 8 Wochen zu keinerlei signifikanten Veränderungen dieses Markers.

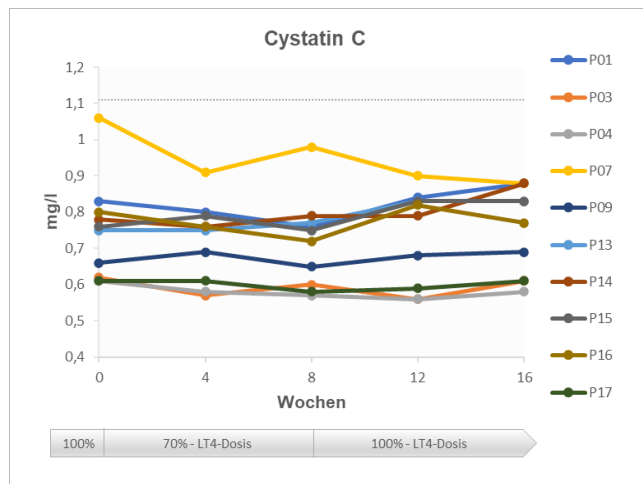


Abbildung 13: Individueller Verlauf der Cystatin C-Serumkonzentrationen in mg/l. Referenzbereich bis 1.11 mg/l als gepunktete Linie eingezeichnet. Rechts: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte in mg/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

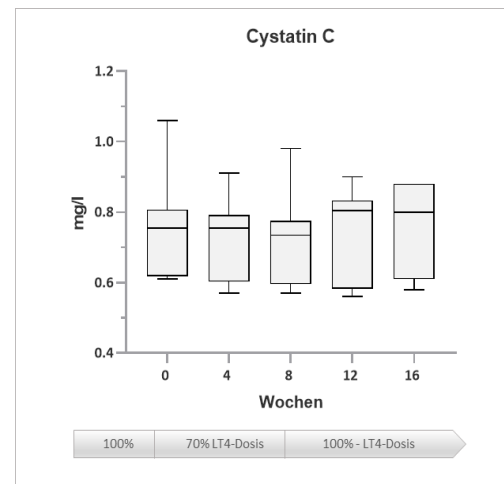


Abbildung 14: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte der Cystatin C-Serumspiegel des Kollektivs in mg/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Auch im Komplementsystem ließen sich keine signifikanten Veränderungen der Serum-Konzentrationen von C3- und C4-Komplement feststellen (siehe Abbildung 15-18). Proband 01 lag mit den C3-Serumkonzentrationen im gesamten Untersuchungszeitraum marginal unter dem unteren Referenzbereich.

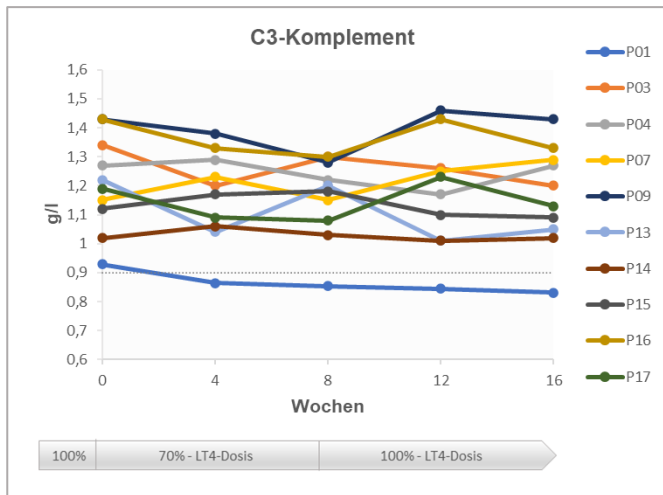


Abbildung 15: Individueller C3-Komplement-Serumspiegel in g/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,9 g/l als gepunktete Linie eingezeichnet und einer Obergrenze außerhalb der dargestellten Skala von 1,8 g/l.

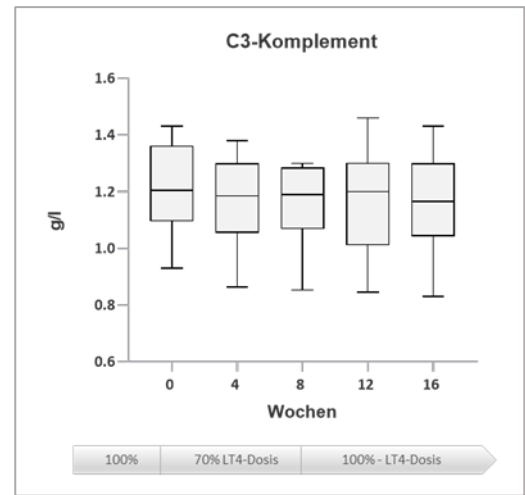


Abbildung 16: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte in g/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Proband 15 hingegen war indes über den gesamten Studienzeitraum gering oberhalb des Referenzbereiches für die C4-Serumkonzentrationen (siehe Abbildung 17).

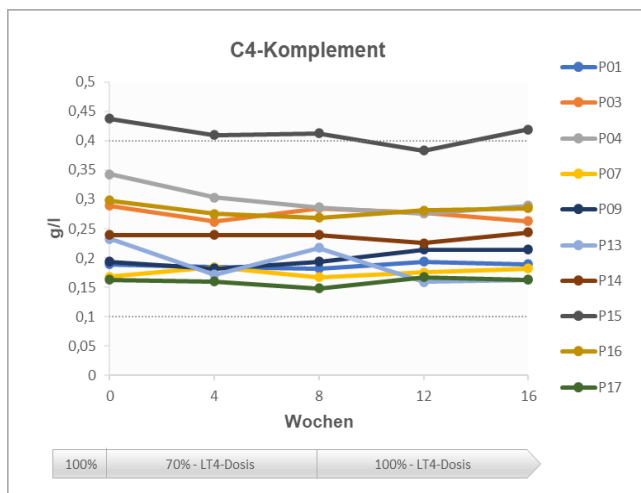


Abbildung 17: Individueller Verlauf des Serum-C4-Komplementspiegels in g/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,1 g/l und einer Obergrenze von 0,4 g/l als gepunktete Linie eingezeichnet.

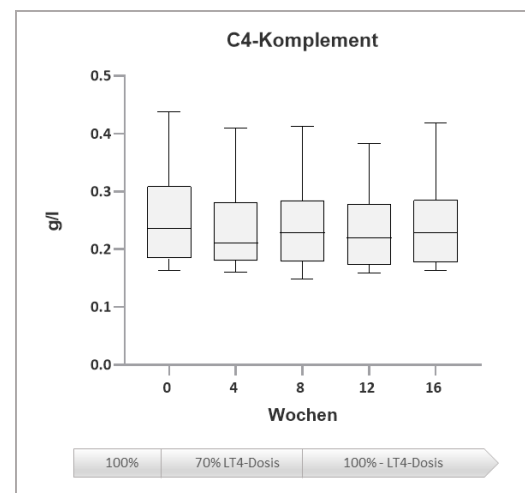


Abbildung 18: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des Serum-C4-Komplementspiegels in g/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

3.1.3 Metabolische Risikomarker

3.1.3.1 Lipide

Unter der Hypothyreose (Woche 8) kam es zu keiner signifikanten Änderung der Serumspiegel des Gesamtcholesterins, des HDL-Cholesterins (high density lipoprotein) und des LDL-Cholesterins (low density lipoprotein) (siehe Abbildung 19-22). Proband 14 und 15 hatten beim Gesamt-Cholesterin grenzwertig erhöhte Werte (siehe Abbildung 19).

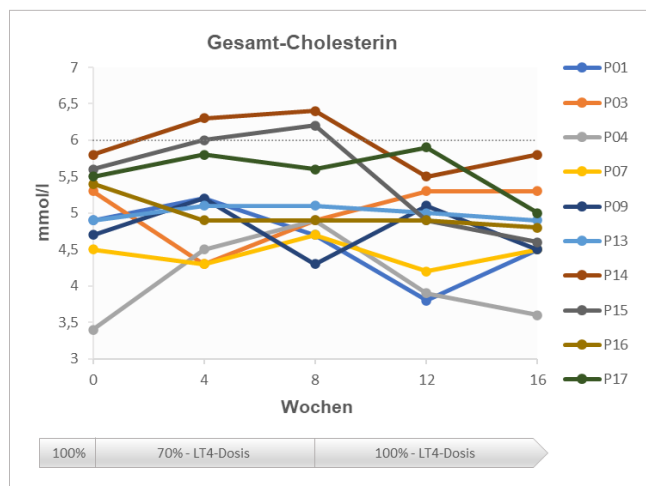


Abbildung 19: Individueller Gesamt-Cholesterin-Spiegel in mmol/l mit einer Obergrenze von 6,0 mmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet.

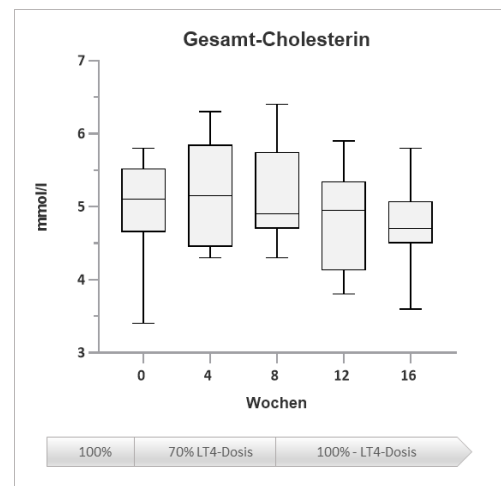


Abbildung 20: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des Gesamt-Cholesterin-Spiegels in mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Insgesamt zeigte sich beim HDL-Cholesterin ein homogenes Verteilungsmuster im Probandenkollektiv.

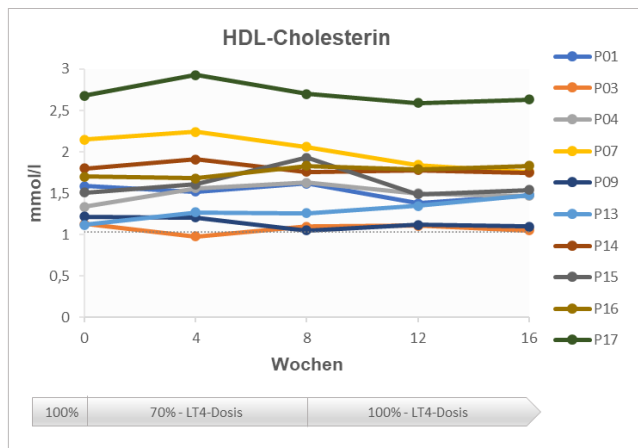


Abbildung 21: Individueller HDL-Cholesterin-Serumspiegel mit einer Untergrenze von 1,03 mmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet.

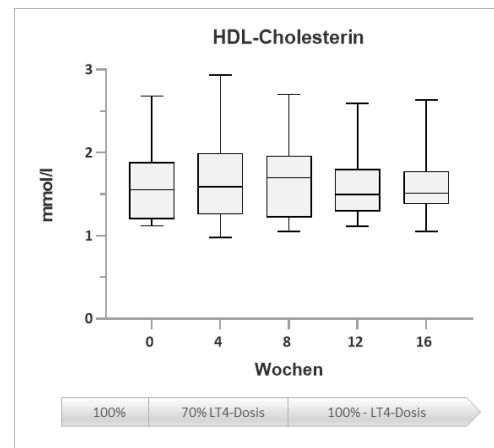


Abbildung 22: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des HDL-Cholesterins in mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Bei Betrachtung der individuellen Verlaufskurven des LDL-Cholesterins zeigten die Studienteilnehmer 3, 14 und 15 grenzwertig erhöhte LDL-Konzentrationen (siehe Abbildung 23). Eine Befundmitteilung zur weiteren Evaluation durch den behandelnden Allgemeinmediziner ist bei diesen Probanden erfolgt.

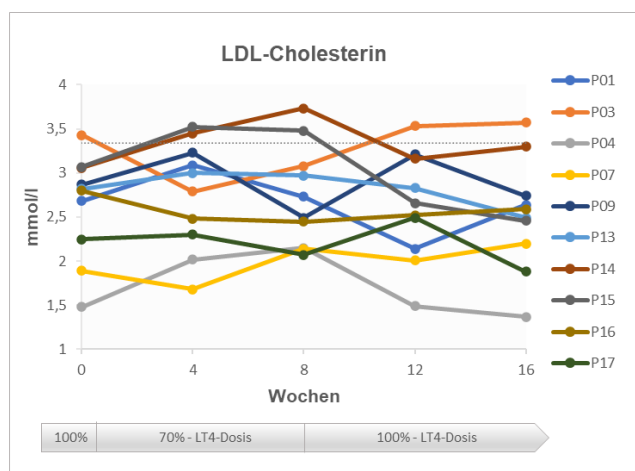


Abbildung 23: Individueller LDL-Cholesterin-Serumspiegel mit einer Obergrenze von 3,34 mmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

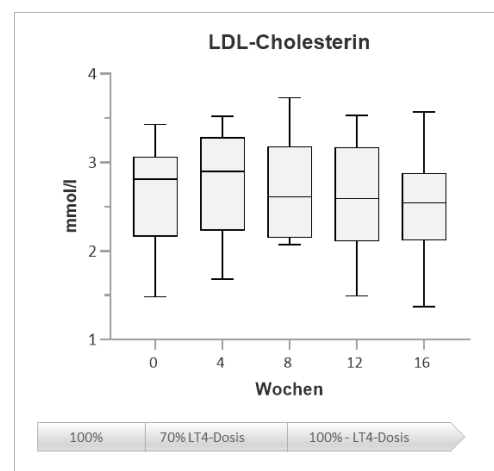


Abbildung 24: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des LDL-Cholesterins in mmol/l.

Die Serumkonzentration der Triglyceride war unter dem Hormonentzug ebenfalls nicht signifikant verändert (siehe Abbildung 25 und 26).

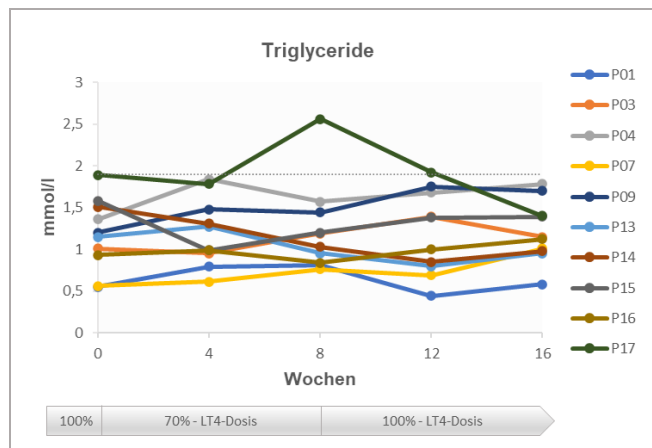


Abbildung 25: Individueller Triglycerid-Serumspiegel in mmol/l. Referenzbereich bis 1,9 mmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

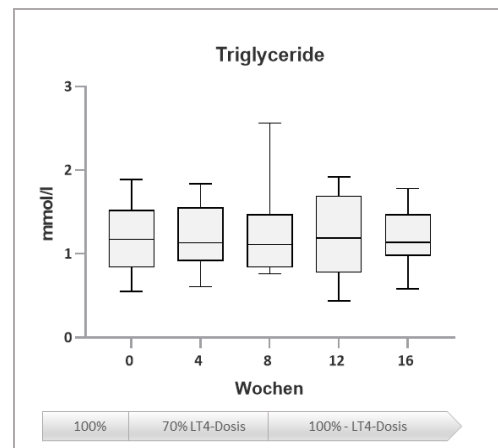


Abbildung 26: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte der Triglycerid-Serumkonzentrationen. Referenzbereich bis 1,9 mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Lediglich Proband 17 hatte unter der Hypothyreose (Woche 8) einen Anstieg der Triglyceride, welcher sich zum Studienende wieder normalisierte.

3.1.3.2 Glukose

Im gesamten Untersuchungszeitraum blieben die Glukosespiegel im Referenzbereich und zeigten keine signifikanten Änderungen im Zeitverlauf (siehe Abbildung 27 und 28).

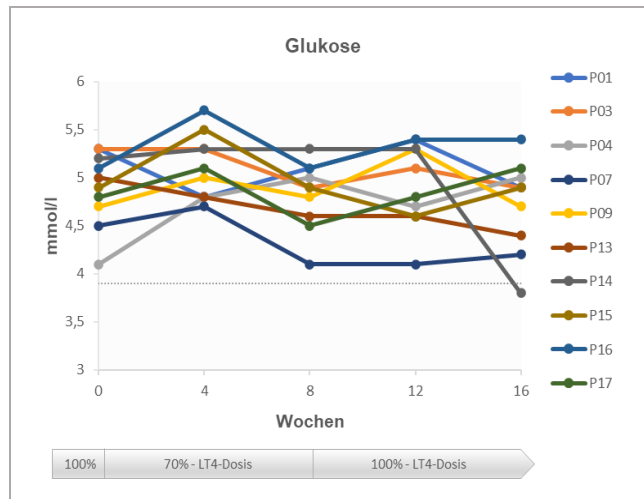


Abbildung 27: Individueller Verlauf des Glukose-Serumspiegels in mmol/l mit einer Untergrenze von 3,9 mmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet und einer Obergrenze außerhalb der dargestellten Skala von 6,4 mmol/l.

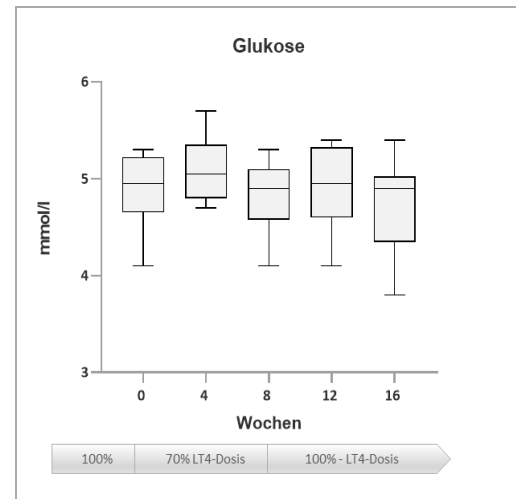


Abbildung 28: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des Glukose-Serumspiegels in mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

3.1.4 Biochemische Sicherheitsmarker

3.1.4.1 Kreatinin

Auch bei Auswertung der Serum-Kreatininspiegel als Sicherheitsmarker fehlen Hinweise auf signifikante Veränderungen (siehe Abbildung 29 und 30).

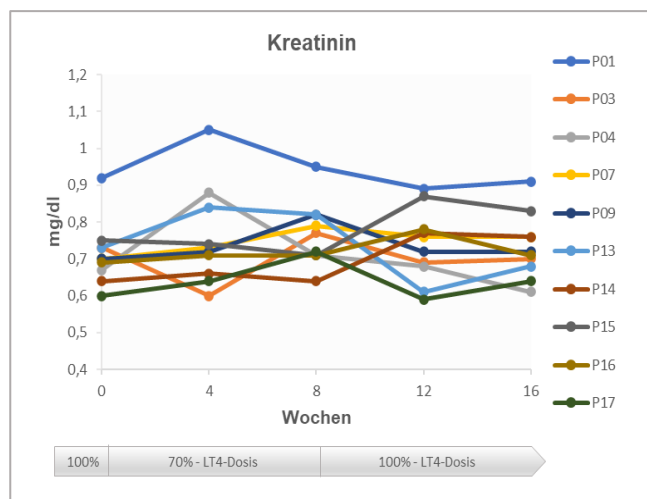


Abbildung 29: Individueller Kreatinin-Serumspiegel in mg/dl. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,47 mg/dl und einer Obergrenze von 0,90 mg/dl für Frauen, sowie einer Untergrenze von 0,55 mg/dl und einer Obergrenze von 1,09 mg/dl für Männer. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

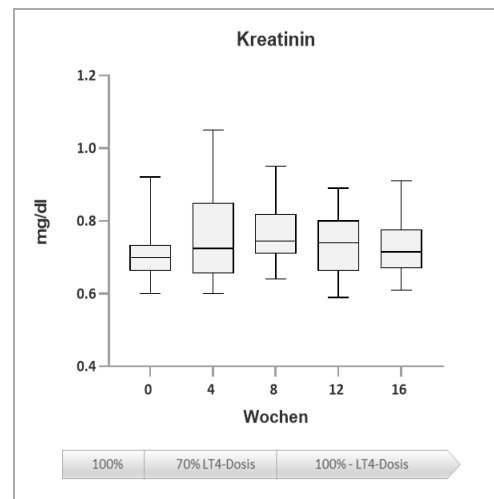
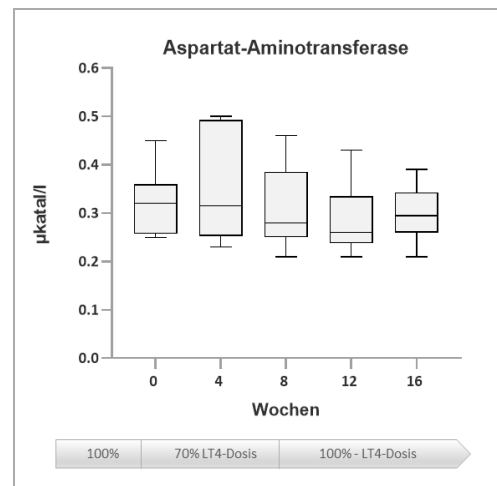
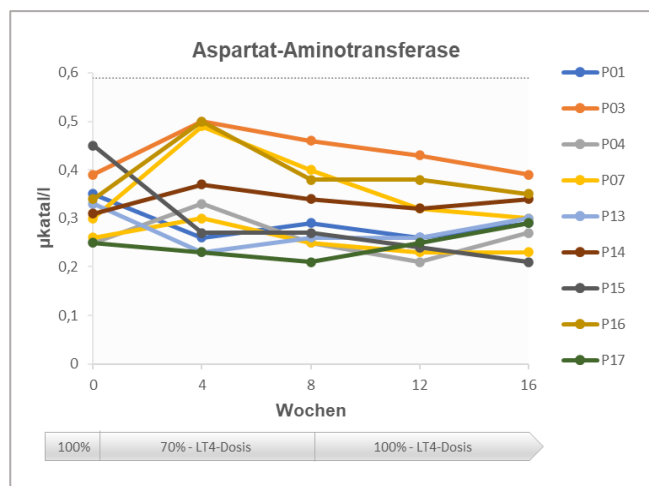


Abbildung 30: Boxplots mit Angabe der Mediane, Quartilen und Endpunkte. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,47 mg/dl und einer Obergrenze von 0,90 mg/dl für Frauen, sowie einer Untergrenze von 0,55 mg/dl und einer Obergrenze von 1,09 mg/dl für Männer. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Proband 01 hatte über den gesamten Studienzeitraum grenzwertig erhöhte Kreatinin-Konzentrationen. Unter der Hypothyreose lagen die Werte oberhalb des Referenzbereiches. Eine Befundmitteilung ist diesbezüglich erfolgt.

3.1.4.2 Leberenzyme

Auch die Serum-Konzentrationen der Alanin-Aminotransferase (ALAT), der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und der γ -Glutaminyl-Transferase (γ -GT) zeigten keine signifikanten Veränderungen (siehe Abbildungen 31-36).



Proband 03 hatte im individuellen Verlauf im gesamten Studienzeitraum erhöhte ALAT-Werte. Proband 16 war hier einmalig nach 4 Wochen erhöht und außerhalb des Referenzbereiches (siehe Abbildung 33).

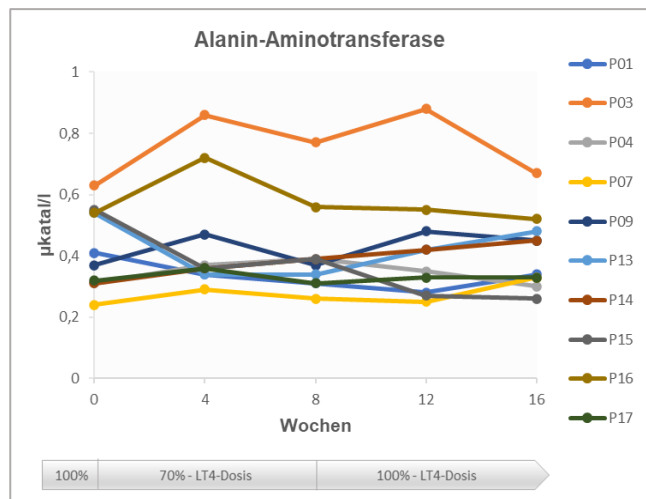


Abbildung 33: Individueller ALAT-Serumspiegel (Alanin-Aminotransferase) in $\mu\text{katal/l}$. Referenzbereich mit einer Untergrenze von $0,18 \mu\text{katal/l}$ und einer Obergrenze von $0,60 \mu\text{katal/l}$ für Frauen und einer Untergrenze von $0,22 \mu\text{katal/l}$ und einer Obergrenze von $0,77 \mu\text{katal/l}$ für Männer. LT4-Dosis =Levothyroxin-Dosis.

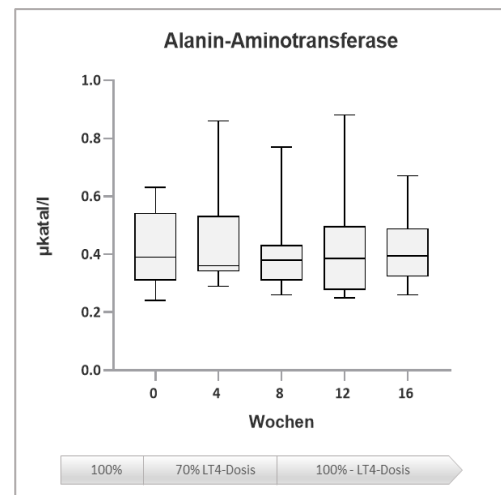


Abbildung 34: Boxplots mit Darstellung des Medians, der Quartilen und Endpunkte der ALAT-Serumspiegel in $\mu\text{katal/l}$. Referenzbereich mit einer Untergrenze von $0,18 \mu\text{katal/l}$ und einer Obergrenze von $0,60 \mu\text{katal/l}$ für Frauen und einer Untergrenze von $0,22 \mu\text{katal/l}$ und einer Obergrenze von $0,77 \mu\text{katal/l}$ für Männer. LT4-Dosis =Levothyroxin-Dosis.

Auch bei der γ -GT waren die Werte von Proband 03 nach 8 und 12 Wochen erhöht. Bei Proband 16 war die γ -GT nur zum Zeitpunkt von 8 Wochen im Referenzbereich, ansonsten lagen die Serumkonzentrationen oberhalb dessen (siehe Abbildung 35). Eine Befundmitteilung ist an beide Studienteilnehmer erfolgt.

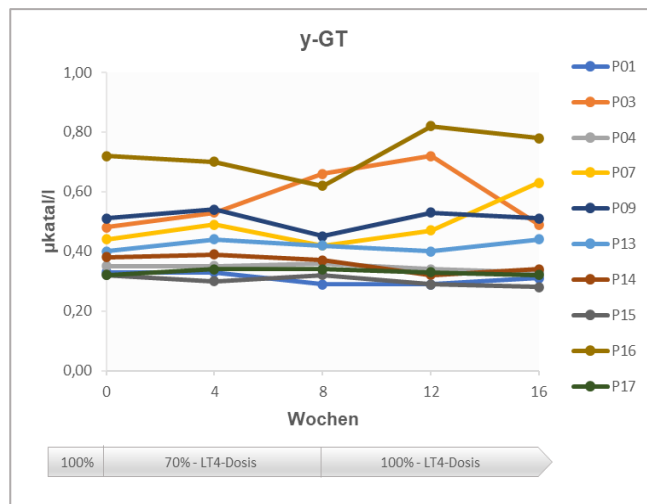


Abbildung 35: Individueller y-GT-Serumspiegel (y-Glutaminyl-Transferase) in $\mu\text{katal/l}$. Referenzbereich mit Obergrenze von $0,65 \mu\text{katal/l}$ für Frauen und einer Obergrenze von $0,96 \mu\text{katal/l}$ für Männer. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

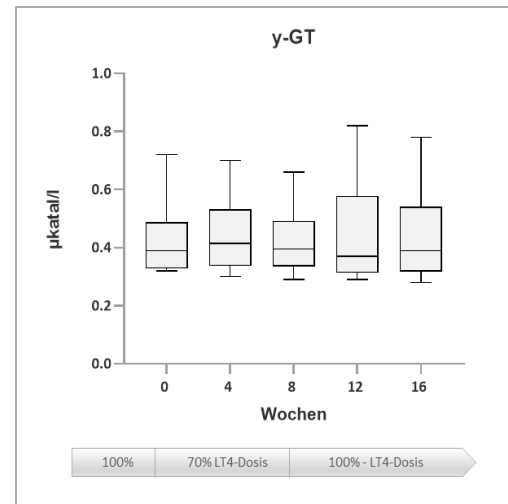


Abbildung 36: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des y-GT-Serumspiegels in $\mu\text{katal/l}$. Referenzbereich mit Obergrenze von $0,65 \mu\text{katal/l}$ für Frauen und einer Obergrenze von $0,96 \mu\text{katal/l}$ für Männer. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

3.2 Gewicht und Body-Mass-Index

Das Gewicht wurde an allen Untersuchungstagen bei allen Studienteilnehmern erhoben ($n = 10$) und der Body-Mass-Index (BMI) zum Studienbeginn berechnet. Untersucht wurden die Veränderungen aller Untersuchungstage mit dem Zeitpunkt der initialen Hypothyreose (Woche 0). Die Ergebnisse sind sowohl als Liniendiagramm für den individuellen Verlauf der Probanden, als auch als Boxplot mit Median, Quartilen und Endpunkte dargestellt.

Wie in der folgenden Abbildung 38 dargestellt, zeigte das Gewicht keine signifikante Veränderung. Die höchsten Gewichtszunahmen zum Zeitpunkt der Hypothyreose (Woche 8) konnten bei Proband 14 mit insgesamt $4,4 \text{ kg}$ und Proband 04 mit $3,7 \text{ kg}$ gesehen werden (siehe Abbildung 37).

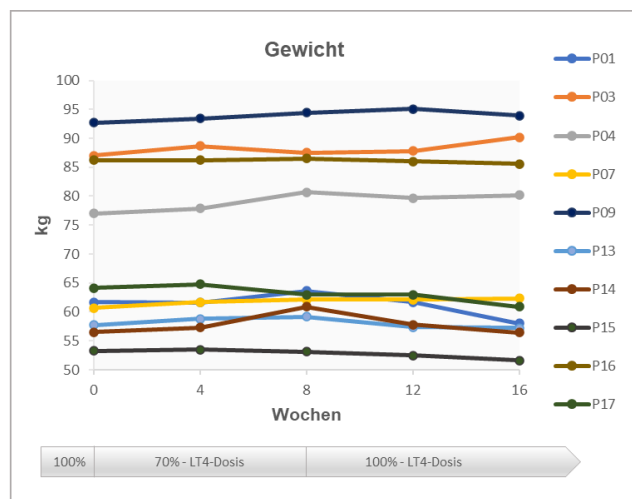


Abbildung 37: Liniendiagramm mit individueller Körpergewichtsentwicklung in kg. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

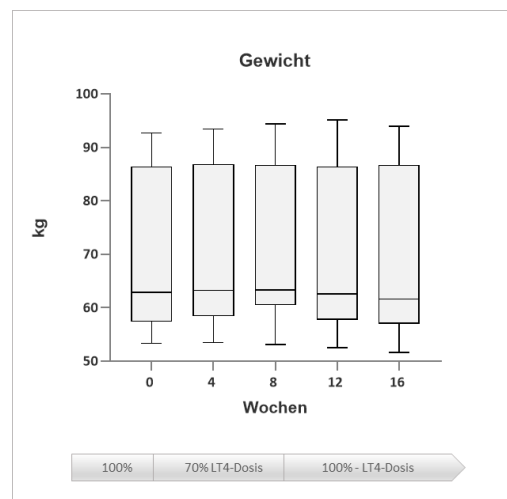


Abbildung 38: Körpergewichtsentwicklung in kg. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Aus der Tabelle 3 können die Differenzen der einzelnen Versuchstage des Probandenkollektivs im Vergleich mit dem Versuchsbeginn (Woche 0) entnommen werden.

Tabelle 3: Median, Minimum und Maximum des Gewichtes in kg und Signifikanz

n = 10	Gewicht 1	Δ Gewicht 2	Δ Gewicht 3	Δ Gewicht 4	Δ Gewicht 5
	Woche 0	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16
Median	62,9	0,35	0,4	-0,35	-1,3
Minimum	53,3	0,2	-0,2	-0,8	-1,7
Maximum	92,7	0,7	1,7	2,4	1,2
Signifikanz		p = 0,9999	p = 0,2365	p = 0,9999	p = 0,9999
	Ausgangswert	70% LT4-Dosis	70% LT4-Dosis	100% LT4-Dosis	100% LT4-Dosis

3.3 Appetitveränderung

3.3.1 Appetitveränderung allgemein

Zur Frage nach der Appetitveränderung unter der Hypothyreose wurde der generelle Appetit auf Essen, die Zustände „hungrig“ und „satt“ sowie der Appetit

auf süße und herzhaftes Speisen untersucht. Bei allen Ausprägungen konnte sowohl in der Hypothyreose als auch beim Vergleich der initialen Euthyreose mit der Euthyreose nach Studienende (Woche 0 und 16) keine signifikante Veränderung gesehen werden (siehe Abbildung 39).

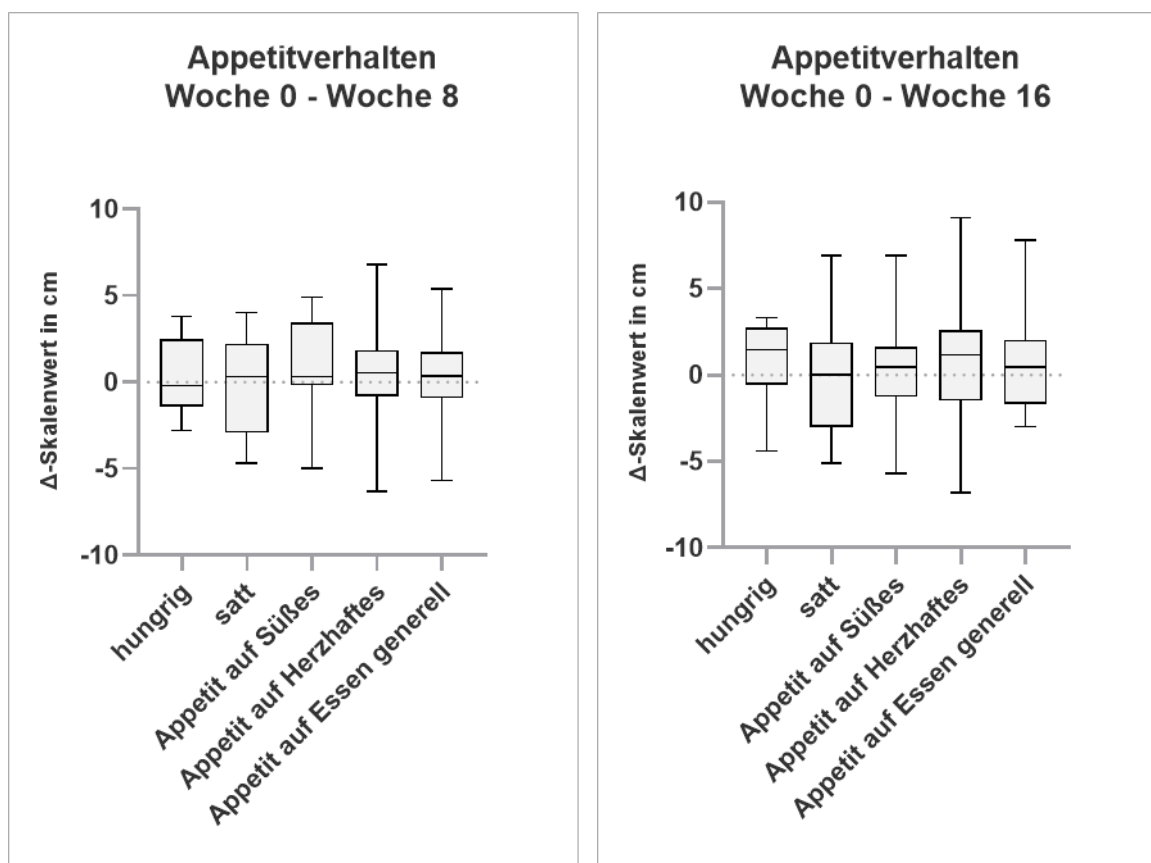


Abbildung 39: Boxplots mit Darstellung der Mediane der Differenzen, Quartilen und Endpunkte des Appetitverhaltens Woche 8 zu 0 und Woche 16 zu 0 mit Angabe in cm.

3.3.2 Liking-/Wanting-Test

Aufgrund neuer Beobachtungen unserer Arbeitsgruppe unter den Bedingungen einer experimentellen Hyperthyreose scheinen Veränderungen von Nahrungspräferenzen in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion möglich (Promotionsarbeit Anna-Luise Dirk, 2019 Universität zu Lübeck). Wir haben deshalb hier die Präferenzen für süße oder herzhaftes Nahrung im Wanting-/Liking-Test geprüft. Verglichen wurden die Zeitpunkte der Euthyreose (Woche 0 und 16) mit dem Zeitpunkt der Hypothyreose (Woche 8). Aufgrund eines technischen Defektes mussten die Probanden 15 - 17 von der Auswertung ausgeschlossen

werden, sodass nur die Ergebnisse der sieben übrigen Teilnehmer betrachtet wurden. Die gezeigten Nahrungsmittel (siehe Anhang) wurden zur Auswertung in drei Kategorien unterteilt: hochkalorisch süß, hochkalorisch nicht süß und niedrigkalorisch. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Boxplots.

3.3.2.1 Liking-Test

Hinsichtlich des generellen Mögens der dargestellten Speisen zeigte sich für niedrigkalorische Speisen keine Signifikanz, allerdings bestand eine signifikant abnehmende Präferenz ($p=0,0334$) für hochkalorisch nicht süße Speisen im Vergleich der Hypothyreose (Woche 8) zur erneut induzierten Euthyreose (Woche 16) (siehe Abbildung 40 und Tabelle 4).

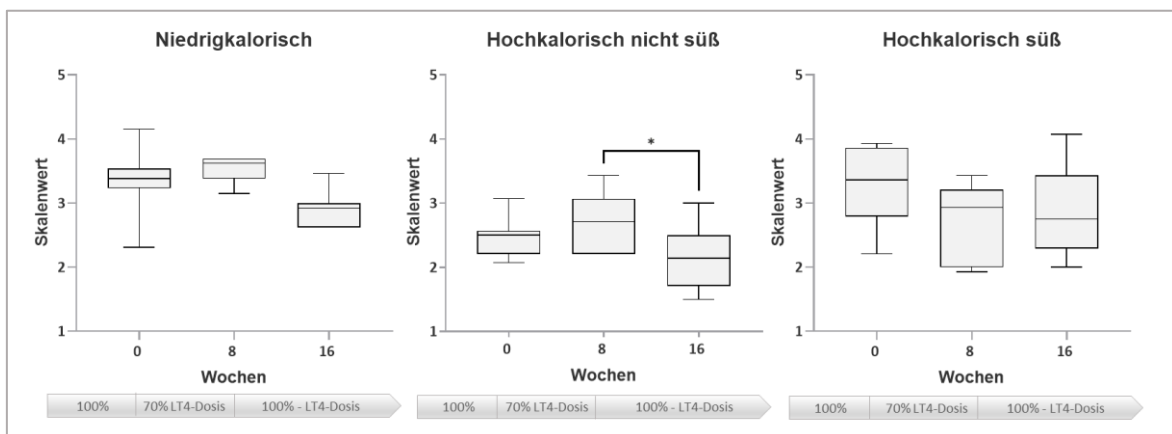


Abbildung 40: Boxplots zum Liking-Test der Kategorien „niedrigkalorisch“, „hochkalorisch nicht süß“ und „hochkalorisch süß“. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen, Endpunkte und Signifikanzen: * = $p \leq 0,05$.

Tabelle 4: Darstellung des Medians, Minimum, Maximums und der Signifikanz zum Liking-Test der Kategorie „hochkalorisch nicht süß“ (hkns) zu Studienbeginn und ab Woche 8 der Differenzen zum Ausgangswert.

n = 7	hkns	Δ hkns 2	Δ hkns3	Δ hkns 8 -16
	Woche 0	Woche 8	Woche 16	
Median	2,5	0,21	-0,36	-0,57
Minimum	2,07	0,14	-0,57	-0,71
Maximum	3,07	0,36	-0,07	-0,43
Signifikanz		p = 0,9999	p = 0,1841	p = 0,0334
	Ausgangswert	70% LT4-Dosis	100% LT4-Dosis	100% LT4-Dosis

Für die hochkalorisch süßen Speisen ergab sich keine Änderung des Appetitverhaltens (siehe Abbildung 40).

3.3.2.2 Wanting-Test

Wie die Abbildung 41 zeigt, konnte bei der Testung nach dem aktuellen Verlangen der gezeigten Speisen keine Veränderung der Präferenz für hochkalorisch süße Speisen, hochkalorisch nicht süße Speisen und niedrigkalorische Speisen bei dem Vergleich der Hypothyreose (Woche 8) mit der Euthyreose (Woche 0 und 16) gesehen werden.

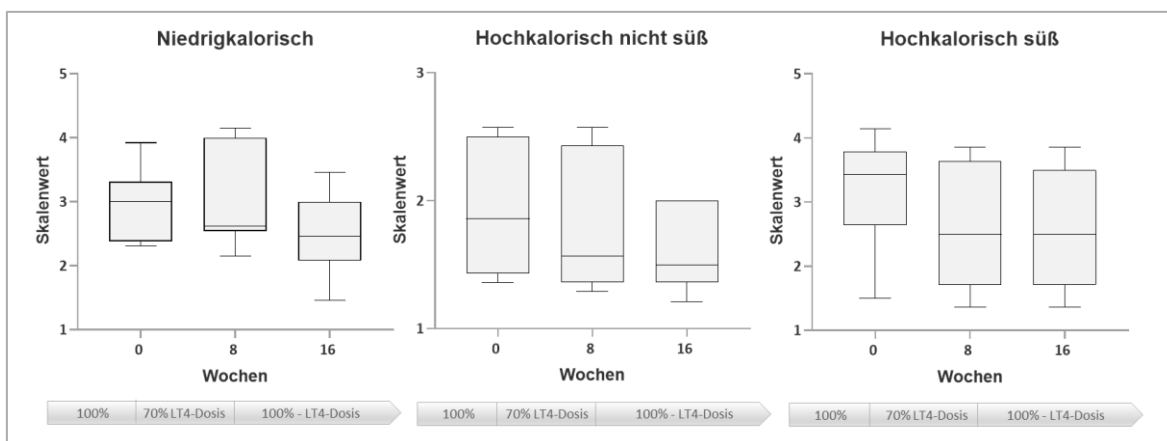


Abbildung 41: Boxplots zum Wanting-Test der Kategorien „niedrigkalorisch“, „hochkalorisch nicht süß“ und „hochkalorisch süß“. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

3.4 Schlafverhalten

Zur Beurteilung des Schlafverhaltens wurden die Angaben des Fragebogens Schlaf und des Fragebogens Symptome einer Schilddrüsenfehlfunktion betrachtet. In beiden Fragebögen konnte keine signifikante Veränderung des Schlafverhaltens erfasst werden.

3.5 Einfluss auf das Blutdruckverhalten mittels Langzeit-Blutdruckmessung

Die kardialen Daten wurden an den Hauptuntersuchungstagen (Woche 0, 8 und 16) mittels 24h-Blutdruckmessung erfasst. Betrachtet wurde das nächtliche Intervall zwischen 0:00 – 6:00 Uhr. Aufgrund von Fehlermeldungen der Geräte mussten drei Studienteilnehmer von den Berechnungen ausgeschlossen werden. Von den verbliebenen $n = 7$ Probanden wurden die Differenzen der Mittelwerte zum Zeitpunkt der Hypothyreose (Woche 8) mit den Zeitpunkten der Euthyreose (Woche 0 und Woche 16) verglichen. Die Ergebnisse sind hier ebenfalls als Boxplots dargestellt.

3.5.1 Systolischer Blutdruck

Bei der Auswertung des systolischen Blutdruckes konnte keine signifikante Veränderung zwischen Hypothyreose und Euthyreose festgestellt werden ($p=0,6873$) (siehe Abbildung 43).

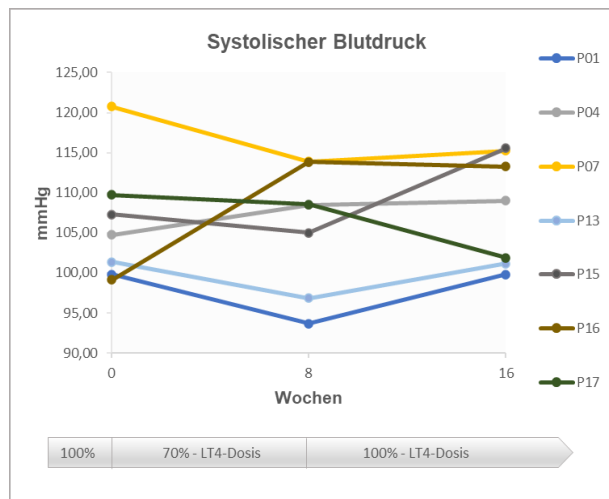


Abbildung 42: Individueller Verlauf des systolischen Blutdruckes in mmHg. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

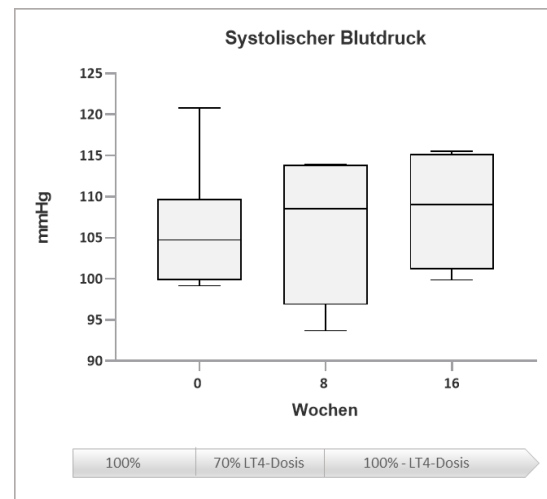


Abbildung 43: Systolischer Blutdruck in mmHg. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte der Differenzen im Vergleich Woche 0 zu 8 und Woche 0 zu 16. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Proband 16 hatte einen Anstieg des systolischen Blutdruckes in der Hypothyreose, welcher auch zum Studienende erhalten blieb. Die übrigen individuellen Verläufe zeigten sich homogen (siehe Abbildung 42).

3.5.2 Diastolischer Blutdruck

Wie in Abbildung 45 zu sehen ist, konnte auch beim diastolischen Blutdruck keine signifikante Veränderung in der Hypothyreose (Woche 8) festgestellt werden ($p=0.8551$).

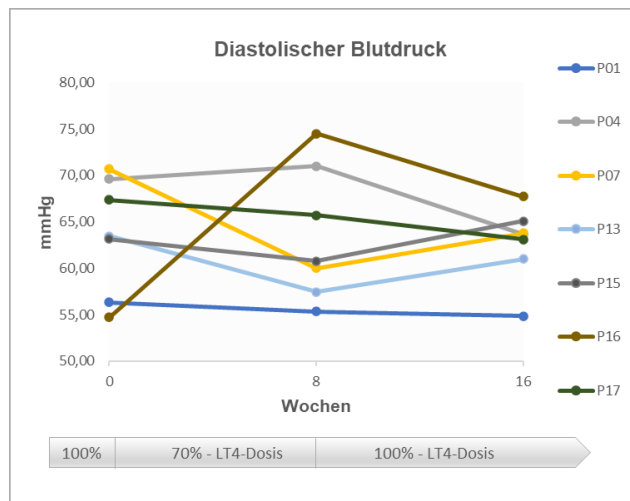


Abbildung 44: Individueller Verlauf des diastolischen Blutdruckes in mmHg. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

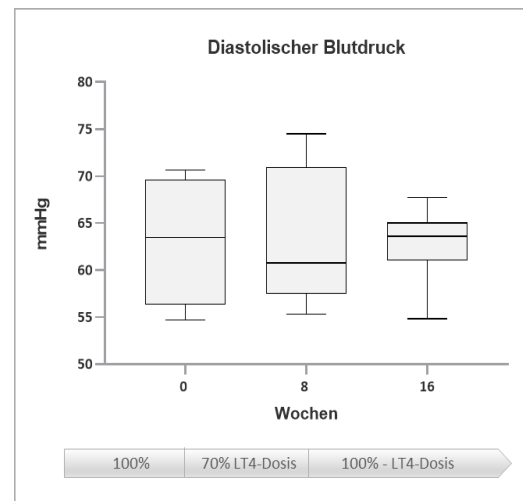


Abbildung 45: Diastolischer Blutdruck in mmHg. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte im Vergleich Woche 0 zu 8 und Woche 0 zu 16. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Proband 16 zeigte auch hier einen Anstieg des diastolischen Blutdruckes in der Hypothyreose, der auch am Studienende (Woche 16) bestehen blieb (siehe Abbildung 44).

3.5.3 Mittlerer arterieller Druck

Auch der mittlere arterielle Druck (MAD) zeigte keine signifikanten Veränderungen ($p=0,3264$) (siehe Abbildung 47).

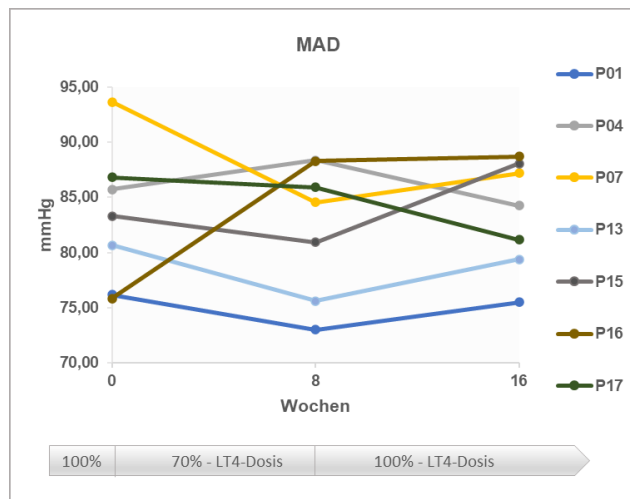


Abbildung 46: Individueller Mittlerer arterieller Druck (MAD) in mmHg. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

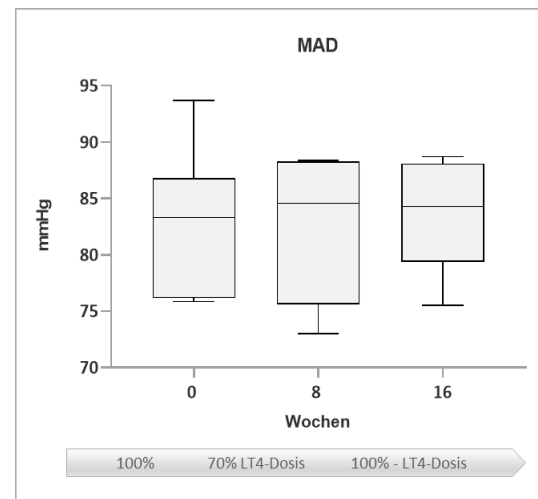


Abbildung 47: Mittlerer arterieller Druck in mmHg. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte im Vergleich Woche 0 zu 8 und Woche 0 zu 16. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Auch hier zeigt Proband 16 im individuellen Verlauf einen Anstieg des MAD zum Zeitpunkt der Hypothyreose (Woche 8), welcher auch bei Studienende bestehen blieb (siehe Abbildung 46).

3.5.4 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz war während der subklinischen Hypothyreose (Woche 8) nicht signifikant verändert ($p=0,5443$). In Tabelle 5 sind hierzu die deskriptiven Daten mit Median der Differenz, Minimum, Maximum und Angabe der Signifikanz dargestellt. Abbildung 48 und 49 zeigen die individuellen Verläufe und Boxplots.

Tabelle 5: Darstellung von Median, Minimum und Maximum in Schläge/min und Darstellung der Differenzen Woche 0 zu Woche 8 Hypothyreose

n = 7	Δ Herzfrequenz in Schläge/min
Median	-3
Minimum	-2,67
Maximum	-7
Signifikanz	$p = 0,5443$

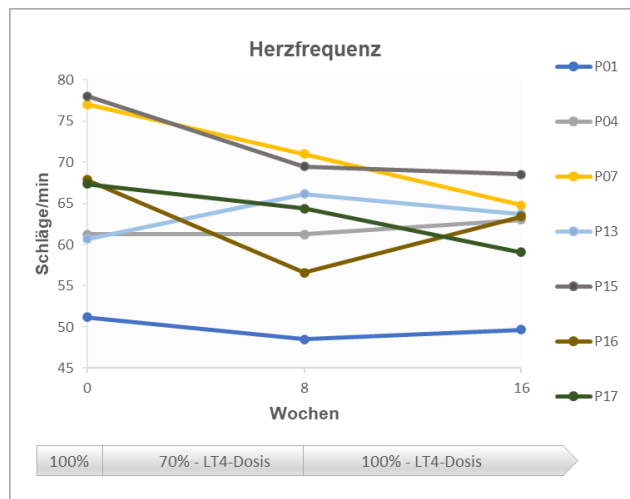


Abbildung 48: Individueller Verlauf der Herzfrequenz in Schläge/min. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

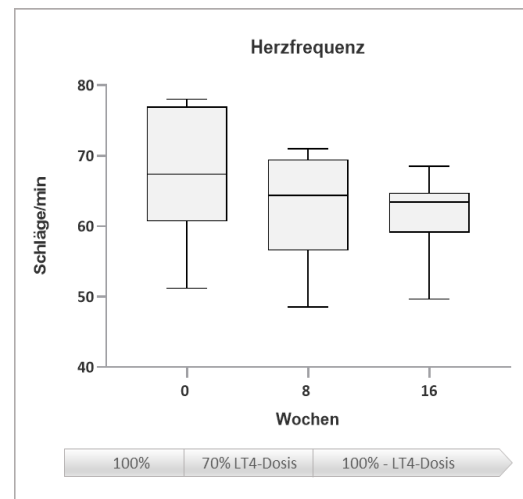


Abbildung 49: Herzfrequenz in Schläge/min. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte Vergleich Woche 0 zu 8 und Woche 0 zu 16. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

3.6 Einfluss auf Hypothyreose-Symptome und Befindlichkeit

Die Beantwortung der Fragebögen zur subjektiven Befindlichkeit anhand der Selbsteinschätzung mittels visueller Skalen erfolgte in Woche 0, 8 und 16, dagegen wurde die Abfrage der schilddrüsenspezifischen Symptome durch den Untersucher vorgenommen und erfolgte zu allen Untersuchungstagen.

3.6.1 Symptome

Die Auswertung erfolgte nach einer vorherigen Gruppierung in schilddrüsenspezifische Symptome der Hypothyreose. Betrachtet wurden: Müdigkeit, Kälteintoleranz, wie oben beschrieben Gewichtszunahme, trockene Haut und Verstopfung. Parallel dazu wurden Symptome untersucht, die insbesondere bei einer Hyperthyreose auftreten: Nervosität, Ängstlichkeit und Hyperaktivität. Diese können vor allem bei der erneuten Steigerung von L-Thyroxin auf die volle Substitutionsdosis auftreten, weshalb sie zusätzlich zu den Hypothyreose-Symptomen betrachtet wurden.

Wie in Abbildung 50 dargestellt, zeigen sich keine signifikanten Veränderungen der Symptome bei bestehender subklinischer Hypothyreose.

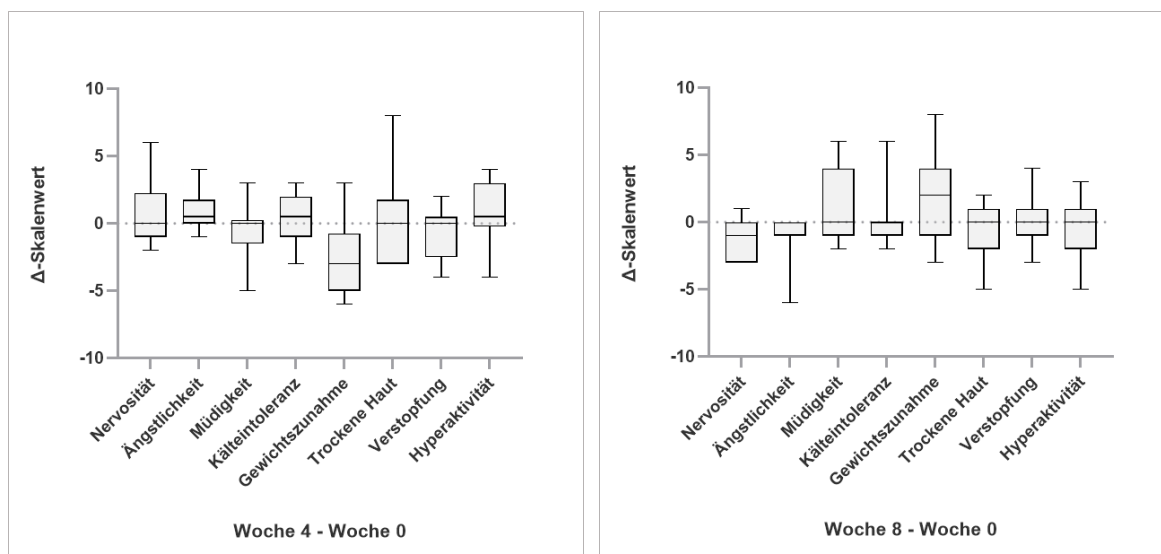


Abbildung 50: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte der Symptome der Hypo- und Hyperthyreose aus dem Fragebogen „Symptome einer Schilddrüsenfehlfunktion“ im Vergleich. Links: Woche 0 zu Woche 4; Rechts: Woche 0 zu Woche 8.

Auch bei erneuter Vollsubstitution mit L-Thyroxin konnte sowohl bei den Hypo- als auch bei den Hyperthyreosesymptomen keine signifikanten Veränderungen gesehen werden (siehe Abbildung 51)

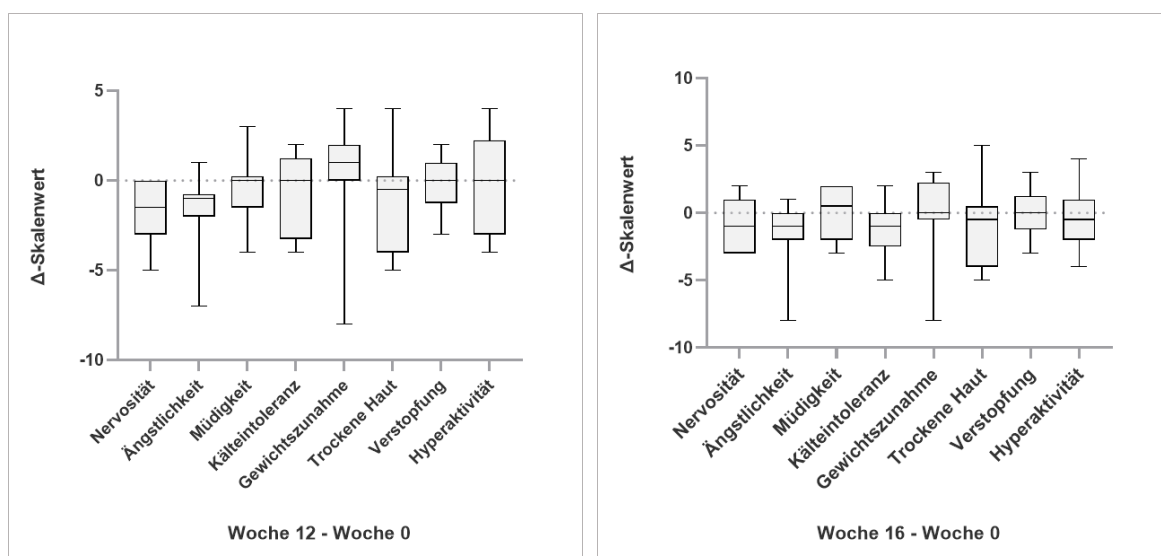


Abbildung 51: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und der Symptome der Hypo- und Hyperthyreose aus dem Fragebogen „Symptome einer Schilddrüsenfehlfunktion“ im Vergleich. Links: Woche 0 zu Woche 12; Rechts: Woche 0 zu Woche 16.

3.6.2 Psychische Auswirkungen

Untersucht wurde hier anhand des Fragebogens des BDI-II-Beck-Depressions-Inventars. Bei der Auswertung konnte keine signifikante Veränderung des psychischen Status in der Hypothyreose (Woche 8) im Vergleich zur Euthyreose (Woche 0) beobachtet werden (siehe Abbildung 53).

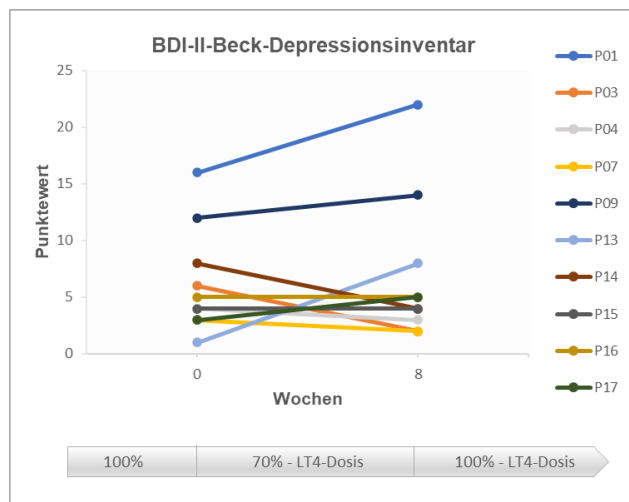


Abbildung 52: Individueller Verlauf der Punktwerte des BDI-II-Beck-Depressions-Inventars im Vergleich Woche 0 zu Woche 8. 0-8 Punkte: keine Depression, 9-13 Punkte: minimale Depression, 14-19 Punkte: leichte Depression, 20-28 Punkte: mittelschwere Depression, 29-63 Punkte: schwere Depression. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

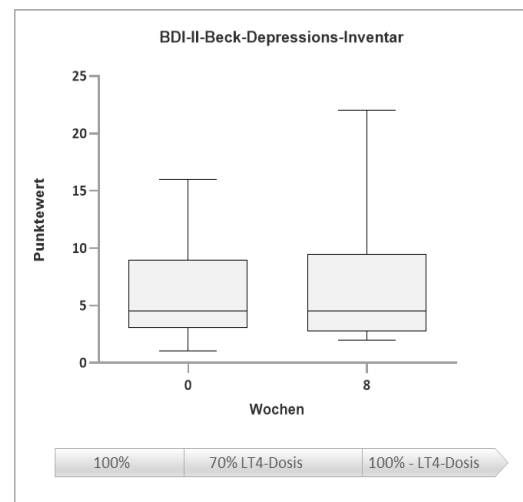


Abbildung 53: Boxplots zum BDI-II-Beck-Depressions-Inventar. Dargestellt sind die Mediane mit zugehörigen Quartilen und Endpunkten der Differenzen der Punktwerte auf der Skala im Vergleich Woche 0 zu Woche 8. 0-8 Punkte: keine Depression, 9-13 Punkte: minimale Depression, 14-19 Punkte: leichte Depression, 20-28 Punkte: mittelschwere Depression, 29-63 Punkte: schwere Depression. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.

Die Studienteilnehmer 01 und 09 hatten bereits zu Studienbeginn erhöhte Punktwerte (siehe Abbildung 52). Unter der Hypothyreose kam es bei den o.g. Probanden zu einer Zunahme der depressiven Symptomatik. Bei Erörterung dieser Ergebnisse und Nachfrage zu ggf. bestehender Suizidalität distanzieren sich die Studienteilnehmer hiervon glaubhaft. Eine Terminvereinbarung für ein informelles Erstgespräch in unserem Zentrum für integrative Psychotherapie wurde angeboten.

4. Diskussion

Wichtigste Voraussetzung für die Beantwortung der in der vorliegenden Studie gestellten Fragen nach frühen Veränderungen bei einer subklinischen Hypothyreose ist es, diese mildeste Form einer Schilddrüsenunterfunktion experimentell kontrolliert zu induzieren. Der gewählte experimentelle Ansatz erlaubt es, im Gegensatz zur Beobachtung endogener Formen den Beginn der Störung der Schilddrüsenfunktion, deren zeitlichen Verlauf und Ausmaß, d.h. die Höhe des TSH-Anstiegs exakt zu kontrollieren. In dieser Studie wurde dies durch Absenken der Substitutionsdosis mit L-Thyroxin um 30% über einen Zeitraum von 8 Wochen erreicht. Bei keinem der Studienteilnehmer waren mit Ausnahme ihres Ausfalls der Schilddrüsenfunktion relevante Gesundheitsstörungen bekannt und alle waren unter langfristiger Thyroxin-Substitution vor Studienbeginn stabil euthyreot. Durch die Intervention konnte ein Anstieg der mittleren TSH-Spiegel über den Referenzwert erreicht werden, während die korrespondierenden peripheren Schilddrüsenhormonwerte (fT3/fT4-Spiegel) im Referenzbereich verblieben. Damit wurde entsprechend der diagnostischen Kriterien das Ziel einer subklinischen Hypothyreose erreicht und der von M. Samuels ursprünglich beschriebene, experimentelle Ansatz unabhängig bestätigt (Samuels et al. 2007). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von Samuels war der TSH-Anstieg allerdings mit 7mU/l in der vorliegenden Studie vs. 17mU/l bei Samuels deutlich geringer. Eine mögliche Erklärung ist die kürzere Dauer der Absenkung der Thyroxin-Dosis im aktuellen Modell gegenüber 12 Wochen in der Vergleichsstudie. Trotzdem bleibt es überraschend, dass der mittlere TSH-Anstieg deutlich geringer ist und nur 2 Studienteilnehmer nach 4 Wochen und 1 Proband nach 8 Wochen der abgesenkten Levothyroxin-Dosis TSH Werte > 10 mU/l aufwiesen. Auch Unterschiede in der Jodversorgung zwischen Deutschland und Nordamerika scheinen zur Erklärung wenig wahrscheinlich. Zwar zeigen experimentelle wie epidemiologische Studien eine wichtige Bedeutung der Jodversorgung für die TSH-Spiegel, wobei die bessere Jodversorgung mit höheren zirkulierenden TSH-Konzentrationen verbunden ist (Brabant et al. 1992; Zhang et al. 2022; Zhou et al. 2022), aber all diese Daten beruhen auf einer normalen Schilddrüsenfunktion und

gelten nicht für die in beiden Studien vorliegenden Situation einer ausgefallenen körpereigenen Schilddrüsenhormonsynthese.

4.1 Veränderungen der Schilddrüsenhormonparameter

Der in der vorliegenden Untersuchung erreichte TSH-Bereich zwischen 5 und 10 mU/l wird als Grad 1 der subklinischen Hypothyreose bezeichnet, während die in der Studie von Samuels erreichten mittleren TSH-Spiegel einem Schweregrad 2 entsprechen (Biondi et al. 2019). Die Häufigkeit der Diagnose einer subklinischen Hypothyreose jeglichen Grades variiert in großen Bevölkerungsstudien mit Werten zwischen 0 und > 12 % außerordentlich stark (siehe Abbildung 54; Meta-Analyse von Leng & Razvi 2019 (Leng and Razvi 2019)). Dies ist, wie im Folgenden diskutiert, wesentlich durch methodische Varianzen geprägt.

Study [reference]	Place	Sample size	Population studied	Age range (years)	Measurement of thyroid function	Prevalence (%) Overt Subclinical Hypothyroidism
Framingham [9]	USA	2139	Both sexes	> 60	TSH & T4	2.5 7.9
Rotterdam [10]	Netherlands	10,318	Both sexes	≥ 45	TSH & FT4	0.8 9.1
Nagasaki [13]	Japan	2550	Atomic bomb survivors of both sexes	58.5*	TSH & FT4	NR 10.1
Cardiovascular Health Study [14]	USA	3233	Both sexes	> 65	TSH & FT4	1.6 15.0
Health ABC [15]	USA	2730	Both sexes	70–79	TSH & FT4	0.8 12.4
Zoetermeer [19]	Netherlands	403	Men only	73–94	TSH, FT4, FT3, rT3	0.2 1.5
Leiden 85+ [16]	Netherlands	558	Both sexes	85	TSH & FT4	7 5.0
Birmingham [17]	England	5960	Both sexes	≥ 65	TSH & FT4	0.4 2.9
Sau Paulo Ageing and Health Study [11]	Brazil	1373	Both sexes	≥ 65	TSH, FT4	5.7 6.5
Newcastle 85+ [18]	England	643	Both sexes	85	TSH, FT4, FT3, rT3	0.9 12.5
Longitudinal Aging Study [20]	Netherlands	1219	Both sexes	≥ 65	TSH	NR 5.3
InChianti study [23]	Italy	951	Both sexes	≥ 65	TSH, FT4, FT3	0.5 3.0

Abbildung 54: Prävalenz der Hypothyreose bei Älteren nach Leng & Razvi 2019

Allgemein wird ein fließender Übergang von der euthyreoten Situation zu einer overt Hypothyreose angenommen. Die potentiellen klinischen Risiken, die mit einer subklinischen Hypothyreose verbunden sind, steigen nach Metaanalysen mit dem Schweregrad an (Biondi et al. 2019). Nach den vorliegenden Meta-Analysen an großen internationalen Kollektiven zeigt sich, dass die Morbidität wie Mortalität bei Hypothyreose je nach Ausprägung durch kardiovaskuläre Faktoren wie Schlaganfall und/oder Herzinsuffizienz beziehungsweise Myokardinfarkt ansteigt. Daneben werden ein erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko sowie

neuropsychiatrische Symptome, verminderte Lebensqualität und Demenz diskutiert (Vestergaard and Mosekilde 2002; Jorde et al. 2006; Flynn et al. 2010; Cooper and Biondi 2012; Abrahamsen et al. 2015; Blum et al. 2015; Chaker et al. 2015; Stott et al. 2017; Feller et al. 2018; Wildisen et al. 2021; Hegedüs et al. 2022)

Kontrovers ist vor allem, inwieweit ein Schweregrad 1 bereits mit gesundheitlichen Risiken verbunden ist. Teil dieser offenen Fragen ist in der Unsicherheit der Diagnose einer subklinischen Hypothyreose begründet, die ausschließlich durch den gegenüber dem Referenzwert erhöhten TSH-Spiegel definiert wird. Eine solche Erhöhung der TSH-Spiegel kann als Kompensationsmechanismus bei sehr milder Unterfunktion der Schilddrüse aufgefasst werden und stellt in der allgemeinen Auffassung den ersten Schritt in der Entwicklung einer overten Hypothyreose dar. Allerdings können geringe TSH-Erhöhungen auch durch eine Reihe anderer z.T. physiologischer Veränderungen ausgelöst werden. Wie diskutiert führt eine Erhöhung der Jodzufuhr in der Nahrung zu einer TSH-Erhöhung (Brabant et al. 1992; Zhou et al. 2022). Daneben kann der TSH-Spiegel beispielsweise durch akuten Schlafentzug, durch Medikamente, in der Erholungsphase nach schwerer Allgemeinerkrankung oder durch individuelle genetische Veränderungen in der hypothalamisch-hypophysären Steuerung der Schilddrüsenfunktion erhöht sein (Brabant et al. 2006). Ein weiterer wichtiger Aspekt sind die interindividuellen Schwankungen der TSH-Sekretion. So konnte gezeigt werden, dass sowohl das Alter, die Jahreszeit, die circadiane Rhythmik der TSH-Sekretion und die pulsatile Ausschüttung einen Einfluss auf die TSH-Bestimmungen haben können. Auch ein erhöhter BMI-Wert führt zu einer Erhöhung des TSH-Wertes (van der Spoel et al. 2021). Noch wichtiger und im klinischen Alltag häufig unterschätzt ist die Variabilität der Laborbestimmungen. Beispielhaft konnte dies in einer vergleichenden Untersuchung von mehr als 400 unterschiedlicher, mit Routinebestimmungen befassten Laboreinrichtungen in Großbritannien gezeigt werden. Für die identischen Aliquots eines Serumpools mit Proben mit subklinischer Hypo- (mittlere TSH-Konzentration 7,23 mU/l) bzw. Hyperthyreose (mittlere TSH-Konzentration 0,13 mU/l) fanden sich Varianzen von mehr als 50% (Beckett and MacKenzie 2007). Dies lässt erwarten, dass bei der

ausschließlich biochemisch definierten Diagnose einer subklinischen Hypothyreose ex vivo, allein durch die laborbedingten Schwankungen der TSH-Werte, bei einer wesentlichen Anzahl von Patienten ein Grad 1 der Unterfunktion vermutet wird. Hinzu kommen Unsicherheiten in der Höhe der TSH-Spiegel bei der Definition von Referenzwerten. Diese wurden aus Daten großer Studien (Whickham Survey, Colorado-Studie, Rotterdam-Studie) generiert. Die Sensitivität der damals verwendeten Testsysteme ist den heutigen hochsensiblen, verwendeten Assays stark unterlegen und dies kann die Ergebnisse beeinflussen (Nicoloff and Spencer 1990; Beckett and MacKenzie 2007). Dies zeigt sich auch in einer engen Abhängigkeit der Referenzwerte von den im Test verwendeten Antikörper. In der Regel werden von den jeweiligen Anbietern weder Änderungen des verwendeten Antikörpers offengelegt noch werden diese bei jedem Antikörperwechsel an einem ausreichend großen, alters- und geschlechtsspezifischen Referenzkollektiv sicher Gesunder normiert. Letzteres ist nötig, da eine Anpassung der Referenzwerte insbesondere im Hinblick auf das Alter und der damit physiologischen Erhöhung des TSH-Wertes, als auch in der besonderen Situation der Schwangerschaft gefordert/diskutiert wird. Diese Unsicherheiten haben dazu geführt, dass Leitlinienempfehlungen mindestens zwei TSH-Bestimmungen vor der Diagnosestellung einer subklinischen Hypothyreose fordern (S. H. S. Pearce et al. 2013).

Durch die o.g. Gegebenheiten steigt, besonders in der Gruppe von Patienten mit einem Grad 1 einer subklinischen Hypothyreose, der Anteil von Personen mit Veränderungen, die nicht einer beginnenden Hypothyreose entsprechen. Interessanterweise ist allerdings trotz dieser Unklarheiten in der Diagnose und der Ungewissheit hinsichtlich der klinischen Folgen einer subklinischen Hypothyreose der Schwellenwert von TSH, der eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen bei subklinischer Hypothyreose auslöst, immer niedriger geworden. In einer Untersuchung von Medici et al. an 929684 Patienten in Kopenhagen, Dänemark wurde bei mehr als 83% der Patienten, bei denen eine Neueinstellung mit Thyroxin entschieden wurde, bei TSH-Werten unter 10 mU/L begonnen, wobei der Anteil der Patienten die bei Werten > 10 mU/L starteten kontinuierlich zwischen 2004 und 2015 von >50% auf < 30% abnahm. Dagegen wurde bei >10% der Patienten mit TSH-Spiegeln im Normbereich, d.h. zwischen 2,5 und 5 mU/l eine

Thyroxin-Substitution initiiert. Als Gründe für dieses Phänomen werden u.a. ein höheres Gesundheitsbewusstsein der Patienten und eine verstärkte sozialmediale Präsenz der Hypothyreose genannt (Medici et al. 2019).

Die hier nachgewiesenen, zweimalig erhöhten TSH-Konzentrationen, 4 und 8 Wochen nach Dosisänderung, erfüllen die Vorgaben der Leitlinienempfehlungen zur Diagnose einer subklinischen Hypothyreose (S. H. S. Pearce et al. 2013). Das bedeutet, dass die vorliegenden Studienbedingungen ein gutes Modell für die klinische Situation darstellen und damit auch in ihren klinischen, wie laborchemischen Folgen wichtige Entscheidungshilfen geben können.

Insbesondere bei den oben diskutierten schilddrüsenfunktionsunabhängigen Einflussgrößen auf die TSH-Spiegel wird dabei deutlich, wie wichtig die Suche nach zusätzlichen Biomarkern ist, die neben der TSH-Bestimmung eine klinisch relevante milde Unterfunktion der Schilddrüse anzeigen. Das hier gewählte Modell eignet sich gut, solch frühe und neue biochemische Marker zu erfassen und besonders nach möglichen frühen Änderungen objektiver Parameter wie kardiovaskulärer Marker oder Risikoparameter zu fahnden.

4.2 Subjektive Symptome, Schlafverhalten und Psyche

Mögliche Symptome einer subklinischen Hypothyreose wurden mittels einer standardisierten Abfrage in einer visuellen Analogskala sowie einem standardisierten Fragebogen zur Beurteilung des Schlafverhaltens und dem Beck Depressions-Inventar (BDI-II) zur Beurteilung einer depressiven Verstimmung erfasst. Bezüglich des Schlafes ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen. Dabei ist eine verstärkte Müdigkeit ein häufig genanntes Symptom der Hypothyreose-Patienten. Nach 8 Wochen subklinischer Hypothyreose war diese in der vorliegenden Studie nicht signifikant verändert ($p=0,25$). Dies passt gut zu metanalytischen Daten mehrerer Studien (Feller et al. 2018), die insgesamt auch keine Veränderungen in der subklinischen Hypothyreose sahen und kontrovers zu der Studie von Samuels et al., die bei ihren Patienten eine vermehrte Müdigkeit ($p=0,03$) nachweisen konnten. Auch die Arbeitsgruppe um Jorde beschreibt diesen Effekt (Jorde et al 2006). Möglicherweise sind die Unterschiede zur Studie von Samuels durch die stärkere Ausprägung der

subklinischen Hypothyreose erklärt (Grad 2 vs. Grad 1). Alle übrigen, „klassischen“ Hypothyreose-Symptome waren unverändert. Dies zeigt sich auch bei der Analyse der psychischen Verfassung, insbesondere einer eventuell beginnenden depressiven Symptomatik und bestätigt damit mehrere Studien, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer subklinischen Hypothyreose und veränderter Symptome einer depressiven Stimmungslage eruieren konnten (Kong et al. 2002; Jorde et al. 2006; Stott et al. 2017; Wildisen et al. 2020). Solche Unterschiede können allerdings nicht sicher herausgearbeitet werden, da wir primär auf subjektiv nicht beeinflussbare Endpunkte wie biochemische Marker im Blut, kardiovaskuläre Parameter oder auch MRT-Veränderungen (Göbel, Heldmann, et al. 2019; Göbel, Göttlich, et al. 2019) gezielt und auf ein Doppel-blind-Protokoll verzichtet haben. Die Erwartungshaltung der Studienteilnehmer war jedoch auf das Auftreten möglicher Symptome einer Hypothyreose ausgerichtet. Vor diesem Hintergrund sind die negativen Ergebnisse trotz der Einschränkungen durch das Studiendesign auch einschließlich der Nachbeobachtungsphase interessant. Sie passen gut zu den negativen Resultaten in der doppelt-blind angelegten Untersuchung von Samuels et al., die ebenfalls Einflüsse auf die Befindlichkeit, aber auch auf Kognition und Gedächtnis erfasst hat. Es fand sich in dieser Studie lediglich die o.g. verstärkte Müdigkeit und zusätzlich waren die Gedächtnisleistung in gering mit grenzwertiger Signifikanz eingeschränkt. Unter epidemiologischen Untersuchungen hat vor allem die „Colorado Thyroid Disease Prevalence Study“ mit 2336 Teilnehmern mit subklinischer Hypothyreose Einflüsse auf mit der Hypothyreose assoziierte Symptome erfasst. Bei einmaliger Messung von TSH zeigten sich nur sehr diskrete Veränderungen im Vergleich zu den euthyreoten Kontrollen, die individuell keine Zuordnung erlauben (siehe Abbildung 55). Aufgrund der eingangs erwähnten Störanfälligkeit des TSH-Wertes bleibt offen, wie viele dieser Teilnehmer tatsächlich eine subklinischen Hypothyreose aufwiesen, zumal sich ein erhöhter TSH-Wert in 62% der Fälle innerhalb von 5 Jahren wieder normalisiert (Meyerovitch et al. 2007).

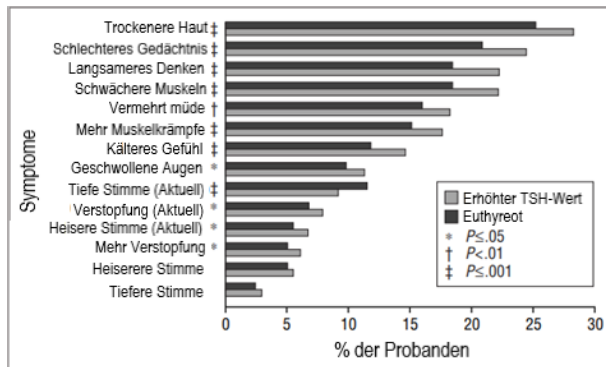


Abbildung 55: Untersuchungen von Symptomen und klinischen Zeichen bei euthyreoten Testpersonen (schwarzer Balken) und bei subklinischer Hypothyreose (grauer Balken) aus „Colorado Thyroid Disease Prevalence Study“ (modifiziert nach Canaris et al. 2000).

Neben diesen experimentellen Interventionsdaten, die nur einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten umfassen, konnten in einer Meta-Analyse von Feller et al. 21 randomisierte klinische Studien von mindestens 3-monatiger Dauer identifiziert werden, die den Effekt einer Schilddrüsenhormonsubstitution auf die Lebensqualität und die Symptome bei subklinischer Hypothyreose untersucht haben (Feller et al. 2018). Die Arbeit konnte zeigen, dass bei insgesamt mehr als 600 Patienten keine signifikanten Effekte nachweisbar waren.

Diese Daten passen gut zu den negativen Befunden aus dem aktuellen, hoch kontrollierten Modell und deuten an, dass Symptome zur Erfassung und Beurteilung einer subklinischen Hypothyreose, wie in den aktuellen Leitlinien gefordert, ungeeignet sind.

4.3 Kardiovaskuläre Regulation

Neben den Veränderungen von Befindlichkeit, Kognition und Lebensqualität legen die Auswertungen großer epidemiologischer Studien ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall nahe. Dies wurde durch den bekannten negativen Einfluss einer overtren Hypothyreose auf das Lipidprofil aber auch auf die Myokardfunktion begründet (Iervasi et al. 2007; Rodondi et al. 2010; Tseng et al. 2012; Rhee et al. 2017; Seo et al. 2018). In der overtren Hypothyreose wird neben einer Bradykardie vor allem eine verminderte

Linksherzfunktion und eine diastolische Hypertonie beobachtet (Klein and Ojamaa 2001; Chaker et al. 2022). Ähnliche Beobachtungen konnten auch bei der subklinischen Hypothyreose gemacht werden (Biondi et al. 1999; Monzani et al. 2001). Vor allem die beiden letztgenannten Funktionsstörungen werden mit einem erhöhten Gefäßwiderstand erklärt, welcher unter fehlender Wirkung der Schilddrüsenhormone auftritt. Diese beeinflussen u.a. die Produktion von Stickstoffmonoxid, welches gefäßdilatierend wirkt (Jabbar et al. 2017). In der vorliegenden Studie wurde daher eine 24h-Langzeitkontrolle von Blutdruck und Puls vor, nach Auslösung der subklinischen Hypothyreose und 8 Wochen nach Wiederaanpassung der Thyroxin-Dosis an die Ausgangsdosis integriert, um einen möglichen frühen Thyroxin-Einfluss auf diese kardiovaskulären Parameter zu erfassen. Hierbei zeigten die o.g. kardiovaskulären Parameter unter der hochkontrollierten, subklinischen Hypothyreose und auch nach erneuter reinduzierter Euthyreose keine signifikanten Veränderungen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die in diversen Studien beschriebenen negativen Effekte einer Hypothyreose vermutlich erst nach einer längeren oder auch stärkeren Reduktion der Schilddrüsenhormone auftreten. In einer großen Metaanalyse von Rodondi et al. an 3450 Patienten aus 11 Kohorten mit subklinischer Hypothyreose konnte gezeigt werden, dass lediglich die Probanden mit einem TSH-Wert $>10\text{mU/l}$ ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder koronare Mortalität haben (Rodondi et al. 2010). Hinlänglich sind sowohl die direkten Wirkungen am Myokard und an den peripheren Gefäßen über exprimierte TR bekannt (Klein and Ojamaa 2001; Jabbar et al. 2017).

Studien, welche die Wirkung einer Levothyroxin-Therapie auf Patienten mit subklinischer Hypothyreose untersuchten, erzielten dabei teils widersprüchliche Ergebnisse. Die Arbeitsgruppe um Monzani konnte neben positiven Effekten auf das Lipidprofil nachweisen, dass die Intimadicke, die als Frühform arteriosklerotischer Veränderungen angesehen wird, unter der Therapie um 11% abnahm (Monzani et al. 2004). Eine weitere Untersuchung aus dieser Arbeitsgruppe zeigte eine verbesserte linksventrikuläre Funktion (Monzani et al. 2001). In einer randomisiert-doppelt-blinden MRT-Studie von Jabbar et al. an Patienten mit Myokardinfarkt konnte unter Thyroxin-Therapie kein Nutzen der Therapie bei diesem Kollektiv im Vergleich mit der Placebogruppe eruiert werden.

Allerdings war der Serum-TSH-Spiegel (5,7mU/l) in dieser Studiengruppe auch nur milde erhöht. Das Risiko eines vorzeitigen kardialen Todes ist in dieser Patientengruppe mit zusätzlicher subklinischer Hypothyreose erhöht (Iervasi et al. 2007; Seo et al. 2018).

4.4 Steuerung von Appetit und Gewicht

Gewichtsveränderungen in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion sind lange bekannt und ein häufig genanntes Symptom in der ärztlichen Konsultation der Patienten. So kommt es bei Hyperthyreose zum Gewichtsverlust, der zum Teil mit einer Einschmelzung des Fettgewebes andererseits aber auch mit einem Abbau der Muskulatur erklärt wird (Riis et al. 2005; Lahesmaa et al. 2014). Die Gewichtsentwicklung bei Entwicklung einer Hypothyreose ist weniger klar, eine Gewichtszunahme wird aber als eines der klassischen Symptome beschrieben (Jameson et al. 2020). In der aktuellen Studie konnte keine Veränderung des Gewichtes sowohl subjektiv, durch Analyse der Fragebögen, als auch objektiv beobachtet werden. Dies deckt sich mit den Beobachtungen der Arbeitsgruppe um Samuels, die unter den nahezu identischen experimentellen Bedingungen ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf das Körpergewicht sahen. Auch die um 4 Wochen längere Phase der Hypothyreose bei Samuels beeinflusste das Körpergewicht nicht. Leider konnte im Rahmen der gewählten Untersuchungsbedingungen keine weitere Untersuchung bzgl. möglicher Veränderungen der Körperkomposition i.S. Fett oder Muskulatur vorgenommen werden. Hier hätten Verfahren wie Body-Impedanzmessung oder gar MRT angewendet werden müssen, um eine Veränderung der Muskel- und Fettmasse zu quantifizieren. So konnte die Arbeitsgruppe um Riis zeigen, dass bei initial hyperthyreoten Patienten nach 3-monatiger Therapie mit dem Thyreostatikum Methimazol das Gewicht um 4kg zunahm und sowohl die Fettmasse als auch Magermasse (u.a. Muskelgewebe) anstieg. Die Übertragbarkeit dieser Daten auf den Zustand der subklinischen Hypothyreose ist fraglich und ist sicherlich ein interessanter Aspekt für weiterführende Studien.

Ursache eines realen Gewichtszuwachses in der Hypothyreose könnte einerseits eine Absenkung des Grundumsatzes oder andererseits eine gesteigerte Nahrungsaufnahme bzw. Kombinationen beider Vorgänge sein. Frühe

Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Silva (Al-Adsani et al. 1997) legen eine enge Beziehung zum Grundumsatz nahe, wobei der Grundumsatz mit steigenden TSH-Spiegeln fällt. Dieser könnte über einen verminderten Verbrauch bei Hypothyreose einen Gewichtszuwachs erklären, wenn die Nahrungszufuhr über den Appetit nicht gegenläufig geregelt wird. Tierexperimentelle Modelle konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass Schilddrüsenhormone im ventromedialen Hypothalamus (VMH) über β 2-Rezeptor gesteuerte Mechanismen Einfluss auf die Energiehomöostase des Körpers haben. Bei Ausschaltung des β 2-Rezeptors am VMH kommt es zu einer Herabregulierung von Proopiomelanocortin (POMC), welches appetitzügelnd wirkt und zu einer vermehrten Expression von orexigen wirksamem Neuropeptid Y (NPY). Die untersuchten Mäuse waren hyperphag, hatten eine dreifach höhere Gewichtszunahme, einen erhöhten Fettanteil und eine verringerten Grundumsatz im Vergleich mit den Kontrolltieren (Hameed et al. 2017).

Mit dem primären Studienziel der vorliegenden Arbeit und den komplexen Problemen, auch organisatorischer Art, war es unmöglich, hier eine Untersuchung zur Messung des Grundumsatzes mit einzuschließen. Dagegen haben wir das Appetitverhalten orientierend durch Fragebögen zu Hunger und Nahrungspräferenzen sowie über die sogenannten „Wanting-“ und „Liking“- Tests erfasst. Diese neuropsychologischen Tests, welche erstmalig von K.C. Berridge beschrieben wurden, beruhen auf der Annahme, dass der Mensch grundsätzlich in der Lage ist, das generelle Mögen von Speisen („Liking“) vom tatsächlichen Verlangen danach („Wanting“) zu unterscheiden (Berridge 1996). In diesen Testansätzen, die das Verlangen nach bestimmten Speisen („Wanting“-Test) bzw. das Mögen („Liking“-Test) untersuchen, fand sich in unserer Untersuchung eine signifikante Veränderung der Präferenzen für das Mögen („Liking“) hochkalorisch nicht süßer Speisen bei Reinduktion der Euthyreose. Ein Verlangen („Wanting“) nach süßen, hochkalorischen Speisen in dieser Phase trat hingegen nicht auf. Dies und auch eine Veränderung des Appetits generell und der Appetit auf Süßes hatte sich als neuer Befund in der parallelen Studie der Arbeitsgruppe zur über ein achtwöchiges Intervall bestehenden experimentellen Hyperthyreose bei Gesunden gezeigt (Dirk 2019).

Letztlich könnten Gewichtsveränderungen durch einen erneut beginnenden, gesteigerten Grundumsatz erklärt werden, der eine Ablehnung für Speisen erzeugt, die zum schnellen Erreichen einer ausgeglichenen Energiebilanz ungeeignet sind. Einschränkend muss bei diesen Ergebnissen die geringe Probandenzahl (n=7) aufgrund technischer Defekte berücksichtigt werden. Da bislang nur (wenige) tierexperimentelle Daten zum Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf die Nahrungsaufnahme und das Appetitverhalten existieren (Patel et al. 2013; Hameed et al. 2017; Deal und Volkoff 2021), können diese Befunde gegenwärtig lediglich als Stimulus für weitere detaillierte Studien genutzt werden.

4.5 Einfluss auf konventionelle und neue Biomarker

Unter den hoch-kontrollierten Bedingungen tierexperimenteller Modelle konnte eine Reihe gewebespezifischer Biomarker klinisch diskutiert werden (Jansen et al. 2022), die auch von möglicher klinischer Bedeutung sind. Hierzu zählen auch Risikofaktoren, die kardiovaskulär mit einer Hypothyreose assoziiert sind, wie die metabolisch ungünstige Verschiebung des Lipidprofils mit Anstieg von LDL- und Abfall des HDL-Cholesterins sowie erhöhten Triglyzeriden (E. N. Pearce 2012; Zhao et al. 2016). Lipidparameter sind sensitiv von Schilddrüsenhormonen abhängig und werden insbesondere über TR β -assoziierte Mechanismen in der Leber geregelt. Die Schilddrüsenhormone regulieren dabei den Lipidstoffwechsel vorwiegend über die Steuerung der Transkription der beteiligten Gene. Dabei können sie zum einen lipolytisch als auch lipogenetisch in den Fettstoffwechsel eingreifen. Sie induzieren die Lipolyse und damit die Freierdung von freien Fettsäuren aus dem weißen Fettgewebe. Über spezifische Transporter werden die Fettsäuren in die Zelle transportiert und den Mitochondrien zur β -Oxidation zugeführt. Alle diese genannten Schritte werden von Schilddrüsenhormonen beeinflusst. Parallel dazu wird unter ihrer Wirkung die Rezeptordichte für LDL in der Leber reguliert (Sinha et al. 2018). Dies erklärt die berichteten LDL-Erhöhungen im Rahmen der Hypothyreose, da die Rezeptoren in diesem Zusammenhang herunterreguliert werden. Hierbei verschiebt sich das Lipidprofil und es kommt zu einer Erhöhung von LDL-, Gesamt-Cholesterin und durch verminderte Aktivierung des Cholesterintransportproteins (CETP) und der

hepatischen Lipase zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterins (Duntas 2002). Neben diesen lipolytischen Effekten, induzieren Schilddrüsenhormone auch die Lipogenese und Bildung von Cholesterin. Sie greifen neben der Steuerung der Lipidhomöostase auch in den Glukosestoffwechsel ein und sind beispielsweise in einer overten Unterfunktion der Schilddrüse mit einer Insulinresistenz, durch eine veränderte Verfügbarkeit des Insulins und Regulierung der membranösen Glukosetransporter assoziiert (Duntas et al. 2011; S. H. S. Pearce et al. 2013). Klinisch führt eine ausgeprägte Hypothyreose zu einer Erhöhung von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und der Triglyzeride (Kotwal et al. 2020). Weit weniger klar ist, ob bereits die subklinische Form einer Hypothyreose zu solchen Verschiebungen im Lipidprofil führt. Die bei subklinischer Hypothyreose vorliegenden Daten zu Veränderungen der Lipide sind uneinheitlich. Dies kann auf unterschiedlichen Ausprägungen der subklinischen Hypothyreose im Verlauf beruhen. Das vorliegende Modell erlaubt dagegen die Verschiebungen der Lipidkonstellationen eng mit der Veränderung der Schilddrüsenfunktion zu korrelieren. Hier finden sich keine signifikanten Veränderungen im Vergleich von Basalbedingungen, 8 Wochen subklinischer Hypothyreose und Wiederherstellung einer Euthyreose nach weiteren 8 Wochen. Dieser Befund widerspricht mehreren Studien, die allerdings im Gegensatz zu dem vorliegenden Ansatz die Wirkungen einer Thyroxin-Therapie nach Diagnose einer subklinischen Hypothyreose geprüft haben (Meier et al. 2001; Monzani et al. 2004; Razvi et al. 2007). Hier werden kleine, aber signifikante Effekte beschrieben. Meier et al. konnten nachweisen, dass der Einfluss der Levothyroxin-Therapie größer war, wenn der initiale TSH-Wert der Studienteilnehmer $>12\text{mU/l}$ lag. Weiterhin war die Wirkung größer, wenn bereits deutlich erhöhte Werte für LDL- und Gesamt-Cholesterin vorlagen (Meier et al. 2001). Im Gegensatz dazu konnte eine weitere, doppelt-blind angelegte Studie mit 40 Probanden keinen Vorteil einer Thyroxin-Therapie im Hinblick auf die Lipidprofile zeigen (Kong et al. 2002). Die Diskrepanz zu den Ergebnissen unserer Untersuchung könnte dabei in der Dauer und möglicherweise noch wichtiger im Ausmaß der subklinischen Hypothyreose liegen. In einer aktuellen Untersuchung von Shao et al. (Shao et al. 2022) an 45 Patienten mit subklinischer Hypothyreose fanden sich in Gesamt- und LDL-Cholesterin keine Unterschiede zu gesunden Kontrollen. Dagegen ließen sich

signifikant höhere Werte dieser Parameter bei 41 overt hypothyreoten Patienten nachweisen.

Obwohl eine große Anzahl an Parametern diskutiert werden, die die Schilddrüsenstoffwechsellage unabhängig von den klassischen Markern der Schilddrüsenfunktion, TSH, fT4 und fT3, beurteilen (Ito et al. 2017; Jansen et al. 2022), hat die geringe Trennschärfe und die Beeinflussung dieser Parameter durch andere Stellgrößen eine breitere klinische Nutzung fast aller dieser Biomarker bislang verhindert. Das hepatisch gebildete SHBG wird als einer der ganz wenigen Marker klinisch in der Differentialdiagnose zweier seltener Konstellationen diagnostisch genutzt, nämlich in der Differenzierung einer Schilddrüsenhormonresistenz von einem TSH produzierendem Hypophysentumor (TSHom). In beiden Konstellationen sind die TSH-Spiegel gemessen an den zirkulierenden fT3 und fT4-Konzentrationen inappropriat hoch. Da die SHBG-Spiegel auch in der Hyperthyreose ansteigen, sind diese bei Vorliegen eines TSHoms erhöht während bei einer Schilddrüsenhormonresistenz mit Mutation des TRß die Leber vor den erhöhten zirkulierenden Schilddrüsenhormonspiegeln geschützt ist und damit auch SHBG im Referenzbereich bleibt. In unserer Untersuchung fand sich keine Veränderung von SHBG. Dies passt zu den spärlichen Vorbefunden, die erniedrigte aber auch normale SHBG-Spiegel in einer subklinischen (wie overt) Hypothyreose diskutieren (Ito et al. 2017).

Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse (Xin et al. 2021) von insgesamt 11 Publikationen mit 1,265 Fällen und 894 Kontrollen legt eine mögliche Bedeutung von Cystatin C in der Beurteilung peripherer Schilddrüsenhormoneffekte nahe. Cystatin C ist ein nicht-glykolysiertes Protein, das durch viele wichtige Einflussgrößen wie u.a. Alter, Geschlecht, Entzündungsvorgänge, Lipide nicht beeinflusst wird. Es wird ausschließlich durch die Nierenfunktion reguliert und frei filtriert (Jayagopal et al. 2003). Daher könnte Cystatin C einen sensitiven Parameter der Schilddrüsenfunktion bei Nierengesunden darstellen. Diese Annahme passt zu Befunden zur subklinischen Hypo- und Hyperthyreose, die bei insgesamt 26 Patienten mit subklinischer Hypothyreose und einem mittleren Ausgangs-TSH von 7,8mU/l einen hochsignifikanten Anstieg von Cystatin C unter eingeleiteter Therapie mit Levothyroxin gemessen haben (Wiesli et al. 2003).

Ursächlich diskutiert für die verringerten Serumspiegel des Cystatin C unter der Hypothyreose wird eine abnehmende glomeruläre Filtrationsrate (GFR), induziert durch das bestehende, erniedrigte Herzminutenvolumen (HMV) im hypothyreoten Zustand (Biondi 2019). Vergleichbar waren die Cystatin-C Spiegel in der subklinischen Hyperthyreose höher als in der Euthyreose, was für milde Formen der Schilddrüsenfehlfunktion die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zu overter Hyper- wie Hypothyreose unterstützt (Fricker et al. 2003; Jayagopal et al. 2003; Greco et al. 2020). Unsere Untersuchungen konnten allerdings einen solchen Effekt nicht bestätigen. Dies kann wiederum durch die kurze Therapiedauer von 8 Wochen bedingt sein, die aber in den Daten von Wiesli nicht definiert wurde, was nahelegt, dass es sich um eine Routinekontrolle mit sehr viel längeren Intervallen handelt. Trotz der hohen Signifikanz waren zudem die absoluten Unterschiede in der letzteren Untersuchung gering. Die Arbeitsgruppe um Greco et al. konnte durch ihre Arbeit zeigen, dass Cystatin C zwar eine hohe Spezifität (98%), jedoch eine geringe Sensitivität (63%) in ihren Untersuchungen aufwies (Greco et al. 2020) so dass die Trennschärfe von Cystatin C als individuellem Marker nicht hoch einzuschätzen ist.

Als weitere, wichtige potentielle Biomarker werden u.a. Knochen-spezifische Parameter wie Osteocalcin diskutiert, aber auch Marker wie Selen und Kupfer (Mittag et al. 2010; Mittag et al. 2012; Jansen et al. 2022). Diese Parameter waren als Zielparameter der aktuellen Studie ebenfalls angedacht, konnten aber bislang nicht im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen bestimmt werden.

Unsere Arbeitsgruppe hat in einer kontrollierten, experimentellen Hyperthyreose an gesunden Probanden Veränderungen im Komplementsystem beobachtet (Pietzner et al. 2017). In Annahme eines auch eventuell bestehenden Zusammenhanges in der subklinischen Hypothyreose bestimmten wir C3- und C4-Komplement. Auch diese Parameter waren ohne signifikant verändertes Ergebnis und könnten vielleicht eine Veränderung bei länger anhaltender Hypothyreose zeigen. Da allerdings auch das Komplementsystem von vielen Faktoren beeinflusst werden kann, ist dieses, als alleiniger Biomarker der Hypothyreose sicherlich nicht geeignet.

Zusammenfassend erbrachte die Betrachtung sowohl der Sicherheitsmarker als auch der kardialen Risikofaktoren kein signifikantes Ergebnis.

4.6 Limitationen

Die Studie hat eine Reihe von Limitationen. Zum einen handelt es sich um eine zahlenmäßig kleine Untersuchung, die vor allem mit dem Ziel konzipiert wurde, Kandidaten für potentielle Biomarker zu suchen. In der jetzt vorliegenden Auswertung finden sich keine überzeugenden Daten, was nicht bedeutet, dass bei Anpassung der Zahlen solche Biomarker definiert werden können. Zudem war die Studie nicht als randomisierte Doppelblindstudie konzipiert. Für die Kandidatensuche von Biomarkern im Blut ist eine subjektive Beeinflussung durch den Probanden nicht zu erwarten und klinisch nutzbare, stabile biochemische Parameter sollten sich nicht durch subjektive Einflüsse ändern, um als solche valide zu sein. Bei anderen Parametern wie dem Schlafverhalten oder den durch Fragebögen erhobenen Daten zur Appetitregulation und psychischer Verfassung spielen subjektive Einflussgrößen eine potentiell wichtige Rolle. Daher müssen die in diesen Fragestellungen erhobenen Daten durch weitere Studien mit einem entsprechend optimierten Design abgesichert werden. Eine weitere Einschränkung stellt zum einen die inhomogene Alters- und Geschlechtsverteilung, aber auch die großen Variationen im Gewicht der Probanden dar. Männer sind in unserer Studie unterrepräsentiert und Ältere >70 Jahre nicht miteingeschlossen. Eine größere Studienpopulation bei der auch Subgruppenanalysen möglich sind, würde diesem Umstand Rechnung tragen. Für weitere Studien sollte dann auch die Länge der subklinischen Hypothyreose hinterfragt und ggf. angepasst werden. Es ist nicht auszuschließen, dass bei längerer Reduktion auch die Auslenkung der biochemischen Marker einen deutlicheren Trend aufzeigt. Letztlich wäre auch eine Beobachtung der kardialen Funktionen unter diesem Aspekt interessant und sollte um eine Messung der Gefäßsteifigkeit ergänzt werden. Dies war bei unserem Modell ebenfalls angedacht und ist aber aus technischen Gründen fehlgeschlagen.

5. Zusammenfassung

Die Definition neuer Biomarker zur Diagnose einer milden, subklinischen Schilddrüsenunterfunktion ist bei derer ausschließlich biochemisch basierten Definition dringend erforderlich. Diese Marker müssen unabhängig von den üblichen Routineparametern, TSH und den freien Schilddrüsenhormonen sein, da diese unter einer Reihe physiologischer und pathophysiologischer Bedingungen keine Aussage erlauben. Mit dem gewählten experimentellen Modell ist es gelungen, bei insgesamt 10 Probanden eine zeitlich und im Ausmaß definierte, subklinische Hypothyreose Grad 1 auszulösen. Der Einschluss einer Nachbeobachtung macht es zudem möglich, nicht nur die frühen klinischen wie biochemischen Veränderungen zu charakterisieren, sondern auch deren Normalisierung in der Euthyreose zu erfassen. TSH und fT4 reagieren hierbei am sensitivsten auf die experimentelle Änderung der Thyroxin-Dosis. Diese Änderungen korrespondieren nicht mit signifikanten Effekten auf Hypothyreose-spezifische Symptome, auf die gemessenen kardialen Parameter, Schlafverhalten oder das Körpergewicht. Es finden sich lediglich potentielle Einflüsse auf das Appetitverhalten, die durch weitere Prüfung abgesichert werden müssten. Die Messung biochemischer, von der Schilddrüsenfunktion abhängiger Marker wie SHBG, Cystatin-C oder der Lipide, zeigte keine Veränderungen. Diese negativen Ergebnisse werden auch durch fehlende Effekte auf das Metabolom gestützt, welche außerhalb dieser Dissertation im Rahmen des DFG-Projekts erhoben wurden. Zusammenfassend werfen diese und die wenigen epidemiologischen Daten aus der Literatur Fragen zur Bedeutung und zum Management einer subklinischen Hypothyreose auf. Leitlinien weisen auf ihre Risiken hin, wobei die vorliegende explorative Studie keine Veränderungen erfassen konnte. Weiterhin empfehlen die Leitlinien einen Therapieversuch mit Thyroxin bei Hypothyreose-typischen Symptomen, welcher unter Therapie evaluiert und je nach Besserung der Symptomatik fortgesetzt oder beendet werden soll. Die vorliegende Studie unter hochkontrollierten, experimentellen Bedingungen stellt diese Empfehlung in Frage, weil unklar bleibt, wie der Erfolg einer solchen individuellen Substitutionstherapie überprüft werden soll und wie dem potentiellen Risiko einer Übertherapie (Silverstein and Grady 2021) früh entgegengesteuert werden kann.

6. Literaturverzeichnis

- Abrahamsen, Bo, Henrik L. Jørgensen, Anne Sofie Laulund, Mads Nybo, Doug C. Bauer, Thomas H. Brix, and Laszlo Hegedüs. 2015. The Excess Risk of Major Osteoporotic Fractures in Hypothyroidism Is Driven by Cumulative Hyperthyroid as Opposed to Hypothyroid Time: An Observational Register-Based Time-Resolved Cohort Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research* 30: 898–905. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2416>.
- Al-Adsani, Hana, L. John Hoffer, and J. Enrique Silva. 1997. Resting Energy Expenditure is Sensitive to Small Dose Changes in Patients on Chronic Thyroid Hormone Replacement*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82: 1118–1125. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.4.3873>.
- Alexander, Erik K., Elizabeth N. Pearce, Gregory A. Brent, Rosalind S. Brown, Herbert Chen, Chrysoula Dosiou, William A. Grobman, et al. 2017. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 27. Mary Ann Liebert, Inc., publishers: 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
- Beckett, Geoff, and Finlay MacKenzie. 2007. Thyroid guidelines - are thyroid-stimulating hormone assays fit for purpose? *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine* 44: 203–208. <https://doi.org/10.1258/000456307780480945>.
- Berridge, Kent C. 1996. Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 20: 1–25. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(95\)00033-B](https://doi.org/10.1016/0149-7634(95)00033-B).
- Biondi, Bernadette, Anne R. Cappola, and David S. Cooper. 2019. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA* 322: 153. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9052>.
- Biondi, Bernadette, Serafino Fazio, Emiliano Antonio Palmieri, Carlo Carella, Nicola Panza, Antonio Cittadini, Filomena Bonè, Gaetano Lombardi, and Luigi Saccà. 1999. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84: 2064–2067. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.6.5733>.
- Blum, Manuel R., Douglas C. Bauer, Tinh-Hai Collet, Howard A. Fink, Anne R. Cappola, Bruno R. da Costa, Christina D. Wirth, et al. 2015. Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk: A Meta-analysis. *JAMA* 313: 2055. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5161>.
- Brabant, G., P. Beck-Peccoz, B. Jarzab, P. Laurberg, J. Orgiazzi, I. Szabolcs, A. P. Weetman, and W. M. Wiersinga. 2006. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *European Journal of Endocrinology* 154. European Society of Endocrinology: 633–637. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02136>.
- Brabant, G., P. Bergmann, C.M. Kirsch, J. Köhrle, R.D. Hesch, and A. von zur Mühlen. 1992. Early adaptation of thyrotropin and thyroglobulin secretion to experimentally decreased iodine supply in man. *Metabolism* 41: 1093–1096. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(92\)90291-H](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90291-H).
- Brenta, Gabriela, Marta Schnitman, Mirta Gurfinkiel, Sergio Damilano, Alfredo Pierini, Isaac Sinay, and Mario Alberto Pisarev. 1999. Variations of Sex

- Hormone-Binding Globulin in Thyroid Dysfunction. *Thyroid* 9: 273–277. <https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.273>.
- Canaris, Gay J., Neil R. Manowitz, Gilbert Mayor, and E. Chester Ridgway. 2000. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Archives of Internal Medicine* 160: 526. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>.
- Canaris, Gay J, John F Steiner, and E Chester Ridgway. 1997. Do Traditional Symptoms of Hypothyroidism Correlate with Biochemical Disease? *Journal of General Internal Medicine* 12: 544–550. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.07109.x>.
- Carlé, Allan, Inge Bülow Pedersen, Nils Knudsen, Hans Perrild, Lars Ovesen, and Peter Laurberg. 2014. Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case–control study. *European Journal of Endocrinology* 171: 593–602. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0481>.
- Chaker, Loyal, Christine Baumgartner, Wendy P. J. den Elzen, M. Arfan Ikram, Manuel R. Blum, Tinh-Hai Collet, Stephan J. L. Bakker, et al. 2015. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100: 2181–2191. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1438>.
- Chaker, Loyal, Salman Razvi, Isabela M. Bensenor, Fereidoun Azizi, Elizabeth N. Pearce, and Robin P. Peeters. 2022. Hypothyroidism. *Nature Reviews Disease Primers* 8: 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>.
- Colucci, Philippe, Corinne Seng Yue, Murray Ducharme, and Salvatore Benvenaga. 2013. A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *European Endocrinology* 9: 40–47. <https://doi.org/10.17925/EE.2013.09.01.40>.
- Cooper, David S., and Bernadette Biondi. 2012. Subclinical thyroid disease. *The Lancet* 379. Elsevier: 1142–1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6).
- Dayan, Colin M., and Vijay Panicker. 2009. Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. *Nature Reviews Endocrinology* 5. Nature Publishing Group: 211–218. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.19>.
- Deal, Cole K., and Helene Volkoff. 2021. Effects of thyroxine and propylthiouracil on feeding behavior and the expression of hypothalamic appetite-regulating peptides and thyroid function in goldfish (*Carassius auratus*). *Peptides* 142: 170578. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170578>.
- Dirk, Anna-Luise. 2019. Experimentell induzierte Hyperthyreose. Eine umfassende Untersuchung physiologischer und biochemischer Parameter unter kontrollierten in vivo Bedingungen. Inaugural-Dissertation, Humanmedizin. Universität zu Lübeck.
- Duntas, Leonidas H. 2002. Thyroid disease and lipids. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 12: 287–293. <https://doi.org/10.1089/10507250252949405>.
- Duntas, Leonidas H., Jacques Orgiazzi, and Georg Brabant. 2011. The interface between thyroid and diabetes mellitus: Interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 75: 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x>.
- Feller, Martin, Marieke Snel, Elisavet Moutzouri, Douglas C. Bauer, Maria de Montmollin, Drahomir Aujesky, Ian Ford, et al. 2018. Association of Thyroid

- Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 320: 1349. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13770>.
- Flynn, Robert W., Sandra R. Bonellie, Roland T. Jung, Thomas M. MacDonald, Andrew D. Morris, and Graham P. Leese. 2010. Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration and Morbidity from Cardiovascular Disease and Fractures in Patients on Long-Term Thyroxine Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95: 186–193. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1625>.
- Fricker, Manuel, Peter Wiesli, Michael Brändle, Beat Schwegler, and Christoph Schmid. 2003. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney International* 63: 1944–1947. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00925.x>.
- Garber, Jeffrey R., Rhoda H. Cobin, Hossein Gharib, James V. Hennessey, Irwin Klein, Jeffrey I. Mechanick, Rachel Pessah-Pollack, Peter A. Singer, and Kenneth A. Woeber. 2012. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice* 18. Elsevier: 988–1028. <https://doi.org/10.4158/EP12280.GL>.
- Garmendia Madariaga, Ane, Silvia Santos Palacios, Francisco Guillén-Grima, and Juan C. Galofré. 2014. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99: 923–931. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>.
- Göbel, Anna, Martin Göttlich, Marcus Heldmann, René Georges, Relana Nieberding, Berenike Rogge, Alexander Sartorius, Georg Brabant, and Thomas F. Münte. 2019. Experimentally induced subclinical hypothyroidism causes decreased functional connectivity of the cuneus: A resting state fMRI study. *Psychoneuroendocrinology* 102: 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.012>.
- Göbel, Anna, Marcus Heldmann, Martin Göttlich, René Goerges, Relana Nieberding, Alexander Sartorius, Georg Brabant, and Thomas F. Münte. 2019. Partial withdrawal of levothyroxine treated disease leads to brain activations and effects on performance in a working memory task: A pilot study. *Journal of Neuroendocrinology* 31: e12707. <https://doi.org/10.1111/jne.12707>.
- Greco, Marta, Daniela Patrizia Foti, Antonio Aversa, Giorgio Fuiano, Antonio Brunetti, and Mariadelina Simeoni. 2020. Cystatin C, a Controversial Biomarker in Hypothyroid Patients under Levothyroxine Therapy: THYRenal, a Pilot Cohort Observational Study. *Journal of Clinical Medicine* 9: 2958. <https://doi.org/10.3390/jcm9092958>.
- Green, Max E., Victor Bernet, and Joseph Cheung. 2021. Thyroid Dysfunction and Sleep Disorders. *Frontiers in Endocrinology* 12.
- Groeneweg, Stefan, Ferdy S. van Geest, Robin P. Peeters, Heike Heuer, and W. Edward Visser. 2020. Thyroid Hormone Transporters. *Endocrine Reviews* 41: bnz008. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz008>.
- Hameed, Saira, Michael Patterson, Waljit S. Dhillon, Sofia A. Rahman, Yue Ma, Christopher Holton, Apostolos Gogakos, et al. 2017. Thyroid Hormone Receptor Beta in the Ventromedial Hypothalamus Is Essential for the

- Physiological Regulation of Food Intake and Body Weight. *Cell Reports* 19: 2202–2209. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.066>.
- HAMPL, Richard, Radmila Kancheva, Martin Hill, Marie Bičíková, and Karel Vondra. 2003. Interpretation of Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Thyroid Disorders. *Thyroid* 13: 755–760. <https://doi.org/10.1089/105072503768499644>.
- Hegedüs, Laszlo, Antonio C. Bianco, Jacqueline Jonklaas, Simon H. Pearce, Anthony P. Weetman, and Petros Perros. 2022. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nature Reviews Endocrinology* 18: 230–242. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00625-8>.
- Iervasi, Giorgio, Sabrina Molinaro, Patrizia Landi, Maria Chiara Taddei, Elena Galli, Fabio Mariani, Antonio L'Abbate, and Alessandro Pingitore. 2007. Association Between Increased Mortality and Mild Thyroid Dysfunction in Cardiac Patients. *Archives of Internal Medicine* 167: 1526–1532. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1526>.
- Ito, Mitsuru, Akira Miyauchi, Mako Hisakado, Waka Yoshioka, Akane Ide, Takumi Kudo, Eijun Nishihara, et al. 2017. Biochemical Markers Reflecting Thyroid Function in Athyreotic Patients on Levothyroxine Monotherapy. *Thyroid* 27: 484–490. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0426>.
- Jabbar, Avais, Alessandro Pingitore, Simon H. S. Pearce, Azfar Zaman, Giorgio Iervasi, and Salman Razvi. 2017. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology* 14: 39–55. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.174>.
- Jameson, J. Larry, Susan J. Mandel Mandel, and Anthony P. Weetman. 2020. "Hypothyreose" in *Harrisons innere Medizin*. 20. Auflage, deutsche Ausgabe, S. 3348-3352. New York: McGraw-Hill Education.
- Jansen, Heleen I., Eveline Bruinstroop, Annemieke C. Heijboer, and Anita Boelen. 2022. Biomarkers indicating tissue thyroid hormone status: ready to be implemented yet? *Journal of Endocrinology* 253. Bioscientifica Ltd: R21–R45. <https://doi.org/10.1530/JOE-21-0364>.
- Jayagopal, Vijay, Brian G Keevil, Stephen L Atkin, Paul E Jennings, and Eric S Kilpatrick. 2003. Paradoxical Changes in Cystatin C and Serum Creatinine in Patients with Hypo- and Hyperthyroidism. *Clinical Chemistry* 49: 680–681. <https://doi.org/10.1373/49.4.680>.
- Jorde, Rolf, Knut Waterloo, Hilde Storhaug, Audhild Nyrnes, Johan Sundsfjord, and Trond Geir Jenssen. 2006. Neuropsychological Function and Symptoms in Subjects with Subclinical Hypothyroidism and the Effect of Thyroxine Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91: 145–153. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1775>.
- Klein, Irwin, and Kaie Ojamaa. 2001. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. Edited by Franklin H. Epstein. *New England Journal of Medicine* 344: 501–509. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440707>.
- Kong, Wing May, Maleyca H Sheikh, Peter J Lumb, Danielle B Freedman, Martin Crook, Caroline J Doré, and Nicholas Finer. 2002. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *The American Journal of Medicine* 112: 348–354. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01022-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01022-7).
- Kotwal, Anupam, Tiffany Cortes, Natalia Genere, Oksana Hamidi, Sina Jasim, Connie B Newman, Larry J Prokop, M Hassan Murad, and Fares Alahdab. 2020. Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic

- Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 105: 3683–3694. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa672>.
- Koulouri, Olympia, Carla Moran, David Halsall, Krishna Chatterjee, and Mark Gurnell. 2013. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 27: 745–762. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.003>.
- Krankheitskosten nach Alter Geschlecht ICD-10 ab 2015. Primärquelle: Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn, KKR. 2023. www.gbe-bund.de. Heruntergeladen am 15.02.2023.
- Krude, Heiko. 2020. Schilddrüsenhormontransport. In *Harrisons Innere Medizin*, ed. Norbert Suttrop, Martin Möckel, Britta Siegmund, and Manfred Dietel, 20. Auflage, 3340–3347. ABW Verlag. <https://doi.org/10.1055/b000000107>.
- Lahesmaa, Minna, Janne Orava, Camilla Schalin-Jäntti, Minna Soinio, Jarna C. Hannukainen, Tommi Nojonen, Anna Kirjavainen, et al. 2014. Hyperthyroidism Increases Brown Fat Metabolism in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99: E28–E35. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2312>.
- Lazarus, John, Rosalind S. Brown, Chantal Daumerie, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Roberto Negro, and Bijay Vaidya. 2014. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *European Thyroid Journal* 3. S. Karger AG: 76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>.
- Leng, Owain, and Salman Razvi. 2019. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Research* 12: 2. <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3>.
- Medici, Bjarke Borregaard, Birte Nygaard, Jeppe Lerche la Cour, Mia Klinten Grand, Volkert Siersma, Dagny Ros Nicolaisdottir, Bent Lind, Niels de Fine Olivarius, and Christen Lykkegaard Andersen. 2019. Changes in Prescription Routines for Treating Hypothyroidism Between 2001 and 2015: An Observational Study of 929,684 Primary Care Patients in Copenhagen. *Thyroid* 29: 910–919. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0539>.
- Meier, Christian, Jean-Jacques Staub, Carl-Bénédict Roth, Merih Guglielmetti, Maya Kunz, André R. Miserez, Jürgen Drewe, Peter Huber, Richard Herzog, and Beat Müller. 2001. TSH-Controlled L-Thyroxine Therapy Reduces Cholesterol Levels and Clinical Symptoms in Subclinical Hypothyroidism: A Double Blind, Placebo-Controlled Trial (Basel Thyroid Study). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86: 4860–4866. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7973>.
- Meyerovitch, Joseph, Pnina Rotman-Pikielny, Michael Sherf, Erez Battat, Yair Levy, and Martin I. Surks. 2007. Serum Thyrotropin Measurements in the Community: Five-Year Follow-up in a Large Network of Primary Care Physicians. *Archives of Internal Medicine* 167: 1533–1538. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1533>.
- Mittag, Jens, Thomas Behrends, Carolin S. Hoefig, Björn Vennström, and Lutz Schomburg. 2010. Thyroid Hormones Regulate Selenoprotein Expression and Selenium Status in Mice. *PLOS ONE* 5. Public Library of Science: e12931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012931>.
- Mittag, Jens, Thomas Behrends, Kristina Nordström, Joao Anselmo, Björn Vennström, and Lutz Schomburg. 2012. Serum copper as a novel biomarker for resistance to thyroid hormone. *Biochemical Journal* 443: 103–109. <https://doi.org/10.1042/BJ20111817>.

- Möhlig, Matthias. 2020. 376 Hypothyreose. In *Harrisons Innere Medizin*, ed. Norbert Suttorp, Martin Möckel, Britta Siegmund, and Manfred Dietel, 20. Auflage, 3348–3353. ABW Verlag. <https://doi.org/10.1055/b000000107>.
- Monzani, F., N. Caraccio, M. Kozàkowà, A. Dardano, F. Vittone, A. Virdis, S. Taddei, C. Palombo, and E. Ferrannini. 2004. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo- Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89: 2099–2106. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031669>.
- Monzani, Fabio, Vitantonio Di Bello, Nadia Caraccio, Alessio Bertini, Davide Giorgi, Costantino Giusti, and Ele Ferrannini. 2001. Effect of Levothyroxine on Cardiac Function and Structure in Subclinical Hypothyroidism: A Double Blind, Placebo-Controlled Study 86.
- Moon, Shinje, Min Joo Kim, Jae Myung Yu, Hyung Joon Yoo, and Young Joo Park. 2018. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid* 28: 1101–1110. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0414>.
- Moran, Carla, and Krishna Chatterjee. 2015. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 29. Nuclear Hormone Receptors for the Clinician: 647–657. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.007>.
- Moran, Carla, Nadia Schoenmakers, W. Edward Visser, Erik Schoenmakers, Maura Agostini, and Krishna Chatterjee. 2022. Genetic disorders of thyroid development, hormone biosynthesis and signalling. *Clinical Endocrinology* 97: 502–514. <https://doi.org/10.1111/cen.14817>.
- Nicoloff, John T., and Carole A. Spencer. 1990. The Use and Misuse of the Sensitive Thyrotropin Assays. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 71: 553–558. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-3-553>.
- Patel, K., A. Joharapurkar, N. Dhanesha, V. Patel, S. Kshirsagar, P. Raval, S. Raval, and M. R. Jain. 2013. Thyroid Hormone Modulates Food Intake and Glycemia via Ghrelin Secretion in Zucker Fatty rats. *Drug Research*. © Georg Thieme Verlag KG: 523–529. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363222>.
- Pearce, Elizabeth N. 2012. Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97: 326–333. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2532>.
- Pearce, Simon H.S., Georg Brabant, Leonidas H. Duntas, Fabio Monzani, Robin P. Peeters, Salman Razvi, and Jean-Louis Wemeau. 2013. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal* 2: 215–228. <https://doi.org/10.1159/000356507>.
- Persani, Luca, Georg Brabant, Mehul Dattani, Marco Bonomi, Ulla Feldt-Rasmussen, Eric Fliers, Annette Gruters, Dominique Maiter, Nadia Schoenmakers, and A.S. Paul van Trotsenburg. 2018. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *European Thyroid Journal* 7: 225–237. <https://doi.org/10.1159/000491388>.
- Pietzner, Maik, Beatrice Engelmann, Tim Kacprowski, Janine Golchert, Anna-Luise Dirk, Elke Hammer, K. Alexander Iwen, et al. 2017. Plasma proteome and metabolome characterization of an experimental human thyrotoxicosis model. *BMC Medicine* 15: 6. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0770-8>.

- Pietzner, Maik, Ina Lehmpful, Nele Friedrich, Claudia Schurmann, Till Ittermann, Marcus Dörr, Matthias Nauck, et al. 2015. Translating pharmacological findings from hypothyroid rodents to euthyroid humans: is there a functional role of endogenous 3,5-T₂? *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 25: 188–197. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0262>.
- Razvi, Salman, Lorna Ingoe, Gill Keeka, Crispian Oates, Carolyn McMillan, and Jolanta U. Weaver. 2007. The Beneficial Effect of L -Thyroxine on Cardiovascular Risk Factors, Endothelial Function, and Quality of Life in Subclinical Hypothyroidism: Randomized, Crossover Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92: 1715–1723. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1869>.
- Rhee, Connie M., Amy S. You, Danh V. Nguyen, Steven M. Brunelli, Matthew J. Budoff, Elani Streja, Tracy Nakata, Csaba P. Kovessy, Gregory A. Brent, and Kamyar Kalantar-Zadeh. 2017. Thyroid Status and Mortality in a Prospective Hemodialysis Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102: 1568–1577. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3616>.
- Riis, Anne Lene Dalkjær, Jens Otto Lunde Jørgensen, Signe Gjedde, Helene Nørrelund, Anne Grethe Jurik, K. S. Nair, Per Ivarsen, Jørgen Weeke, and Niels Møller. 2005. Whole body and forearm substrate metabolism in hyperthyroidism: evidence of increased basal muscle protein breakdown. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 288. American Physiological Society: E1067–E1073. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00253.2004>.
- Rodondi, Nicolas, Wendy P. J. den Elzen, Douglas C. Bauer, Anne R. Cappola, Salman Razvi, John P. Walsh, Bjørn O. Åsvold, et al. 2010. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 304: 1365–1374. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>.
- Samuels, M. H., K. G. Schuff, N. E. Carlson, P. Carello, and J. S. Janowsky. 2007. Health Status, Mood, and Cognition in Experimentally Induced Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92: 2545–2551. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0011>.
- Seo, Suk Min, Yoon-Seok Koh, Hun-Jun Park, Dong Bin Kim, Sung Ho Her, Jong Min Lee, Chul Soo Park, et al. 2018. Thyroid stimulating hormone elevation as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Cardiology* 41: 1367–1373. <https://doi.org/10.1002/clc.23062>.
- Shao, Feifei, Rui Li, Qian Guo, Rui Qin, Wenxiu Su, Huiyong Yin, and Limin Tian. 2022. Plasma Metabolomics Reveals Systemic Metabolic Alterations of Subclinical and Clinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 108: 13–25. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac555>.
- Silverstein, William K., and Deborah Grady. 2021. Overuse of Levothyroxine in Patients With Subclinical Hypothyroidism: Time to “Leve”-Out-Thyroxine. *JAMA Internal Medicine* 181: 1286. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2690>.
- Simmonds, M. J., and S. C. L. Gough. 2004. Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clinical and Experimental Immunology* 136: 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02424.x>.

- Sinha, Rohit A., Brijesh K. Singh, and Paul M. Yen. 2018. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nature Reviews Endocrinology* 14: 259–269. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.10>.
- van der Spoel, Evie, Ferdinand Roelfsema, and Diana van Heemst. 2021. Within-Person Variation in Serum Thyrotropin Concentrations: Main Sources, Potential Underlying Biological Mechanisms, and Clinical Implications. *Frontiers in Endocrinology* 12: 619568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.619568>.
- Stott, David J., Nicolas Rodondi, Patricia M. Kearney, Ian Ford, Rudi G.J. Westendorp, Simon P. Mooijaart, Naveed Sattar, et al. 2017. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* 376: 2534–2544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603825>.
- Taylor, Peter N., Diana Albrecht, Anna Scholz, Gala Gutierrez-Buey, John H. Lazarus, Colin M. Dayan, and Onyebuchi E. Okosieme. 2018. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology* 14: 301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>.
- Tseng, Fen-Yu, Wen-Yuan Lin, Cheng-Chieh Lin, Long-Teng Lee, Tsai-Chung Li, Pei-Kun Sung, and Kuo-Chin Huang. 2012. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Increased Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 60: 730–737. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.047>.
- Vestergaard, Peter, and Leif Mosekilde. 2002. Fractures in Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism: A Nationwide Follow-Up Study in 16,249 Patients. *Thyroid* 12: 411–419. <https://doi.org/10.1089/105072502760043503>.
- van Vliet, Nicolien A., Maxime M. Bos, Carisha S. Thesing, Loyal Chaker, Maik Pietzner, Evelyn Houtman, Matt J. Neville, et al. 2021. Higher thyrotropin leads to unfavorable lipid profile and somewhat higher cardiovascular disease risk: evidence from multi-cohort Mendelian randomization and metabolomic profiling. *BMC Medicine* 19: 266. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02130-1>.
- WIdO - Wissenschaftliches Institut der AOK (PharMaAnalyst) 2022. <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst>. Heruntergeladen am 27.03.2023.
- Wiesli, Peter, Beat Schwegler, Giatgen A. Spinass, and Christoph Schmid. 2003. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clinica Chimica Acta* 338: 87–90. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.07.022>.
- Wildisen, Lea, Cinzia Del Giovane, Elisavet Moutzouri, Shanthi Beglinger, Lamprini Syrogiannouli, Tinh-Hai Collet, Anne R. Cappola, et al. 2020. An individual participant data analysis of prospective cohort studies on the association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms. *Scientific Reports* 10. Nature Publishing Group: 19111. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75776-1>.
- Wildisen, Lea, Martin Feller, Cinzia Del Giovane, Elisavet Moutzouri, Robert S. Du Puy, Simon P. Mooijaart, Tinh-Hai Collet, et al. 2021. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 4: e2036645. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36645>.

- Xin, Caihong, Jing Xie, Huaying Fan, Xin Sun, and Bimin Shi. 2021. Association Between Serum Cystatin C and Thyroid Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology* 12: 766516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.766516>.
- Zhang, Kaiwen, Jing Cheng, Jie Yu, Yingchao Chen, Xiaye Shi, Chunfang Zhu, Yingli Lu, Ningjian Wang, and Bing Han. 2022. Trends in Iodine Status Among U.S. Children and Adults: A Cross-Sectional Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data from 2001–2004 to 2017–2020. *Thyroid* 32. Mary Ann Liebert, Inc., publishers: 962–971. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0103>.
- Zhao, Meng, Lu Liu, Fei Wang, Zhongshang Yuan, Xu Zhang, Chao Xu, Yongfeng Song, et al. 2016. A Worthy Finding: Decrease in Total Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Treated Mild Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 26. Mary Ann Liebert, Inc., publishers: 1019–1029. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0010>.
- Zhou, Qing, Shuai Xue, Li Zhang, and Guang Chen. 2022. Trace elements and the thyroid. *Frontiers in Endocrinology* 13: 904889. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.904889>.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Beziehung von TSH zu fT4 und ihre Auslenkung bei typischen pathophysiologischen Störungen wie einer Schilddrüsenhormonresistenz oder bei einem TSH-produzierenden Hypophysentumor (TSH inappropriat hoch) bzw. inappropriat niedrig (Beispiel zentrale Hypothyreose).	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Steuerung der Schilddrüsenfunktion (modifiziert nach Dayan and Panicker 2009).....	5
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Wirkung einer TR α Mutation auf Zielsysteme als Beispiel für die organspezifische Wirkung von Schilddrüsenhormonen (modifiziert nach Moran und Chatterjee 2015).	8
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studienablaufes. MRT=Magnet-Resonanz-Tomographie.....	16
Abbildung 5: Individueller TSH-Serumspiegelverlauf in mU/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,5 mU/l und einer Obergrenze von 3,3 mU/l als gepunktete Linie eingezeichnet. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	24
Abbildung 6: TSH-Serumspiegel in mU/l. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen, Endpunkte und Signifikanz: * = $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,5 mU/l und einer Obergrenze von 3,3 mU/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	24
Abbildung 7: Individueller fT4-Serumspiegelverlauf in pmol/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 11,8 pmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet und einer Obergrenze außerhalb der dargestellten Skala von 24,6 pmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	26
Abbildung 8: fT4-Serumspiegel in pmol/l. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen, Endpunkte und Signifikanzen: * = $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$, *** = $p \leq 0,001$. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 11,8 pmol/l und einer Obergrenze von 24,6 pmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	26
Abbildung 9: Individueller fT3-Serumspiegelverlauf in pmol/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 2,3 pmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet und einer	

Obergrenze außerhalb der dargestellten Skala von 6,3 pmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	27
Abbildung 10: fT3-Serumspiegel in pmol/l. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen, Endpunkte und Signifikanzen: * = $p \leq 0,05$. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 2,3 pmol/l und einer Obergrenze von 6,3 pmol/l. LT4- Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	27
Abbildung 11: Individuelle SHBG-Serumspiegel (Sexual Hormon bindendes Globulin) in mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	28
Abbildung 12: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte. Der SHBG-Serumspiegel (Sexual Hormon bindendes Globulin) des Kollektivs in mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	28
Abbildung 13: Individueller Verlauf der Cystatin C-Serumkonzentrationen in mg/l. Referenzbereich bis 1.11 mg/l als gepunktete Linie eingezeichnet. Rechts: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte in mg/l. LT4- Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	29
Abbildung 14: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte. der Cystatin C-Serumspiegel des Kollektivs in mg/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	29
Abbildung 15: Individueller C3-Komplement-Serumspiegel in g/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,9 g/l als gepunktete Linie eingezeichnet und einer Obergrenze außerhalb der dargestellten Skala von 1,8 g/l.	30
Abbildung 16: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte in g/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	30
Abbildung 17: Individueller Verlauf des Serum-C4-Komplementspiegels in g/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,1 g/l und einer Obergrenze von 0,4 g/l als gepunktete Linie eingezeichnet.....	30
Abbildung 18: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des Serum-C4-Komplementspiegels in g/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	30
Abbildung 19: Individueller Gesamt-Cholesterin-Spiegel in mmol/l mit einer Obergrenze von 6,0 mmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet.	31
Abbildung 20: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des Gesamt-Cholesterin-Spiegels in mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis. ...	31

Abbildung 21: Individueller HDL-Cholesterin-Serumspiegel mit einer Untergrenze von 1,03 mmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet.	32
Abbildung 22: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des HDL-Cholesterins in mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	32
Abbildung 23: Individueller LDL-Cholesterin-Serumspiegel mit einer Obergrenze von 3,34 mmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	32
Abbildung 24: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des LDL-Cholesterins in mmol/l.	32
Abbildung 25: Individueller Triglycerid-Serumspiegel in mmol/l. Referenzbereich bis 1,9 mmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	33
Abbildung 26: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte der Triglycerid-Serumkonzentrationen. Referenzbereich bis 1,9 mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	33
Abbildung 27: Individueller Verlauf des Glukose-Serumspiegels in mmol/l mit einer Untergrenze von 3,9 mmol/l als gepunktete Linie eingezeichnet und einer Obergrenze außerhalb der dargestellten Skala von 6,4 mmol/l.	34
Abbildung 28: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des Glukose-Serumspiegels in mmol/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	34
Abbildung 29: Individueller Kreatinin-Serumspiegel in mg/dl. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,47 mg/dl und einer Obergrenze von 0,90 mg/dl für Frauen, sowie einer Untergrenze von 0,55 mg/dl und einer Obergrenze von 1,09 mg/dl für Männer. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	35
Abbildung 30: Boxplots mit Angabe der Mediane, Quartilen und Endpunkte. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,47 mg/dl und einer Obergrenze von 0,90 mg/dl für Frauen, sowie einer Untergrenze von 0,55 mg/dl und einer Obergrenze von 1,09 mg/dl für Männer. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	35
Abbildung 31: Individueller Verlauf des ASAT-Serumspiegels (Aspartat-Aminotransferase) in μ katal/l. Referenzbereich mit einer Obergrenze als gepunktete Linie eingezeichnet von 0,59 μ katal/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	36

Abbildung 32: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des ASAT-Serumspiegels. Referenzbereich mit einer Obergrenze von 0,59 μ katal/l. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	36
Abbildung 33: Individueller ALAT-Serumspiegel (Alanin-Aminotransferase) in μ katal/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,18 μ katal/l und einer Obergrenze von 0,60 μ katal/l für Frauen und einer Untergrenze von 0,22 μ katal/l und einer Obergrenze von 0,77 μ katal/l für Männer. LT4-Dosis =Levothyroxin-Dosis.....	37
Abbildung 34: Boxplots mit Darstellung des Medians, der Quartilen und Endpunkte der ALAT-Serumspiegel in μ katal/l. Referenzbereich mit einer Untergrenze von 0,18 μ katal/l und einer Obergrenze von 0,60 μ katal/l für Frauen und einer Untergrenze von 0,22 μ katal/l und einer Obergrenze von 0,77 μ katal/l für Männer. LT4-Dosis =Levothyroxin-Dosis.	37
Abbildung 35: Individueller γ -GT-Serumspiegel (γ -Glutaminyl-Transferase) in μ katal/l. Referenzbereich mit Obergrenze von 0,65 μ katal/l für Frauen und einer Obergrenze von 0,96 μ katal/l für Männer. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	38
Abbildung 36: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte des γ -GT-Serumspiegels in μ katal/l. Referenzbereich mit Obergrenze von 0,65 μ katal/l für Frauen und einer Obergrenze von 0,96 μ katal/l für Männer. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	38
Abbildung 37: Liniendiagramm mit individueller Körpergewichtsentwicklung in kg. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	39
Abbildung 38: Körpergewichtsentwicklung in kg. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	39
Abbildung 39: Boxplots mit Darstellung der Mediane der Differenzen, Quartilen und Endpunkte des Appetitverhaltens Woche 8 zu 0 und Woche 16 zu 0 mit Angabe in cm.	40
Abbildung 40: Boxplots zum Liking-Test der Kategorien „niedrigkalorisch“, „hochkalorisch nicht süß“ und „hochkalorisch süß“. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen, Endpunkte und Signifikanzen: * = $p \leq 0,05$	41

Abbildung 41: Boxplots zum Wanting-Test der Kategorien „niedrigkalorisch“, „hochkalorisch nicht süß“ und „hochkalorisch süß“. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis. ...	42
Abbildung 42: Individueller Verlauf des systolischen Blutdruckes in mmHg. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	44
Abbildung 43: Systolischer Blutdruck in mmHg. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte der Differenzen im Vergleich Woche 0 zu 8 und Woche 0 zu 16. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	44
Abbildung 44: Individueller Verlauf des diastolischen Blutdruckes in mmHg. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	45
Abbildung 45: Diastolischer Blutdruck in mmHg. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte im Vergleich Woche 0 zu 8 und Woche 0 zu 16. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	45
Abbildung 46: Individueller Mittlerer arterieller Druck (MAD) in mmHg. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	46
Abbildung 47: Mittlerer arterieller Druck in mmHg. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte im Vergleich Woche 0 zu 8 und Woche 0 zu 16. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	46
Abbildung 48: Individueller Verlauf der Herzfrequenz in Schläge/min. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	47
Abbildung 49: Herzfrequenz in Schläge/min. Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte Vergleich Woche 0 zu 8 und Woche 0 zu 16. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	47
Abbildung 50: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und Endpunkte der Symptome der Hypo- und Hyperthyreose aus dem Fragebogen „Symptome einer Schilddrüsenfehlfunktion“ im Vergleich. Links: Woche 0 zu Woche 4; Rechts: Woche 0 zu Woche 8.	48
Abbildung 51: Boxplots mit Darstellung der Mediane, Quartilen und der Symptome der Hypo- und Hyperthyreose aus dem Fragebogen „Symptome einer Schilddrüsenfehlfunktion“ im Vergleich. Links: Woche 0 zu Woche 12; Rechts: Woche 0 zu Woche 16.	48
Abbildung 52: Individueller Verlauf der Punktwerte des BDI-II-Beck-Depressions-Inventars im Vergleich Woche 0 zu Woche 8. 0-8 Punkte: keine Depression,	

9-13 Punkte: minimale Depression, 14-19 Punkte: leichte Depression, 20-28 Punkte: mittelschwere Depression, 29-63 Punkte: schwere Depression. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.....	49
Abbildung 53: Boxplots zum BDI-II-Beck-Depressions-Inventar. Dargestellt sind die Mediane mit zugehörigen Quartilen und Endpunkten der Differenzen der Punktwerte auf der Skala im Vergleich Woche 0 zu Woche 8. 0-8 Punkte: keine Depression, 9-13 Punkte: minimale Depression, 14-19 Punkte: leichte Depression, 20-28 Punkte: mittelschwere Depression, 29-63 Punkte: schwere Depression. LT4-Dosis = Levothyroxin-Dosis.	49
Abbildung 54: Prävalenz der Hypothyreose bei Älteren nach Leng & Ravzi 2019	51
Abbildung 55: Untersuchungen von Symptomen und klinischen Zeichen bei euthyreoten Testpersonen (schwarzer Balken) und bei subklinischer Hypothyreose (grauer Balken) aus „Colorado Thyroid Disease Prevalence Study“ (modifiziert nach Canaris et al. 2000).	56

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alters-, Gewichts- und BMI-Verteilung der Studienteilnehmer.....	23
Tabelle 2: Median, minimaler und maximaler TSH-Anstieg und Signifikanz von TSH in mU/l.....	25
Tabelle 3: Median, Minimum und Maximum des Gewichtes in kg und Signifikanz	39
Tabelle 4: Darstellung des Medians, Minimum, Maximums und der Signifikanz zum Liking-Test der Kategorie „hochkalorisch nicht süß“ (hkns) zu Studienbeginn und ab Woche 8 der Differenzen zum Ausgangswert.	42
Tabelle 5: Darstellung von Median, Minimum und Maximum in Schläge/min und Darstellung der Differenzen Woche 0 zu Woche 8 Hypothyreose.....	46

7.3 Formelverzeichnis

Formel 1: Formel zur Berechnung des Body-Mass-Index (BMI).....	21
--	----

7.4 Fragebögen

7.4.1 Ernährungsfragebogen

Fragebogen zum Ernährungsverhalten

Name: _____

Geburtsdatum: _____

	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch etwas zu essen, wenn die Dinge sich gegen Sie entwickeln oder wenn sie falsch gelaufen sind?	1	2	3	4	5
Wenn Sie an einer Imbissstube oder einem Cafe vorbeilaufen, haben Sie dann den Wunsch, sich etwas Leckerer zu kaufen?	1	2	3	4	5
Wenn Speisen gut riechen und aussehen, essen Sie dann mehr als sonst?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie gereizt sind?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie jemand im Stich gelassen hat?	1	2	3	4	5
Wie oft versuchen Sie, zwischen den Mahlzeiten nicht zu essen, weil Sie auf Ihr Gewicht achten?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie deprimiert oder entmutigt sind?	1	2	3	4	5
Wenn Sie in letzter Zeit zugenommen haben, essen Sie dann weniger als sonst?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie nichts zu tun haben?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie gelangweilt oder unruhig sind?	1	2	3	4	5
Berücksichtigen Sie Ihr Gewicht bei der Entscheidung, was Sie essen?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn ein unangenehmes Ereignis auf Sie zukommt?	1	2	3	4	5
Versuchen Sie während der Mahlzeiten weniger zu essen, als Sie gerne essen würden?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie verärgert sind?	1	2	3	4	5
Essen Sie bewusst weniger, um nicht zuzunehmen?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie beunruhigt, besorgt oder angespannt sind?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie verängstigt sind?	1	2	3	4	5
Essen Sie bewusst schlankmachende Speisen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie beim Bäcker vorbeikommen, haben Sie dann den Wunsch, sich etwas Leckerer zu kaufen?	1	2	3	4	5
Können Sie widerstehen, schmackhafte Speisen zu essen?	1	2	3	4	5
Achten Sie genau auf das, was Sie essen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie eine Mahlzeit zubereiten, neigen Sie dazu, davon zu naschen?	1	2	3	4	5
Wie oft versuchen Sie, am Abend nichts zu essen, weil Sie auf Ihr Gewicht achten?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie aus der Fassung gebracht sind?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie sich einsam fühlen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie andere essen sehen, haben Sie dann auch den Wunsch zu essen?	1	2	3	4	5
Wie oft lehnen Sie Speisen oder Getränke ab, weil Sie um Ihr Gewicht besorgt sind?	1	2	3	4	5
Wenn Speisen Ihnen gut schmecken, essen Sie dann mehr als sonst?	1	2	3	4	5
Wenn Sie etwas Schmackhaftes sehen oder riechen, haben Sie dann den Wunsch, es zu essen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie etwas Leckerer zu essen haben, essen Sie es dann sofort?	1	2	3	4	5
Versuchen Sie während der Mahlzeiten weniger zu essen, als Sie gerne essen würden?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie verärgert sind?	1	2	3	4	5
Essen Sie bewusst weniger, um nicht zuzunehmen?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie beunruhigt, besorgt oder angespannt sind?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie verängstigt sind?	1	2	3	4	5
Essen Sie bewusst schlankmachende Speisen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie beim Bäcker vorbeikommen, haben Sie dann den Wunsch, sich etwas Leckerer zu kaufen?	1	2	3	4	5
Können Sie widerstehen, schmackhafte Speisen zu essen?	1	2	3	4	5
Achten Sie genau auf das, was Sie essen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie eine Mahlzeit zubereiten, neigen Sie dazu, davon zu naschen?	1	2	3	4	5
Wie oft versuchen Sie, am Abend nichts zu essen, weil Sie auf Ihr Gewicht achten?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie aus der Fassung gebracht sind?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie sich einsam fühlen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie andere essen sehen, haben Sie dann auch den Wunsch zu essen?	1	2	3	4	5
Wie oft lehnen Sie Speisen oder Getränke ab, weil Sie um Ihr Gewicht besorgt sind?	1	2	3	4	5
Wenn Speisen Ihnen gut schmecken, essen Sie dann mehr als sonst?	1	2	3	4	5
Wenn Sie etwas Schmackhaftes sehen oder riechen, haben Sie dann den Wunsch, es zu essen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie etwas Leckerer zu essen haben, essen Sie es dann sofort?	1	2	3	4	5
Versuchen Sie während der Mahlzeiten weniger zu essen, als Sie gerne essen würden?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie verärgert sind?	1	2	3	4	5
Essen Sie bewusst weniger, um nicht zuzunehmen?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie beunruhigt, besorgt oder angespannt sind?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie verängstigt sind?	1	2	3	4	5
Essen Sie bewusst schlankmachende Speisen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie beim Bäcker vorbeikommen, haben Sie dann den Wunsch, sich etwas Leckerer zu kaufen?	1	2	3	4	5
Können Sie widerstehen, schmackhafte Speisen zu essen?	1	2	3	4	5
Achten Sie genau auf das, was Sie essen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie eine Mahlzeit zubereiten, neigen Sie dazu, davon zu naschen?	1	2	3	4	5
Wie oft versuchen Sie, am Abend nichts zu essen, weil Sie auf Ihr Gewicht achten?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie aus der Fassung gebracht sind?	1	2	3	4	5
Haben Sie den Wunsch zu essen, wenn Sie sich einsam fühlen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie andere essen sehen, haben Sie dann auch den Wunsch zu essen?	1	2	3	4	5
Wie oft lehnen Sie Speisen oder Getränke ab, weil Sie um Ihr Gewicht besorgt sind?	1	2	3	4	5
Wenn Speisen Ihnen gut schmecken, essen Sie dann mehr als sonst?	1	2	3	4	5
Wenn Sie etwas Schmackhaftes sehen oder riechen, haben Sie dann den Wunsch, es zu essen?	1	2	3	4	5
Wenn Sie etwas Leckerer zu essen haben, essen Sie es dann sofort?	1	2	3	4	5

7.4.2 Visuelle Analogskala

Proband ID:

Datum:

Versuch:

In welchem Ausmaß treffen folgende Aussagen zur Beurteilung ihres subjektiven Gefühles auf Sie zu? Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die entsprechende Stelle auf der schwarzen Linie mit einem Kreuz.

Wie XXX fühlen Sie sich im Moment?

Überhaupt nicht	_____	hungrig	_____	Extrem
Überhaupt nicht	_____	satt	_____	Extrem
Überhaupt nicht	_____	durstig	_____	Extrem
Überhaupt nicht	_____	ängstlich	_____	Extrem
Überhaupt nicht	_____	fröhlich	_____	Extrem
Überhaupt nicht	_____	gestresst	_____	Extrem
Überhaupt nicht	_____	schläfrig	_____	Extrem
Überhaupt nicht	_____	konzentriert	_____	Extrem

Wie stark ist Ihr momentanes Bedürfnis nach Essen?

Überhaupt nicht stark	_____	...generell	_____	Sehr stark
Überhaupt nicht stark	_____	...nach Süßem	_____	Sehr stark
Überhaupt nicht stark	_____	...nach Herzhaftem	_____	Sehr stark

- c) Leichte Ermüdbarkeit
Überhaupt nicht / An einzelnen Tagen
An mehr als der Hälfte der Tage
- d) Muskelverspannung, Muskelschmerzen
Überhaupt nicht / An einzelnen Tagen
An mehr als der Hälfte der Tage
- e) Schwierigkeiten beim Ein- oder Durchschlafen
Überhaupt nicht / An einzelnen Tagen
An mehr als der Hälfte der Tage
- f) Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Lesen oder Fernsehen
Überhaupt nicht / An einzelnen Tagen
An mehr als der Hälfte der Tage
- g) Leichte Reizbarkeit, Überempfindlichkeit
Überhaupt nicht / An einzelnen Tagen
An mehr als der Hälfte der Tage


7.4.4 BDI-II Beck Depressions-Fragebogen

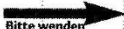
BDI-II		Beck Depressionsfragebogen	
Name	Alter	Geschlecht m / w	Datum

Anleitung: Dieser Fragebogen besteht aus 21 Gruppen von Aussagen. Lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe **eine Aussage**, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben**. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben. Wenn in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

<p>1. Traurigkeit</p> <p>0 Ich bin nicht traurig. 1 Ich bin oft traurig. 2 Ich bin ständig traurig. 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalten kann.</p> <p>-----</p> <p>2. Pessimismus</p> <p>0 Ich bin nicht mutlos, was meine Zukunft angeht. 1 Ich bin mutloser als früher, was meine Zukunft angeht. 2 Ich glaube nicht, dass sich meine Lage verbessert. 3 Ich habe das Gefühl, dass es keine Hoffnung gibt für meine Zukunft und es nur noch schlimmer wird.</p> <p>-----</p> <p>3. Frühere Misserfolge</p> <p>0 Ich fühle mich nicht als Versager. 1 Ich habe öfter versagt als ich sollte. 2 Wenn ich zurück blicke, sehe ich eine Menge Misserfolge. 3 Ich fühle mich persönlich als totaler Versager.</p> <p>-----</p> <p>4. Verlust von Freude</p> <p>0 Ich habe so viel Freude wie immer an den Dingen, die mir Spaß machen. 1 Ich habe nicht mehr so viel Spaß an den Dingen wie früher. 2 Ich habe sehr wenig Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben. 3 Ich habe keine Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.</p> <p>-----</p> <p>5. Schuldgefühle</p> <p>0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle. 1 Ich habe bei vielen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen, Schuldgefühle. 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle. 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.</p>	<p>6. Gefühle, bestraft zu werden</p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu werden. 1 Ich habe das Gefühl, das ich vielleicht für etwas bestraft werde. 2 Ich glaube, dass ich für etwas bestraft werde. 3 Ich habe das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.</p> <p>-----</p> <p>7. Abneigung gegen sich selbst</p> <p>0 Meine Gefühle mir gegenüber sind die gleichen geblieben. 1 Ich habe das Vertrauen in mich verloren. 2 Ich bin von mir selbst enttäuscht. 3 Ich mag mich nicht.</p> <p>-----</p> <p>8. Selbstvorwürfe</p> <p>0 Ich bin mir selbst gegenüber nicht kritischer als sonst und mache mir nicht mehr Vorwürfe als sonst. 1 Ich bin mir selbst gegenüber kritischer als früher. 2 Ich mache mir Vorwürfe für alle meine Fehler. 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.</p> <p>-----</p> <p>9. Selbstmordgedanken oder -wünsche</p> <p>0 Ich denke nie daran, mich umzubringen. 1 Ich habe Selbstmordgedanken, aber ich würde sie nicht ausführen. 2 Ich möchte mich umbringen. 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Möglichkeit hätte.</p> <p>-----</p> <p>10. Weinen</p> <p>0 Ich weine nicht mehr als früher. 1 Ich weine mehr als früher. 2 Ich weine wegen jeder Kleinigkeit. 3 Mir ist nach Weinen zumute, aber ich kann nicht.</p>
--	---

Summe Seite 1:

 Harcourt Test Services © 2006 Harcourt Test Services, Frankfurt/M.

 Bitte wenden

11. Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger oder erregter als sonst.
 1 Ich bin unruhiger oder erregter als sonst.
 2 Ich bin so unruhig oder erregt, dass es schwer ist, mich nicht zu bewegen.
 3 Ich bin so unruhig oder erregt, dass ich ständig in Bewegung bleiben oder etwas tun muss.

12. Interesselosigkeit

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.
 1 Ich bin weniger an anderen Menschen oder Dingen interessiert als vorher.
 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.
 3 Es ist schwer, für irgendetwas Interesse aufzubringen.

13. Entschlussunfähigkeit

- 0 Ich treffe Entscheidungen etwa so leicht wie immer.
 1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
 2 Ich habe viel größere Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, als früher.
 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.

14. Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos.
 1 Ich halte mich nicht für so wertvoll und nützlich wie früher.
 2 Ich habe das Gefühl, weniger Wert zu sein als andere Menschen.
 3 Ich habe das Gefühl, völlig wertlos zu sein.

15. Verlust an Energie

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer.
 1 Ich habe weniger Energie als früher.
 2 Ich habe nicht genügend Energie, sehr viel zu tun.
 3 Ich habe nicht genügend Energie, irgend etwas zu tun.

16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht geändert.
 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst.
 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst.
 2a Ich schlafe viel mehr als sonst.
 2b Ich schlafe viel weniger als sonst.
 3a Ich schlafe die meiste Zeit des Tages.
 3b Ich wache 1-2 Stunden zu früh auf und kann dann nicht mehr einschlafen.

17. Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
 1 Ich bin reizbarer als sonst.
 2 Ich bin viel reizbarer als sonst.
 3 Ich bin ständig reizbar.

18. Veränderungen des Appetits

- 0 Mein Appetit hat sich nicht verändert.
 1a Mein Appetit ist etwas kleiner als sonst.
 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
 2a Mein Appetit ist viel kleiner als vorher.
 2b Mein Appetit ist viel größer als vorher.
 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit.
 3b Ich habe ständig großen Hunger.

19. Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
 1 Ich kann mich nicht so gut konzentrieren wie sonst.
 2 Es fällt mir schwer, mich sehr lange auf etwas zu konzentrieren.
 3 Ich kann mich auf gar nichts konzentrieren.

20. Müdigkeit

- 0 Ich bin nicht müder als sonst.
 1 Ich werde schneller müde als sonst.
 2 Ich bin für viele Dinge, die ich früher gern getan habe, zu müde.
 3 Ich bin für die meisten Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.

21. Verlust des Interesses am Sex

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses am Sex bemerkt.
 1 Ich habe weniger Interesse am Sex als früher.
 2 Ich habe jetzt viel weniger Interesse am Sex.
 3 Ich habe das Interesse am Sex völlig verloren.

Summe Seite 2:

Übertrag Seite 1:

Gesamt Seite 1+2:

7.4.5 Symptome einer Schilddrüsen-Fehlfunktion

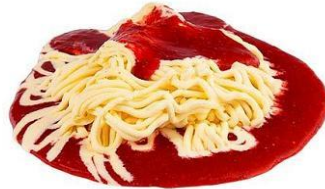
Symptome einer Schilddrüsenfehlfunktion

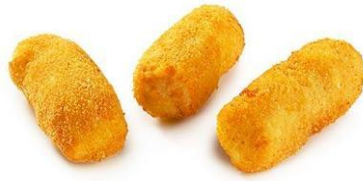
Probanden-ID _____ Datum _____.

Müdigkeit?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Schlafstörungen?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Nervosität?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Ängstlichkeit?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Hyperaktivität?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Konzentration?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Haarausfall?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Muskelschwäche?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Tremor?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Hitzeintoleranz?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Schwitzen?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Herzklopfen?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Kurzatmigkeit?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Gesteigerter Appetit?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Gewichtsverlust?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Gewichtszunahme?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Durchfall?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Verstopfung?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Kälteintoleranz?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Trockene Haut?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Muskelschmerzen?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Stimmungsschwankungen?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Veränderungen der Stimme?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein
Gedächtnisstörungen?	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> nein

7.5 Abbildungen Wanting-/Liking-Test







7.6 Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
 Prof. Dr. med. Münte
 Direktor der Klinik für Neurologie

im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck

Stellv. Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann

Tel.: +49 451 3101 1008

Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 11-221**Datum: 07. November 2016****Sitzung der Ethik-Kommission am 13. Dezember 2011****Antragsteller: Herr Prof. Münte****Titel: Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf höhere Hirnfunktionen**

Sehr geehrter Herr Prof. Münte,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 01. Oktober 2016, hier eingegangen am 04. November 2016, in dem Sie den Hinweisen aus unserer Sitzung vom 13. Dezember 2011 nachkommen und die überarbeiteten Unterlagen vorlegen.


Die Kommission hat gegen die Durchführung der Studie keine Bedenken.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de). Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß


 Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
 Vorsitzender

8. Danksagungen

Ich bedanke mich insbesondere und sehr herzlich bei Prof. Dr. med. G. Brabant für die Vergabe des Promotionsthemas, für die gesamte Betreuung während der Studie und bei der Fertigstellung der Dissertation. Er war mir stets mit seinem unvergleichlichen Humor, konstruktiver Kritik, Verständnis und nie endender Geduld eine große und wundervolle Unterstützung. Ganz besonders möchte ich mich bei Dipl. Ing. Christian Erdmann für die hervorragende Betreuung am MRT bedanken. Seine außergewöhnliche Hilfsbereitschaft bei allen offenen Fragen war mir eine große Hilfe. Danken möchte ich auch Jenny Backhaus für die Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der Experimente sowie für ihre stete Hilfsbereitschaft. Ganz besonders bedanke ich mich bei René Görge, es war eine tolle Zeit mit Dir und mit niemandem hätte ich lieber am frühen Morgen an der Zentrifuge stehen wollen. Des Weiteren gilt mein Dank Sebastian Klapa, der mir mit viel Humor und den richtigen Worten zur richtigen Zeit zur Seite gestanden hat. Ich danke hiermit auch unseren Probanden, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Gewidmet ist diese Arbeit meiner Familie und meinen Freunden. Danke, dass ihr in sämtlichen Phasen dieser Arbeit stets an mich geglaubt habt.

9. Publikationen

Göbel A, Heldmann M, Göttlich M, Goerges R, Nieberding R, Sartorius A, Brabant G, Münte TF, „[Partial withdrawal of levothyroxine treated disease leads to brain activations and effects on performance in a working memory task: A pilot study](#)“
J Neuroendocrinol. 2019 Apr;31(4): e12707

Göbel A, Göttlich M, Heldmann M, Georges R, Nieberding R, Rogge B, Sartorius A, Brabant G, Münte TF, „[Experimentally induced subclinical hypothyroidism causes decreased functional connectivity of the cuneus: A resting state fMRI study](#)“ Psychoneuroendocrinology. 2019 Apr; 102:158-163