

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

Inaugural-Dissertation

Kurzzeitige experimentelle Hyperthyreose bei Gesunden durch einmalige orale Thyroxingabe: Einflüsse auf Symptomatik, Nahrungspräferenzen, konventionelle Schilddrüsenhormonparameter und das Plasmametabolom

Zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-



Vorgelegt von

Fabian Drewitz

Speyer, 2023

1. Berichterstatter*In

Prof. Dr. med. Georg Brabant

2. Berichterstatter*In

Prof. Dr. med. Bernd Schultes

Tag der mündlichen Prüfung:

01.11.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck 01.11.2023

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Grundlagen des Schilddrüsenhormonhaushalts.....	6
1.1.1 Anatomie der Schilddrüse.....	6
1.1.2 Biosynthese von Schilddrüsenhormonen.....	6
1.1.3. Struktur von Schilddrüsenhormonen	7
1.1.4 Wirkung und Metabolismus von Schilddrüsenhormonen	7
1.2 Schilddrüsendysfunktionen	10
1.2.1 Pathophysiologie	10
1.2.2 Epidemiologie der Hyperthyreose.....	12
1.2.3 Klinik der Hyperthyreose.....	12
1.2.4 Routinemethoden der Labordiagnostik bei Schilddrüsenfehlfunktion ...	13
1.2.5 Grenzen der Routinemethoden in der Labordiagnostik	13
1.3 Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf die Nahrungsaufnahme	15
1.4 Fragestellung	17
2. Material und Methoden	18
2.1 Unterstützung und Kooperationspartner.....	18
2.2 Studienteilnehmer	18
2.2.1 Einschlusskriterien.....	18
2.2.2 Rekrutierung.....	19
2.2.3 Voruntersuchung	19
2.3 Vorstudie.....	19
2.3.1 Vorstudienablauf.....	20
2.4 Hauptstudie als doppelt-verblindete, randomisierte Cross-over Studie.....	21
2.4.1 Die Medikamente.....	21
2.4.2 Das Studiendesign	21
2.4.2.1 Der Versuchsablauf.....	21

2.4.2.2	Die Randomisierung.....	22
2.4.3	Blutentnahmen und Weiterbehandlung.....	23
2.4.4	Labormethoden	23
2.5	Ernährungspräferenzen.....	24
2.5.1	Visuelle Analogskala.....	25
2.5.2	Liking- und Wanting-Programm	25
2.5.3	Hedonisches Buffet	25
2.5.4	Kekstest.....	26
2.6	Statistische Auswertung.....	26
2.6.1	Laborparameter	27
2.6.2	Ernährungspräferenzen.....	27
2.6.2.1	Visuelle Analogskala	27
2.6.2.2	Liking- und Wanting-Programm.....	28
2.6.2.3	Hedonisches Buffet	28
2.6.2.4	Kekstest	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Laborchemische Marker.....	29
3.1.1	Vorstudie	29
3.1.2	Hauptstudie	32
3.2	Einfluss auf Nahrungspräferenzen und das hedonische Essverhalten	40
3.2.1	Subjektive Einschätzung mittels visuelle Analogskala.....	40
3.2.2	Liking- und Wanting-Programm	42
3.2.3	Hedonisches Buffet	44
3.2.3	Kekstest.....	45
4	Diskussion.....	47
4.1	Studienmodell und Antwort bisher genutzter Routinemarkers der Schilddrüsenfunktion	47

4.1.1	Änderungen von TSH, fT ₃ und fT ₄	48
4.1.2	Änderungen von SHBG, Cystatin C, Lipidparameter	50
4.2	Änderungen im Metabolom	50
4.2.1	Gallensäuren	51
4.2.2	Polyamine.....	52
4.3	Effekte auf Nahrungsaufnahme und -präferenz	54
4.4	Neuropsychologische Appetitregulation	58
4.5	Allgemeine Limitationen	60
5	Zusammenfassung und Ausblick	62
6	Abbildungsverzeichnis	64
7	Literaturverzeichnis	65
8	Anhang.....	73
8.1	Abkürzungsverzeichnis	73
8.2	Verwendete Geräte, Chemikalien und Medikamente	74
8.2.1	Geräte.....	74
8.2.2	Verbrauchsmaterialien.....	74
8.2.3	Chemikalien und Medikamente	75
8.3	Foto der Medikamentenflaschen	76
8.4	VAS.....	77
8.5	Essensbilder des Liking-/ Wantingprogramm	78
8.6	Bestandteile des Hedonischen Essensversuch.....	79
8.7	Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)	81
8.8	Epworth Sleepiness Scale.....	85
8.9	SF-36 Fragebogen	86
9	Danksagung.....	90
10	Ethikantrag.....	91
11	Lebenslauf	92

1. Einleitung

1.1 Grundlagen des Schilddrüsenhormonhaushalts

1.1.1 Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse (Glandula thyroidea) befindet sich in präalaryngealer Lage und trägt als endokrines Organ durch Produktion der Hormone Thyroxin (T_4) und Triiodthyronin (T_3) entscheidend zur hormonellen Homöostase des menschlichen Organismus bei (1). Makroskopisch besteht die Schilddrüse aus einem linken und einem rechten Lappen (Lobus), welche durch den Isthmus stegartig miteinander verbunden sind (1). Histologisch bestehen die Lobi aus einzelnen Läppchen (Lobuli), die wiederum aus einem bindegewebigen Stroma und Follikeln bestehen. Während das Stroma als Stützgewebe fungiert, sind die Follikel für die Produktion und Speicherung der Hormone zuständig. Die Follikel sind mit Epithel ausgekleidete Hohlräume, die im zentralen Lumen durch Schilddrüsenkolloid ausgefüllt sind. Das Epithel besteht aus zwei unterschiedlichen Zellarten, den Thyreozyten und den Calcitonin-produzierenden C-Zellen (2).

Die Thyreozyten produzieren die beiden Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 , welche aus einem Follikellumen sezerniertem Vorläuferprotein, dem Thyreoglobulin (Tg), abgespalten werden (1). Das Schilddrüsenkolloid dient als Speicher für das Tg und kann somit als Reservoir bezeichnet werden.

1.1.2 Biosynthese von Schilddrüsenhormonen

Physiologisch unterliegen Synthese und Freisetzung der Schilddrüsenhormone einem Regelkreis mit regulierenden Zentren im Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen (HVL). Dieser wird in der Literatur als hypothalamische-hypophysäre-Achse bezeichnet (3). Im Hypothalamus wird das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH, auch Thyreoliberin genannt) sezerniert, welches die Produktion und Ausschüttung von Thyreotropin, meist als Thyroidea-stimulierendes-Hormon (TSH) bezeichnet, im Hypophysenvorderlappen steuert. TSH gelangt über die Blutbahn zur Schilddrüse, bindet an den TSH-Rezeptor und stimuliert über einen G_s - und G_i -Protein gekoppelten Mechanismus die Produktion und Sekretion der Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 . TSH aktiviert auch die durch den Na^+/I^- -Symporter vermittelte Aufnahme von Iod in die Follikelzellen (2–4). TSH wirkt direkt auf die Synthese von Tg, welches anschließend in

das Kolloid abgegeben wird. Im Kolloid werden extrazellulär mit Hilfe der Thyreoperoxidase (TPO) freie Radikale gebildet, die eine Iodierung der Tyrosinreste von Tg ermöglichen. Diese Prozesse werden als Iodination und Iodisation bezeichnet. Nachfolgend wird Tg mittels Endozytose in die Thyreozyten aufgenommen, wo proteolytisch T₃ und T₄ gebildet und ins Blut abgegeben werden (2).

Die im Blut zirkulieren Schilddrüsenhormone sind proteingebunden. Zu den Transportproteinen gehören insbesondere Albumin und Präalbumin als unspezifische, sowie Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) als Schilddrüsenhormon-spezifisches Bindungsprotein, welche eine höhere Affinität zu T₄ im Vergleich zu T₃ besitzen. Nur ein kleiner Bruchteil der Schilddrüsenhormone wird in die Zielzellen aufgenommen, was durch zellspezifische Schilddrüsenhormontransporter reguliert wird (5).

Schilddrüsenhormone wirken hypothalamisch und hypophysär im Sinne einer negativen Rückkopplung, indem sie hypothalamisch die Sekretion von TRH hemmen und hypophysär die Synthese von TSH-β und die Sekretion von TSH vermindern (3,4).

1.1.3. Struktur von Schilddrüsenhormonen

Schilddrüsenhormone enthalten 3 (T₃) oder 4 Iodatome (T₄). Diese sind an der 3- und 5-Position des inneren und an der 3'- und 5'-Position des äußeren Ringes angehängt. Bei T₄ sind alle vier Positionen mit einem Iodatom besetzt (s. Abb. 1) während der Iodrest an 5'-Position bei T₃ fehlt. Das stoffwechsellinaktive Molekül der reversen Triiodthyronins (rT₃) zeigt im Gegensatz zum Thyroxin eine Deiodierung an der 5-Position (6).

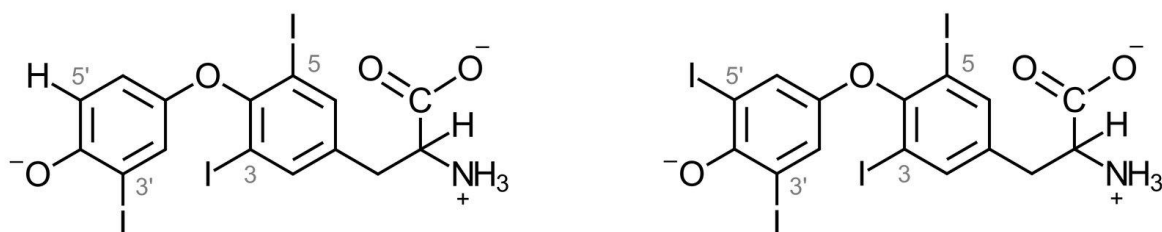


Abb. 1: Strukturformel von T₃ (links) und T₄ (rechts) (7)

1.1.4 Wirkung und Metabolismus von Schilddrüsenhormonen

T₄ stellt das Hauptsyntheseprodukt der Schilddrüse dar und wirkt wie ein Prohormon. Es wird im Verhältnis von circa 20:1 zu T₃ produziert (9). 100 % des zirkulierenden T₄ stammt aus der Schilddrüse während lediglich 20 % des zirkulierenden T₃ von der

Schilddrüse sezerniert werden. Die übrigen 80 % werden peripher in den Körperzellen durch Deiodierung aus T_4 freigesetzt (10).

T_3 und T_4 unterscheiden sich erheblich in ihrer Plasmahalbwertszeit und biologischen Aktivität. Während T_3 eine Plasmahalbwertszeit von ca. 0,8 Tagen aufweist, beträgt die von T_4 circa sieben Tage. Die Wirkung von Schilddrüsenhormonen wird über eine Familie spezifischer Schilddrüsenhormonrezeptoren vermittelt, welche im Zellkern exprimiert werden und die Aktivität einer Vielzahl von Genen modulieren. Diese sind Basis der pleiotropen Wirkung der Schilddrüsenhormone. T_3 weist dabei eine bis zu 20-fach höher Rezeptoraffinität als T_4 auf, was die deutlich erhöhte biologische Wirksamkeit von T_3 erklärt (8).

Biochemisch gehören die Schilddrüsenhormone zu den geladenen Aminosäurederivaten und benötigen damit spezifische Transportproteine, um die Zellmembranen zu passieren und nach intrazellulär zu gelangen (11). Diese zellspezifischen Transporter bilden eine Familie, zu der die Monocarboxylase-Transporter (MCT) 8 und 10, die Natrium-Taurocholat-cotransportierenden Polypeptide (NTCP), die natriumunabhängigen organischen anionentransportierenden Polypeptide (OATP) und die heterodimere L-Typ-Aminosäuretransporter (LAT) 1 und 2 zählen (12). Die Affinität der einzelnen Transporter ist für T_3 und T_4 unterschiedlich, so dass die Aufnahme der Schilddrüsenhormone gewebespezifisch reguliert wird.

Intrazellulär findet eine durch eine Familie zellspezifischer Deiodasen katalysierte Konversion von T_4 zu T_3 oder zum stoffwechsellinaktiven reverse T_3 (rT_3) statt (13). Inwieweit die weitere, ebenfalls durch Deiodasen katalysierte Deiodierung zu stoffwechselaktiven und metabolisch relevanten Metaboliten führt, wird gegenwärtig intensiv diskutiert. Eine solche Rolle scheint für 3,5- T_2 mit lediglich 2 Jodresten hochwahrscheinlich (14). Dadurch kommt es zu einer zellspezifischen intrazellulären Aktivierung oder Inaktivierung der Schilddrüsenhormone. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die organspezifische Verteilung der Isoformen der Deiodasen und der von diesen katalysierten Reaktionen.

Deiodase	Vorkommen	Katalysierte Reaktionen
Typ-I-Deiodase (DIO-1)	Leber, Nieren, Schilddrüse, Gehirn	5-Deiodierung 5'-Deiodierung
Typ-II-Deiodase (DIO-2)	Schilddrüse, Hypophyse, Herz, Skelettmuskel, Fettgewebe	5'-Deiodierung
Typ-III-Deiodase (DIO-3)	Plazenta, fetale Leber, ZNS	5-Deiodierung

Abb. 2: Verteilungsmuster der Isoformen der Deiodasen und der von diesen katalysierte Reaktion (15,16)

Die Deiodasen sind damit zentrale Stellglieder im Schilddrüsenhormonhaushalt. Ihre Aktivität wird physiologisch beispielsweise beim Fasten oder pathophysiologisch im Rahmen verschiedener Erkrankungen bzw. durch Medikamente wie Propranolol, Amiodaron, Heparin und Propylthiouracil beeinflusst (17).

Die Schilddrüsenhormone, insbesondere T_3 , werden im Zellkern an Schilddrüsenhormonrezeptoren (TR) gebunden. Nach Bindung von T_3 oder T_4 , bilden diese Rezeptoren Homodimere bzw. Heterodimere mit anderen Transkriptionsfaktoren wie z.B. Retinoid-X-Rezeptoren (RXR). Dies führt, in Zusammenspiel mit der Rekrutierung von Cofaktoren, die als Repressor oder Aktivator der Schilddrüsen-abhängigen Genaktivierung fungieren, zu einer weiteren Ebene einer organspezifischen Steuerung der Schilddrüsenhormonwirkung (18–20).

Im menschlichen Körper sind vier Isoformen der TRs exprimiert. $TR\alpha_1$, $TR\beta_1$ und $TR\beta_2$ binden Schilddrüsenhormone und stellen die klassischen Schilddrüsenhormonrezeptoren dar. Die Rolle der Isoform $TR\alpha_2$ ist weiter ungeklärt, wobei diese auch Schilddrüsenhormon-unabhängige Funktionen zu besitzen scheint (21). Die Subformen der TRs werden zellspezifisch exprimiert und tragen zu einer differenzierten Organ- und funktionsspezifischen Steuerung der Wirkung von Schilddrüsenhormonen bei.

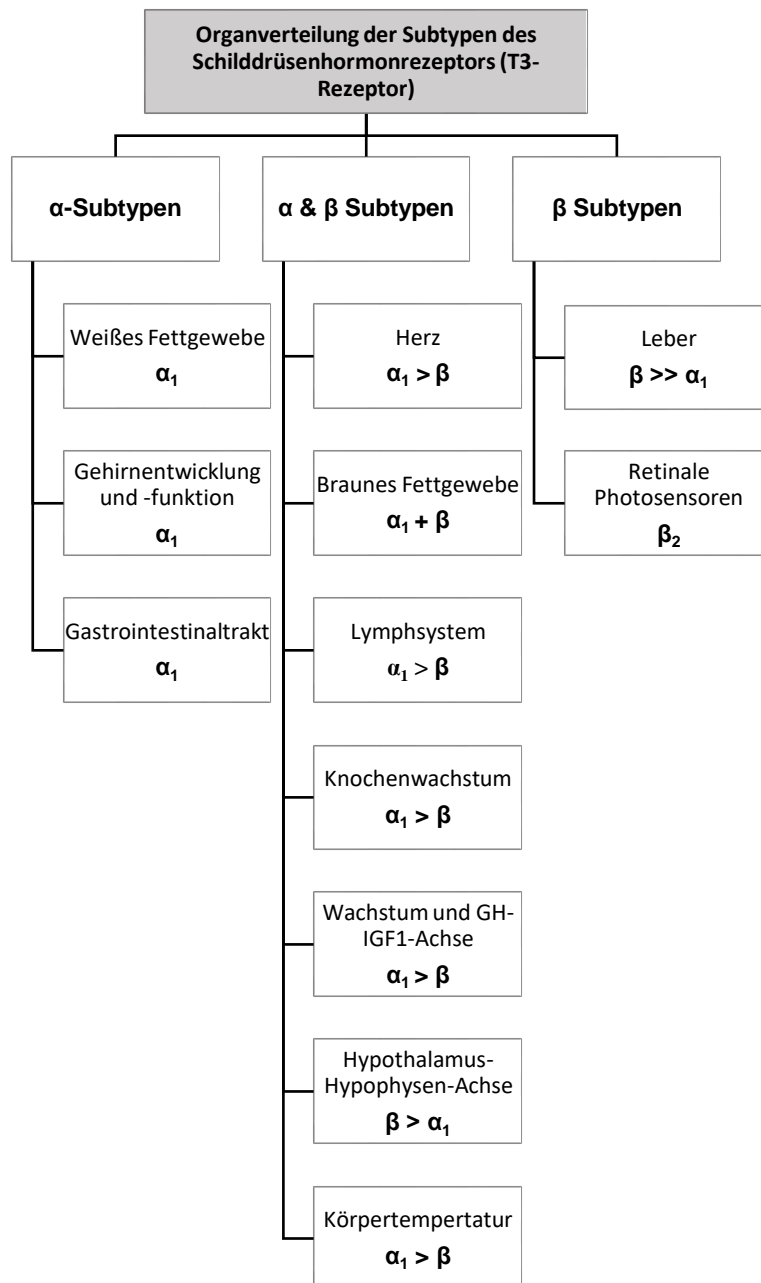


Abb. 3: Organspezifische Verteilung der TR-Isoformen im menschlichen Organismus (18,22–24)

1.2 Schilddrüsendysfunktionen

1.2.1 Pathophysiologie

Man unterteilt Störungen des Schilddrüsenhormonhaushalts in Erkrankungen, denen eine erhöhte (Schilddrüsenüberfunktion oder Hyperthyreose) oder eine verminderte Funktion (Schilddrüsenunterfunktion oder Hypothyreose) zugrunde liegt. Beide Störungen können als manifeste oder latente Formen auftreten, die zu einer Vielzahl meist unspezifischer klinischer Symptome führen (13). Die mildesten Formen der Schilddrüsendysfunktion werden als subklinisch oder latent bezeichnet und sind

biochemisch definiert. Bei einer latenten Hyperthyreose ist lediglich der TSH-Spiegel, als sensitivster Parameter der Schilddrüsenfunktion, unter den Referenzbereich supprimiert, während die freien Schilddrüsenhormone noch im Referenzbereich liegen. Dagegen sind die freien Schilddrüsenhormone bei einer manifesten oder overt Hyperthyreose ebenfalls erhöht oder entsprechend bei einer overt hypothyreoten Stoffwechsellage erniedrigt. Definierend für eine overte Hypothyreose ist der über den Referenzwert erhöhte Serumspiegel von TSH (25,26).

Da sich die vorliegende Studie auf die kontrollierte experimentelle Induktion einer Hyperthyreose fokussiert, werden im Folgenden nur Ursachen, Symptomatik, Diagnostik und Therapie einer Hyperthyreose diskutiert.

Die wichtigsten endogenen Ursachen einer Schilddrüsenüberfunktion sind eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse wie der Morbus Basedow oder funktionell autonomes Gewebe wie der szintigraphisch aktive "heiße" Schilddrüsenknoten (27,28).

Endogene Formen einer Hyperthyreose werden entweder durch Schädigung der Schilddrüse im Rahmen einer unregelmäßigen Freisetzung von gespeichertem Hormon aus den Schilddrüsenfollikeln ausgelöst oder durch eine Aktivierung des TSH-Rezeptors. Auch durch Entzündungen der Schilddrüse mit Untergang von Gewebe kann es, abhängig von der Masse der untergegangenen Zellen, zu einer meist passageren Dysregulation des Hormonhaushalts kommen (29). Im Gegensatz zu diesen primären, d.h. durch die Schilddrüse selbst ausgelösten Formen, kann eine Hyperthyreose auch sekundär induziert werden, beispielsweise durch die selten beobachtete, inadäquat hohe Sekretion von TSH im Rahmen eines TSH-produzierenden Hypophysentumors. Auch bei einer Basedow-Hyperthyreose wird der TSH-Rezeptor chronisch aktiviert, wobei Autoantikörper, sogenannte Thyreotropin Rezeptor Autoantikörper (TRAK), den Rezeptor chronisch stimulieren. Bei der Schilddrüsenautonomie wird dagegen in den Thyreozyten die Signalkaskade des TSH-Rezeptors entweder genomisch oder durch eine erworbene Mutation aktiviert, wodurch eine Hyperthyreose ausgelöst wird (30).

Eine exogene Hyperthyreose wird meist iatrogen durch die übermäßige Applikation von Iod, z.B. durch Röntgenkontrastmittel oder iodhaltige Medikamente wie Amiodaron, ausgelöst. Eine weitere wichtige exogene Ursache ist die Überdosierung von L-Thyroxin bei vorbestehender Hypothyreose (27,31).

1.2.2 Epidemiologie der Hyperthyreose

Aktuelle Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz einer Hyperthyreose in Deutschland sind nur punktuell vorhanden. Völzke et al. konnten zeigen, dass Probanden ohne vorbekannte Schilddrüsensdysfunktion in circa 1,8 % laborchemisch eine subklinische Hyperthyreose aufwiesen und in weiteren 0,4 % eine overt Hyperthyreose (32).

Eine Schilddrüsenüberfunktion wird dabei seltener beobachtet als eine Hypothyreose. Die Prävalenz der diagnostizierten Überfunktionen wird für Europa mit 0,8 % in Europa und in den USA mit 1,3 % angegeben. Die Inzidenz wird mit 33 pro 100.000 Einwohner pro Jahr beziffert (33,34). Im höheren Lebensalter sind vor allem Schilddrüsenautonomen Ursache einer Hyperthyreose, während im Alter zwischen 30 und 60 Jahren eher Autoimmunerkrankungen zu einer Schilddrüsenüberfunktion führen. Bei allen Formen der Schilddrüsensdysfunktion sind Frauen häufiger betroffen als Männer. So ist beispielsweise das Risiko von Frauen eine Schilddrüsensdysfunktion bei Morbus Basedow zu erleiden nahezu fünffach größer als das von Männern (35). Auch spielen regionale Unterschiede für die Inzidenz eine Rolle: In Iodmangelgebieten konnte eine höhere Inzidenz von Schilddrüsenautonomen nachgewiesen werden, die durch eine Substituierung von Iod im Trinkwasser günstig beeinflusst werden kann (36).

1.2.3 Klinik der Hyperthyreose

Die Hyperthyreose kann ein breites Spektrum von vegetativen, neuropsychiatrischen, gastrointestinalen, metabolischen oder muskuloskelettale Symptomatik hervorrufen. Zu den vegetativen Symptomen zählen Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, arterieller Hypertonus, Wärmeintoleranz, Schwitzen, Tremor und diffuser Haarausfall. Neuropsychiatrisch sind vor allem psychomotorische Unruhe, Schlafstörungen, verstärkte Reizbarkeit oder Apathie typisch. Weitere charakteristische Symptome einer Schilddrüsenüberfunktion sind eine Gewichtsabnahme und eine erhöhte Stuhlfrequenz bis hin zu Diarrhoen. Metabolisch lässt sich häufig eine pathologische Glukosetoleranz nachweisen (25,37).

Die Ausprägung und Vielfalt dieser Symptome sind sehr variabel und nehmen insbesondere mit steigendem Lebensalter ab. Die Höhe der Schilddrüsenhormonspiegel im Blut unterscheidet sich dabei nicht in den Altersgruppen und erklärt daher auch nicht die im Alter rückläufigen klinischen Symptome (38). Unabhängig davon zeigen Männer häufiger einen oligosymptomatischen Verlauf als Frauen. Die große Vielfalt der Symptome und insbesondere die geringe Spezifität der Symptomatik für eine

Schilddrüsenerkrankung erklären die Schwierigkeiten in der klinischen Einordnung und die oft damit verbundenen großen Verzögerungen in Diagnosestellung einer Schilddrüsendysfunktion (25,39).

1.2.4 Routinemethoden der Labordiagnostik bei Schilddrüsenfehlfunktion

Da die klinische Symptomatik meist nicht eindeutig ist und bildgebende Verfahren wie Sonografie und Szintigrafie selten diagnostisch eindeutige Ergebnisse erbringen, ist der Goldstandard zum Nachweis einer Fehlfunktion der Schilddrüse laborchemisch. Er wird durch die Messung der negativen Rückkopplung von Schilddrüsenhormonen auf Hypothalamus und Hypophyse über eine Bestimmung von TSH und parallel der peripheren Schilddrüsenhormone, T_3 und T_4 , erreicht. Dabei werden in der Regel die freien Schilddrüsenhormone bestimmt, da diese nicht eiweißgebunden im Serum vorliegen und nicht oder nur gering vom Serumalbuminspiegel als wichtigste Einflussgröße abhängig sind. Trotz dieses Vorteils bleibt bei dem nur geringen prozentualen Anteil der freien Schilddrüsenhormone an der Gesamtkonzentration der peripheren Schilddrüsenhormone noch ein großer Einfluss von Störfaktoren beispielsweise bei einer akuten Erkrankung (40).

Im Falle einer laborchemisch nachgewiesenen Schilddrüsenüberfunktion wird meist zur Detektion einer autoimmunen Ätiologie ein Antikörpersuchtest durchgeführt. Dabei wird in der Regel auf pathologisch erhöhte TRAK, die Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK; Synonym: Mikrosomale Antikörper, (MAK)) und Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK) getestet (40).

1.2.5 Grenzen der Routinemethoden in der Labordiagnostik

Neben den oben diskutierten Parametern zur Erfassung der Schilddrüsenfunktionslage, gibt es nur wenige unabhängige Biomarker, die einen zusätzlichen Hinweis auf eine Schilddrüsendysfunktion geben können, insbesondere wenn die konventionell eingesetzten diagnostischen Verfahren keine zuverlässigen Ergebnisse ergeben (38).

Beispiele hierfür sind Konstellationen, in denen TSH als Marker der Schilddrüsenfunktion nicht aussagekräftig ist. Dies ist bei genetisch bedingter zentraler Hypothyreose oder auch hypothalamischen oder hypophysären Neoplasien der Fall. Interessanterweise sind dabei die gemessenen, zirkulierenden TSH-Spiegel oft im unteren Messbereich, während die biologische Aktivität von TSH aufgrund einer veränderten Glykosylierung eingeschränkt oder sogar aufgehoben ist (41). Da in der ambulanten und

stationären Routinediagnostik oft nur der TSH-Serumspiegel und erst bei pathologischen Ergebnissen die freien Schilddrüsenhormone, fT_3 und fT_4 gemessen werden, wird dieses Krankheitsbild oft nicht oder deutlich verspätet diagnostiziert (30,42).

Auch in der Schwangerschaft ist eine valide Diagnostik einer Schilddrüsendysfunktion nur eingeschränkt möglich, da es im Schwangerschaftsverlauf zu größeren physiologischen Umstellungen kommt. Durch eine Umstellung der Iodversorgung der Schwangeren, aber auch durch eine Veränderung der Bindungsproteine der Schilddrüsenhormone, wird die Schilddrüsenhormonachse sensitiver und die TSH-Spiegel sinken im ersten Trimenon deutlich ab, um sich im weiteren Verlauf der Schwangerschaft wieder zu normalisieren (43,44).

Die Einnahme von Medikamenten wie Glukokortikoiden, Amiodaron, Lithium oder der Konsum von Zigaretten können den TSH-Serumspiegel ebenfalls beeinflussen und damit die diagnostische Einordnung erschweren (45,46).

Dem unterschiedlichen Expressionsmuster und der daran gekoppelten differentiellen Funktion der Schilddrüsenhormonrezeptoren $TR\alpha$ und $TR\beta$ (siehe Abschnitt 1.1.4) wird in der klinischen Diagnostik aufgrund fehlender diagnostischer Marker wenig Beachtung geschenkt. Es ist jedoch seit Langem bekannt, dass vor allem Mutationen des $TR\beta$ -Rezeptors zu hohen TSH-Serumspiegeln bei gleichzeitig erhöhten freien Schilddrüsenhormonen führen (47). Die hypophysäre TSH-Sekretion bei niedrigen fT_3 - und fT_4 -Serumspiegeln wird primär über die $TR\beta_2$ -Untereinheit gesteuert. Da der Rezeptor im Falle einer Mutation eine veränderte Sensitivität aufweist, kommt es erst bei erhöhten Schilddrüsenhormonspiegeln zu einer Herunterregulation der TSH-Sekretion. In den peripheren Zielorganen, welche ebenfalls einen $TR\beta$ -Rezeptor besitzen, führen die erhöhten fT_3 und fT_4 -Spiegel aufgrund der geringeren Sensitivität des Rezeptors zu euthyreoten zellulären Verhältnissen. In den Zielorganen, welche vorwiegend über $TR\alpha$ reguliert werden, also beispielsweise in Herz, Gehirn und Darm, lösen die hohen zirkulierenden Plasmaspiegel dagegen eine hyperthyreote Stoffwechsellage aus. Die betroffenen Patienten leiden an einem Syndrom aus tachykarden, intestinalen und neurologischen Symptomen bei einem ansonsten unauffälligen klinischen Bild (22,48).

Erst kürzlich wurden Patienten mit einer Mutation des $TR\alpha$ -Rezeptors entdeckt. Diese leiden an einem Syndrom aus muskuloskelettalen, neurologischen und schwersten

gastrointestinalen Störungen. Die Routinebestimmung des TSH-, fT_3 und fT_4 -Spiegels führt auch bei dieser Konstellation zu keinem richtungsweisenden Befund, da sich meist normale TSH- und fT_3 -Spiegel bei eventuell dezent verminderten fT_4 -Spiegeln präsentieren, welche in der Routinediagnostik nicht sicher von einem Normalbefund unterschieden werden können (23,49).

Dies sind nur einige klinische Beispiele, die zeigen, dass die übliche Routinediagnostik an ihre Grenzen gerät oder ganz versagt und die den hohen Bedarf an neuen Biomarkern zur Abschätzung der Schilddrüsenfunktion verdeutlichen sollen. Bislang werden als zusätzliche Marker für diese schwierigen differentialdiagnostischen Probleme lediglich das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) und Cystatin C genutzt, wobei der Stellenwert dieser Marker bislang nur unzureichend charakterisiert ist (50). Biochemische Parameter, die den Schilddrüsenhormonhaushalt auf zellulärer Ebene widerspiegeln, fehlen bislang völlig.

In den letzten Jahren hat unsere Arbeitsgruppe deshalb experimentelle Modelle entwickelt, die es erlauben, gezielt nach entsprechenden Biomarkern zu suchen. So wurde unter hochkontrollierten Bedingungen mit täglich 250 μg T_4 oral über acht Wochen bei gesunden Probanden eine experimentelle Hyperthyreose ausgelöst. Um neue Biomarker zu identifizieren und mit bekannten Routinemarkern vergleichen zu können, wurden Analysen des Plasmaproteoms und -metaboloms durchgeführt. Die Daten zeigten insgesamt 65 potenzielle Biomarker im Metabolom und 63 im Proteom auf. Dabei bestätigten sich die bekannten und z.T. schon eingesetzten Biomarker, SHBG und Cystatin C, jedoch fanden sich auch neue Marker, vor allem im Gerinnungs- und Komplementsystem sowie bei Apolipoproteinen. Eine Kombination von 15 dieser neuen Biomarker erlaubte eine valide Voraussage der Schilddrüsenfunktion unabhängig von der bislang verwendeten biochemischen Diagnostik mit TSH, fT_4 und fT_3 (24). Daneben zeigten sich weitere aus vielen Voruntersuchungen erwartete Veränderungen metabolischer Größen wie der Lipidfraktionen aber auch anderer metabolischer Kenngrößen im Glukosestoffwechsel (24).

1.3 Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf die Nahrungsaufnahme

Die Zunahme von Adipositas ist ein globales Problem und damit verbunden sind eine Vielzahl von Komorbiditäten (51). Dementsprechend ist das Interesse an neuen Therapiemöglichkeiten groß. Viele metabolische Faktoren ändern sich auch bei Veränderungen des Körpergewichts (52). Individuell kann eine Hyperthyreose zu einer

deutlichen Gewichtsabnahme führen, wobei es nach erfolgreicher Behandlung oft zu einer überschießenden Gewichtszunahme kommt (53). Als Ursache für diese Gewichtsveränderungen wird hauptsächlich ein erhöhter Grundumsatz des Körpers durch die erhöhten Serumspiegel von T_3 und T_4 beschrieben (54). Durch die Normalisierung der Schilddrüsenhormonserumspiegel wird der Grundumsatz konsekutiv reduziert, was in einer Gewichtszunahme resultiert. Als Kompensationsmechanismus in der Hyperthyreose berichten die Patienten von einem gesteigerten Appetit und einer erhöhter Kalorienzufuhr (55).

In Einklang damit konnten Pijl et al. Effekte einer hyperthyreoten Stoffwechsellage auf den Grundumsatz und die Kalorienzufuhr bei Patienten mit Morbus Basedow vor und nach der Behandlung mit Thiamazol über einen Zeitraum von acht Monaten aufzeigen (56). Thiamazol ist ein Thyreostatikum, welches das Enzym Thyreoperoxidase hemmt und damit den Jodeinbau inhibiert. Da dies ein entscheidender Schritt in der Synthese der Schilddrüsenhormone ist, kommt es zu einem Abfall der Serumkonzentration von T_3 und T_4 . Die Studienteilnehmer konsumierten in der hyperthyreoten Stoffwechsellage pro Tag durchschnittlich 385 kcal mehr. Dabei zeigte sich insbesondere eine vermehrte Aufnahme von Kohlenhydraten um 5%, während der Konsum von Fetten keine signifikante Veränderung aufzeigte und der Anteil von Proteinen um circa 2 % abnahm (56).

Des Weiteren wurde durch unsere Arbeitsgruppe der Einfluss des Schilddrüsenhormonhaushalts auf die Nahrungspräferenz untersucht. In einem bislang noch nicht publizierten Teil der Studie von Pietzner et al. wurden mit Hilfe von Fragebögen 16 Probanden vor, während und nach Einnahme 250 μg L-Thyroxin untersucht (24). In der experimentellen Hyperthyreose nach achtwöchiger Einnahme von L-Thyroxin fand sich ein signifikant erhöhtes Verlangen nach hochkalorisch süßen Speisen im Vergleich zu den euthyreoten Kontrollsituationen.

Um diese vorläufigen Ergebnisse zu überprüfen und zu untersuchen, ob diese Veränderungen auch kurzfristig erfassbar sind, haben wir in der vorliegenden Studie mögliche akuten Effekte basal und 72 Stunden nach der oralen Gabe von 1 mg L-Thyroxin bei euthyreoten Probanden in einem doppelt verblindet randomisierten Studiendesign geprüft.

1.4 Fragestellung

Ziel der Studie war es frühe Marker der Hyperthyreose zu erfassen. Dazu wurden bei gesunden, euthyreoten Probanden Blutproben vor und 72 Stunden nach oraler Applikation einer Einzelgabe von 1 mg L-Thyroxin entnommen, um bekannte Biomarker der Schilddrüsenfunktion sowie mögliche Veränderungen des Metaboloms in einem hypothesenfreien Ansatz zu analysieren. Parallel wurden Essverhalten, Nahrungspräferenz und Gewicht untersucht. Aus Studien mit Gabe von höheren L-Thyroxin-Dosen ist bekannt, dass TSH als bislang sensitivster Marker einer Hyperthyreose bereits 72 h nach Einnahme supprimiert wird. In der vorliegenden Arbeit wird daher das TSH repetitiv während der ersten 72 Stunden gemessen und mit der Dynamik neuer, früher metabolischer Marker verglichen. Damit sollen potenzielle neue molekulare Signaturen einer dysregulierten Schilddrüsenfunktion erkannt werden, um damit die Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen zu verbessern.

Eine Schilddrüsenüberfunktion führt zu Änderungen der Energiehomöostase. Diese Veränderungen sind in humanen Studien bislang lediglich für den Energieumsatz in einer chronischen Situation geprüft. Welchen Einfluss Schilddrüsenhormone auf die Energieaufnahme, d.h. auf Nahrungsmittelpräferenzen und Essverhalten hat, ist beim Menschen bislang unbekannt und nur rudimentär im Mausmodell untersucht worden. Daher war ein weiteres Ziel der Untersuchungen das hochkontrollierte Untersuchungsmodell zu nutzen, um mögliche kurzfristige Effekte einer induzierten Hyperthyreose auf Nahrungspräferenzen und Essverhalten zu erfassen.

2. Material und Methoden

2.1 Unterstützung und Kooperationspartner

Die vorliegende Untersuchung war Teil einer von der DFG geförderten klinisch-experimentellen Kooperationsstudie der Klinik für Neurologie und der Experimentellen & Klinischen Endokrinologie, Medizinische Klinik I der Universität zu Lübeck (Thyroid-TransAct, Aktenzeichen MU1311/16-1). Sie wurde zusätzlich durch ein persönliches Stipendium und Trainingsprogramm des DFG Graduiertenkollegs GRK 1957 unterstützt.

Die Untersuchung und klinische Betreuung von Probanden fanden ausschließlich in Lübeck statt. Für die Messung der Routineparameter wie des Metaboloms und deren statistische Auswertung war das Institut für klinische Chemie und Labormedizin der Universität Greifswald (Prof. Dr. Uwe Völker, Routineparameter, Metabolom), das Institut für experimentelle Endokrinologie der Charite, Berlin (Prof. Dr. Lutz Schomburg, Routineparameter), und das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck (Statistik) maßgeblich beteiligt. Die Untersuchung zu den Ernährungspräferenzen und zum hedonischen Essverhalten wurde wesentlich durch die Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Sebastian M Meyhöfer, Lübeck unterstützt.

Die Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien unter DRKS00013327 gemeldet.

Das Votum der Ethikkommission der Universität zu Lübeck findet sich im Anhang.

2.2 Studienteilnehmer

2.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden 16 Probanden im Alter zwischen 23 und 34 Jahren (Median 25,2 Jahre) mit einem BMI von 20,6 - 26,8 kg/m² (Median: 23,4 kg/m²) eingeschlossen. Es wurden acht männliche und acht weibliche Probanden rekrutiert.

Zu den Ausschlusskriterien zählten bekannte Vorerkrankungen, insbesondere der Schilddrüse, wobei nicht nur Funktionsstörungen, sondern auch morphologische Störungen oder Erhöhungen von Schilddrüsenautoantikörpern eingeschlossen waren. Explizit ausgeschlossen waren zudem Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, weil in diesem Fall keine sichere enterale Aufnahme und Resorption von Arzneimitteln

gewährleisten werden kann. Hierzu zählen u.a. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, chronischer Durchfall oder Lactoseintoleranz. Weitere Ausschlusskriterien stellten neurologische (z.B. Morbus Parkinson, Multiple Sklerose oder ein Zustand nach einem Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Traumata), psychische (z.B. Depression) oder internistische (z.B. Diabetes mellitus, Malignome, schwere Herz-Kreislauf- oder Atemwegserkrankungen) Vorerkrankungen dar.

2.2.2 Rekrutierung

Die Probanden wurden über den internen E-Mail-Verteiler der Universität zu Lübeck rekrutiert. Es meldeten sich 25 Interessenten zurück. Von diesen wurden 18 Personen zu den Voruntersuchungen in das Universitätsklinikum Lübeck eingeladen, wovon 16 Probanden in die Studie eingeschlossen wurden. Im weiteren Verlauf mussten 3 Probanden wegen inkompletter Datensätze ausgeschlossen werden.

2.2.3 Voruntersuchung

Die Voruntersuchungen fanden in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Lübeck statt. Vor Ort füllten die Probanden eine Selbstauskunft aus, die im anschließenden Anamnesegespräch mit dem Studienleiter, Prof. Dr. med. Georg Brabant, besprochen wurden. In dem Gespräch wurde den Interessenten die Studie im Detail erläutert und Raum für Fragen gegeben. Im Anschluss wurde bei den potenziellen Probanden eine körperliche Untersuchung, eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung, eine Elektrokardiographie (EKG) zum Ausschluss von Herzrhythmusstörungen und eine Blutentnahme durchgeführt, um mögliche unentdeckte Vorerkrankungen auszuschließen. Die Blutproben wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Lübeck analysiert, wobei ein kleines Blutbild, sowie die Schilddrüsenhormonparameter inklusive der Schilddrüsenantikörpern TRAK, TPO-AK und Tg-AK bestimmt wurden. Nur Probanden mit unauffälligen Werten wurden nachfolgend in die Studie eingeschlossen.

2.3 Vorstudie

Vor Beginn der oben beschriebenen Hauptstudie wurde eine Vorstudie an 18 ebenfalls über den internen UKSH e-Mailverteiler rekrutierten, in Voruntersuchungen gesunden, euthyreoten, unter 40-jährige Probanden ohne akute oder chronische Erkrankungen, insbesondere ohne Schilddrüsenerkrankungen durchgeführt. Ziel der Vorstudie war es, nach einmaliger Einnahme von 1 mg L-Thyroxin ohne Placebo und ohne Verblindung durch höher frequentierte Blutentnahmen die Dynamik der Veränderung der Routineparameter zu prüfen und zusätzlich Veränderungen des

Plasmametaboloms im Vergleich basal zu 72 Stunden nach der Einnahme von L-Thyroxin darzustellen.

Zusätzlich wurden Veränderungen in den Ernährungspräferenzen vor und 72 Stunden nach induzierter Hyperthyreose untersucht.

2.3.1 Vorstudienablauf

Nachdem die Eignung der Probanden zur Studienteilnahme nach Ausschluss relevanter Vorerkrankungen sichergestellt worden war, wurde ein fünftägiger Zeitraum zur Durchführung der Messungen vereinbart. Für diesen Zeitraum sollten die Probanden spätestens um 23:00 Uhr schlafen gehen, um Einflüsse von Schlafentzug auf die Schilddrüsenhormone, insbesondere auf TSH zu minimieren (57). Die Probanden wurden morgens nüchtern untersucht. Da die gemessenen Parameter einer zirkadianen Rhythmik unterliegen, wurde darauf geachtet, dass die Blutentnahmen stets zur gleichen Uhrzeit durchgeführt werden (58). Des Weiteren waren der Konsum von Alkohol, Drogen und Nikotin für die komplette Versuchsdauer untersagt. Die Probanden waren angewiesen sich ansonsten in ihrem Alltag wie gewohnt zu verhalten.

Studientag 1 (vor L-Thyroxineinnahme)	Studientag 2 (L-Thyroxineinnahme)	Studientag 3 (24 h nach L-Thyroxineinnahme)	Studientag 4 (48 h nach L-Thyroxineinnahme)	Studientag 5 (72 h nach L-Thyroxineinnahme)
<ul style="list-style-type: none"> • 08.00 Uhr Blutentnahme • 08.45 Uhr visuelle Analogskala, Liking- und Wantingprogramm • 09.00 Uhr hedonisches Buffet 	<ul style="list-style-type: none"> • 07.50 Uhr Blutentnahme • 08.00 Uhr Einnahme von 1 mg L-Thyroxin • 09.00 Uhr Blutentnahme • 10.00 Uhr Blutentnahme • 12.00 Uhr Blutentnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • 08.00 Uhr Blutentnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • 08.00 Uhr Blutentnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • 08.00 Uhr Blutentnahme • 08.45 Uhr visuelle Analogskala, Liking- und Wantingprogramm • 09.00 Uhr hedonisches Buffet

Abb. 4: Tabellarischer Studienablauf der Vorstudie

Pro Tag wurden jeweils zwei Probanden eingeladen. Der Versuchablauf erfolgte nach dem oben gezeigten Ablauf. Am ersten Tag erfolgte die Untersuchung des hedonischen Essverhaltens. Dies bestand aus der visuellen Analogskala (VAS), dem Liking- und Wanting-Programm und dem hedonischen Buffet (siehe Abschnitt 2.4).

Am zweiten Tag erhielten die Probanden nach der ersten Blutentnahme 1 mg L-Thyroxin zur oralen Einnahme. Anschließend erfolgten Blutentnahmen 1, 2, 4, 24, 48

und 72 Stunden nach der Einnahme. Nach den 72 h wurde das hedonische Essverhalten erneut untersucht.

2.4 Hauptstudie als doppelt-verblindete, randomisierte Cross-over Studie

In der Vorstudie konnten signifikante Veränderungen verschiedener Biomarker und in der Ernährungspräferenzen erfasst werden. Um eine Kausalität zwischen diesen Veränderungen und einer induzierten Hyperthyreose vor allem auch hinsichtlich der subjektiven Änderungen abzusichern, erfolgte diese Studie in einem doppelt-verblindeten randomisierten Cross-over-Studiendesign. Dabei wurde untersucht, ob sich die Veränderungen im Metabolom und im hedonischen Essverhaltens nach 72 Stunden reproduzieren lassen. Zu diesem Zweck wurden 16 Probanden, nach denen in Abschnitt 2.2 beschrieben Verfahren, eingeschlossen. Acht Probanden erhielten zunächst die L-Thyroxin-Dosis und vier bis sechs Wochen später das Placebo. Bei den anderen acht Probanden erfolgte die Medikamenteneinnahme in umgekehrter Reihenfolge. 2 der 16 Probanden hatten auch an den Vorversuchen teilgenommen, wobei das minimale Intervall zwischen dem Vor- und Hauptversuch größer als 1 Jahr war.

Zusätzlich erfolgte in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum eine MRT-Untersuchung bezüglich der Nahrungspräferenzen. Diese Untersuchungen und Ergebnisse sind jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

2.4.1 Die Medikamente

Zur Induktion der hyperthyreoten Stoffwechsellage erhielten die Probanden 1 mg L-Thyroxin per os. Das L-Thyroxin diente dabei in unserem Versuchsaufbau als Verum. Im zweiten Studienabschnitt erhielten die Probanden 300 mg Vitamin C, welches als Placebo zur Kontrolle diente. Beide Medikamente zeigten sich gut löslich, geschmacks- und geruchsneutral, sodass beide Medikamente gemörsert und in Wasser gelöst werden konnten. Für die Probanden war es anschließend nicht möglich, die beiden Medikamenten visuell oder geschmacklich zu unterscheiden (siehe Anhang 8.3).

2.4.2 Das Studiendesign

2.4.2.1 Der Versuchsablauf

Die Probanden wurden zu zwei Versuchsdurchläufen im Abstand von vier bis sechs Wochen eingeladen, um einer möglichen Verfälschung des Ergebnisses durch einen

Überhang einer vorhergegangenen Thyroxinbehandlung vorzubeugen. Am ersten Tag erfolgte eine Blutentnahme und die Einnahme von Verum bzw. Placebo nach dem im Abschnitt 2.4.2.2 beschriebenen Prinzip. Nach 72 Stunden erfolgte eine erneute Blutentnahme und die Untersuchung der Ernährungspräferenzen. In diesem Versuch erfolgte jedoch statt des hedonischen Buffets wie in der Vorstudie, der im Abschnitt 2.4.3 beschriebene Kekstest. Anschließend erfolgte eine MRT-Untersuchung durch die Klinik für Neurologie.

Nach vier bis sechs Wochen wurde die zweite Versuchshälfte durchgeführt, welche identisch ablief. Der einzige Unterschied bestand darin, dass sich in der jeweiligen Flasche statt des L-Thyroxin nun das Placebo und umgekehrt befand. Da die beim ersten Durchlauf gewählte Flasche protokolliert wurde, konnte sichergestellt werden, dass jeder Proband einmal L-Thyroxin- und einmal das Placebo eingenommen hat.

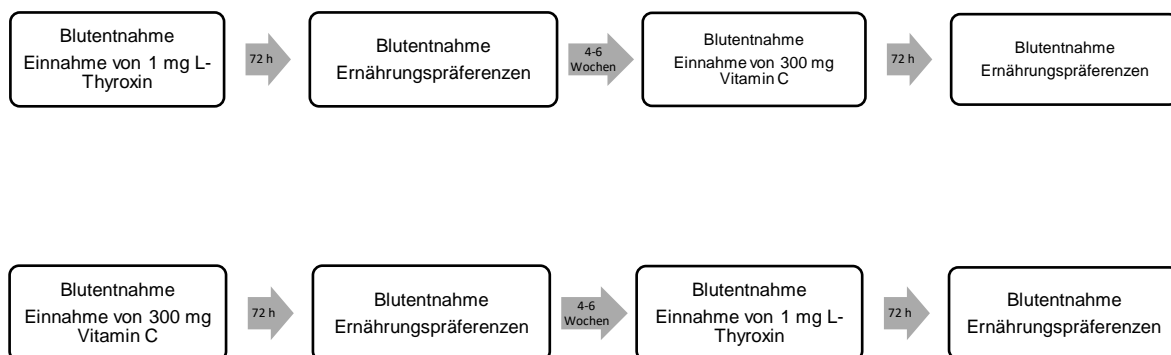


Abb. 5: Schematischer Versuchsablauf

2.4.2.2 Die Randomisierung

Pro Versuchstag wurden jeweils zwei Probanden eingeladen. Den beiden Probanden wurden am ersten Versuchstag vier Flaschen mit den jeweiligen Buchstaben A bis D präsentiert (siehe Anhang 8.3). Diese Markierungen waren dauerhaft. Dabei befand sich am ersten Versuchstag in den Flaschen A und D L-Thyroxin bzw. in den Flaschen B und C gelöstes Vitamin C. Da sich beide Stoffe vollständig lösten und keine Geschmacksstoffe enthielten, war es für die Probanden nicht erkennbar, welche der beiden Substanzen konsumiert wurden. Die gewählte Flasche trugen die Probanden in eine Liste ein, sodass die Probanden am zweiten Versuchstag die Flasche mit dem gleichen Buchstaben wählten. Am zweiten Versuchstag enthielten die Flaschen A und

D das gelöste Vitamin C, während die Flaschen B und C das L-Thyroxin enthielten. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass jeder Proband einmal das Verum und einmal das Placebo konsumierte.

Der Versuchsleiter besaß indes keinen Zugriff auf die Liste mit den Zuordnungen, so dass die Studie in einem doppelt-verblindeten und randomisierten Studiendesign erfolgte.

2.4.3 Blutentnahmen und Weiterbehandlung

Die Blutentnahmen wurden im nüchternen Zustand durchgeführt und umfassten zwei Serummonovetten, eine 9 ml EDTA-Monovette und eine 4,9 ml Lithium-Heparinat-Monovette.

Nach der Blutentnahme wurden alle Monovetten mehrfach vorsichtig geschwenkt, so dass sich die Zusatzstoffe der jeweiligen Monovette optimal mit dem Blut vermischen konnten. Lithium-Heparinat- und 9 ml EDTA-Monovette wurden direkt nach der Blutentnahme für 10 Minuten bei 4 °C und 3000 G zentrifugiert. Im Anschluss wurde der Überstand aliquotiert und für ca. 2 Stunden bei - 20 °C eingefroren, bevor die Proben bei - 80 °C gelagert wurden. Die Serummonovetten wurden zunächst 15 bis 30 Minuten inkubiert, um eine Gerinnungsreaktion zu erlauben, und danach in gleicher Weise behandelt wie die EDTA- und Lithium-Heparinat-Monovetten.

2.4.4 Labormethoden

Die weitere Diagnostik der Laborproben erfolgte am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Greifswald. Hier wurde aus den Serummonovette 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. Mit denselben Methoden wurden TSH, fT₃ und fT₄ aus den Proben des Vorversuchs im Labor von Prof Dr. Lutz Schomburg der Charité gemessen. LDL- und HDL-Cholesterin, Gesamt-Cholesterin und Triglyceride wurden mit Standardmethoden (Dimension VISTA, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) bestimmt. Das Sexualhormon-bindende-Globulin (SHBG) wurde per chemilumineszentes 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 (59).

Um ein gezieltes metabolisches Profil aus den Serumproben zu erstellen, wurde der AbsoluteIDQ Kit der Fa. BIOCRATES LifeSciences AG, Innsbruck, Österreich benutzt. Jeweils 10 µl Serum wurden entsprechend den Herstellerangaben prozessiert. Die vollautomatisierte Untersuchung beinhaltete eine Flußinjektionsanalyse (FIA) und nachgeschaltet einer Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (LC-MS/MS), die es möglich machte, 298 Metabolite aus 5 unterschiedlichen Metabolitklassen zu analysieren (59). Dabei lassen sich mittels einer vorgeschalteten Agilent C18 Säule Aminosäuren und biogene Amine detektieren. Nach der Messung erfolgte die Auswertung nach Herstellerangabe mit Hilfe der Analyse Software (Version 1.5.1; AB Sciex, Darmstadt, Deutschland) durch die Biocrates MetIDQ software, welche Metabolitenkonzentrationen automatisch errechnet. Zusätzlich wurde eine probenspezifische Normalisierung vorgenommen, um Variationen zwischen den Messplatten zu kontrollieren. Dazu wurden die gemessenen Konzentrationen der Metabolite durch die medianen Konzentrationen geteilt, was zu gleichen Medianwerten für jeden Metaboliten auf den einzelnen Platten führte. Nachfolgend wurde der Median der Plattenmediane kalkuliert, um die ursprünglichen Skalenwerte (IM-Konzentrationen) zu kalkulieren. Fehlende Proben führten zu keinen eindeutigen Veränderungen entlang der Messperiode. Allerdings wurden lediglich die Metabolite eingeschlossen, die zumindest 20 % valide Werte aufwiesen und durch eine principle-component-Analyse wurden zudem multivariate Ausreißer (Proben, die >3x der Standardabweichung vom Mittelweg lagen) detektiert und ausgeschlossen.

2.5 Ernährungspräferenzen

In unserer Studie erfolgte 72 Stunden nach der Einnahme des L-Thyroxins bzw. des Placebos die Analyse des hedonischen Essverhaltens. Dieser Studienaufbau bestand dabei aus den Substudien der visuellen Analogskala (VAS), dem Liking- und Wanting-Programm und dem Kekstest. In der Vorstudie wurden die Ernährungspräferenzen vor und 72 Stunden nach induzierter Hyperthyreose untersucht. Die Substudien VAS, Liking- und Wanting-Programm waren identisch, jedoch wurde statt des Kekstests das hedonische Buffet durchgeführt.

Diese Versuche wurden jeweils in einen Raum durchgeführt, in dem die Probanden keinen externen Störeinflüssen unterlagen. Zudem durften die Probanden keine

Uhren, Mobiltelefone, sonstige Zeitgeber oder potenziellen Ablenkungen mit in die Räume nehmen.

2.5.1 Visuelle Analogskala

Zunächst wurde eine visuelle Analogskala (VAS) nach dem Vorbild von Dweck et al. (61) (siehe Anhang 8.3) an die Probanden ausgeteilt, auf der in verschiedenen Kategorien (hungrig, satt, durstig, ängstlich, fröhlich, gestresst und konzentriert) Fragen zum derzeitigen Befinden, bzw. dem aktuellen Essensbedürfnis (generell, süß und herzhaft) der Probanden abgefragt wurden. Auf dem 10 cm langen Strich unter dem jeweiligen Empfinden, sollten die Probanden eine Markierung setzen, wobei das linke Ende der Antwort „überhaupt nicht“ und das rechte Ende der Antwort „sehr stark“ entsprach. Anschließend wurden die Markierungen mittels Lineals ausgemessen und inklusive der erste Nachkommastelle notiert.

2.5.2 Liking- und Wanting-Programm

Diese Computerprogramme wurden von Berridge et al (60) 1996 entwickelt. Bei beiden Programmen wurden den Probanden 42 Lebensmittel (siehe Anhang 8.5) in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert. Jedes Bild wurde von dem Probanden auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht gerne) bis 5 (sehr gerne) bewertet. Zunächst wurde von dem Probanden das Liking-Programm durchgeführt. Hierbei sollten die Probanden die 42 Bilder mit der Fragestellung „Wie gerne mögen Sie das gezeigte Essen im Allgemeinen?“ bewerten. Im angeschlossenen Wanting-Programm sollten die gleichen Bilder in zufällig veränderter Reihenfolge unter der Fragestellung „Wie gerne würden Sie das gezeigte Essen zu genau diesem Zeitpunkt essen?“ nach der gleichen Bewertungsskala wie im Liking-Programm bewerten. Um die Ernährungspräferenzen der Probanden auszuwerten zu können, wurden die 42 Bilder vorab in die drei Kategorien „hochkalorisch süß“, „hochkalorisch nicht süß“ und „niedrigkalorisch“ unterteilt. Die Kategorien wurden dem Probanden jedoch nicht mitgeteilt. Die Bilder wurden den Probanden in jedem Durchgang und bei jedem Probanden in einer zufällig veränderten Reihenfolge gezeigt, sodass Effekte von aufeinanderfolgenden Bildern ausgeschlossen werden konnten.

2.5.3 Hedonisches Buffet

Ein auf die Messung der hedonischen Nahrungsaufnahme ausgerichtetes Buffet wurde lediglich in der Vorstudie vor der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin und 72 h nach der Einnahme durchgeführt. Dabei wurde ein Buffet mit insgesamt 6000 kcal aus den

im Anhang 8.6 aufgelisteten Buffetbestandteilen in einem Raum aufgestellt, welcher gegen jegliche störenden akustischen und optischen Reize von außen abgeschirmt war. Vor dem Buffet wurden zunächst alle Buffetbestandteile gewogen. Um vergleichbare Versuchsbedingungen zu schaffen, wurden die Buffetbestandteile immer im gleichen Muster aufgebaut. Zudem wurde das Buffet an beiden Versuchstagen im gleichen Raum aufgebaut. Im Anschluss bekamen die Probanden 30 min Zeit vom aufgebauten Buffet ad libitum zu essen und zu trinken. Anschließend wurden die einzelnen Buffetbestandteile erneut gewogen, sodass mithilfe der Nährwerttabelle in Anhang 8.6 die konsumierten Kilokalorien errechnet werden konnten. Anschließend erfolgte die Zuordnung der Buffetbestandteile in die drei Kategorien hochkalorisch süß, hochkalorisch herzhaft und süß.

Da in der Literatur keine einheitliche Zuteilung der Buffetbestandteile in diese Kategorien vorliegt, wurde diese Zuteilung vor der Studiendurchführung innerhalb unserer Arbeitsgruppe durchgeführt. Kontroverse und nicht eindeutig zuteilbaren Buffetbestandteile wurden von den Bestelllisten entfernt.

2.5.4 Kekstest

Für den Kekstest wurden die drei verschiedenen Kekssorten Schokokeks (süß), Reisswaffel (neutral) und salzige Kekse (herzhaft) verwendet. Die Probanden wurden in einen ruhigen Raum gesetzt und sollten die drei Fragebögen PSQI (Schlafqualitäts-Fragebogen), Epworth Sleepiness Scale (Fragebogen zur Tagesmüdigkeit) und SF-36 (Fragebogen zum Gesundheitszustand, 2. Auflage) (Anhang 8.7 bis 8.9) in Ruhe ausfüllen. Dabei wurden den Probanden die Kekse bereitgestellt und die Probanden durften sich frei bedienen. Im Anschluss wurden die konsumierten Kekse dokumentiert und die Kalorienzufuhr in Kilokalorien mittels Nährwerttabelle auf der Verpackung erfasst.

2.6 Statistische Auswertung

Es wurde am Institut für Medizinische Biometrie und Statistik eine biometrische Beratung in Anspruch genommen. Die statistische Auswertung und Erstellung der Grafiken erfolgte mit der Statistiksoftware GraphPad Prism 9.1.0. Zur Auswertung der Ergebnisse wurde aufgrund der gepaarten Stichprobe und der nicht erwarteten Normalverteilung bei derartigen Fallzahlen der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet (62). Zur Überprüfung der Annahme vernachlässigender carry-over-Effekte wurde jeweils vor der Auswertung der in Abbildung 6 gezeigte Vorschalttest durchgeführt (62,63).

$$T = \sqrt{\frac{mn}{N}} \frac{\bar{C}(X) - \bar{C}(Y)}{\sqrt{(SQ_{cx} + SQ_{cy}) / (N - 2)}}$$

mit $\bar{C}(X) = (C_1(X) + \dots + C_m(X)) / m$,
 $SQ_{cx} = (C_1(X) - \bar{C}(X))^2 + \dots + (C_m(X) - \bar{C}(X))^2$

Abb. 6: Vorschalttest zur Überprüfung der Annahme zu vernachlässigender carry-over-Effekte (62).
 X_{1i} beziehungsweise X_{2i} = Messergebnis aus Periode 1 beziehungsweise 2 von Patient Nr. i aus Sequenzgruppe A-B.
 Y_{1j} beziehungsweise Y_{2j} = Messergebnis aus Periode 1 beziehungsweise 2 von Patient Nr. j aus Sequenzgruppe B-A.
 $C_i(X) = X_{1i} + X_{2i}$, $C_j(Y) = Y_{1j} + Y_{2j}$ [intraindividuelle Summen der Messergebnisse aus beiden Perioden].
 $D_i(X) = X_{1i} - X_{2i}$, $D_j(Y) = Y_{1j} - Y_{2j}$ [intraindividuelle Differenzen der Messergebnisse aus Periode 1 versus 2].
m beziehungsweise n = Anzahl der Patienten in Sequenzgruppe A-B beziehungsweise B-A,
 $N = m + n$ [Gesamtfallzahl]

Betrachtet wurden jeweils die Zeitpunkte vor und 72 Stunden nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. 300 mg Vitamin C. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt, wobei * $\alpha \leq 0,05$, ** $\alpha \leq 0,01$ und *** $\alpha \leq 0,001$ entspricht. Im Anschluss wurden die Ergebnisse in Box-Plot-Diagrammen visualisiert. In der Box wird der Median als Linie dargestellt. Die Begrenzungen der Box stellen die obere und die untere Quartile dar. Die beiden Antennen zeigen das 10-90 %-Intervall. Die Punkte zeigen jeweils den maximalen und minimalen Wert.

2.6.1 Laborparameter

Die Laborparameter mit einer Mindestfallzahl von $n=10$ wurden jeweils vor und 72 Stunden nach der Einnahme des L-Thyroxins bzw. des Vitamin C mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf signifikante Veränderungen untersucht. Die signifikanten Veränderungen wurden mittels eines Box-Plots visualisiert.

2.6.2 Ernährungspräferenzen

2.6.2.1 Visuelle Analogskala

Die statistische Auswertung der jeweiligen Kategorien der VAS erfolgte 72 Stunden nach der Einnahme des L-Thyroxin bzw. des Vitamin C. Die Signifikanz wurde durch dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test überprüft und mithilfe eines Box-Plots visualisiert. Die Vorstudie wurde ebenfalls nach diesem Prinzip ausgewertet.

2.6.2.2 Liking- und Wanting-Programm

Zur Auswertung des Liking- und Wanting-Programms sind die Bilder den drei Kategorien „hochkalorisch süß“, „hochkalorisch herzhaft“ und „niedrigkalorisch“ zugeordnet. Aus den Probandenbewertungen für die Einzelbilder der jeweiligen Kategorie wurde ein Mittelwert für die jeweilige Kategorie erstellt. Diese Mittelwerte wurden unter der Hyperthyreose und unter Einnahme des Placebos bzw. vor der Einnahme in der Vorstudie verglichen. Das Vorhandensein von signifikanten Veränderungen dieser Mittelwerte in den jeweiligen Kategorien wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test überprüft und mittels Box-Plot visualisiert.

2.6.2.3 Hedonisches Buffet

Zur Bestimmung der verbrauchten Kalorien wurden alle Buffetbestandteile vor und nach dem Versuch gewogen. Die jeweilig konsumierten Gewichte wurden anhand der Nährwerttabelle (siehe Anhang 8.6) in konsumierte Kilokalorien umgerechnet. Mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurden dabei die Kategorien „gesamt“, „süß“, „herzhaft“ und „neutral“ vor und 72 Stunden nach der L-Thyroxineinnahme verglichen.

2.6.2.4 Kekstest

Beim Kekstest wurde der Verbrauch der Kekse 72 Stunden nach der Einnahme von L-Thyroxin bzw. Vitamin C notiert und mittels auf der Verpackungsbeilage befindlichen Nährwerttabelle in konsumierte Kilokalorien umgerechnet. Mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde dieser Konsum im Gesamtverbrauch und den drei Kategorien süß, herzhaft und neutral auf signifikante Veränderungen überprüft.

3 Ergebnisse

3.1 Laborchemische Marker

3.1.1 Vorstudie

Die dargestellten laborchemischen Ergebnisse der Vorstudie zeigen die Verläufe von TSH und der peripheren Schilddrüsenhormone fT_3 und fT_4 vor der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin und über einen Zeitraum von 72 Stunden nach der Einnahme, wobei die individuellen Verläufe jeweils durch eine Farbe für jeden Probanden repräsentiert sind.

Zur besseren Darstellung der individuellen Verläufe über 72 Stunden, wurden der Zeitraum vor der Einnahme bis zu vier Stunden nach Einnahme gesondert dargestellt.

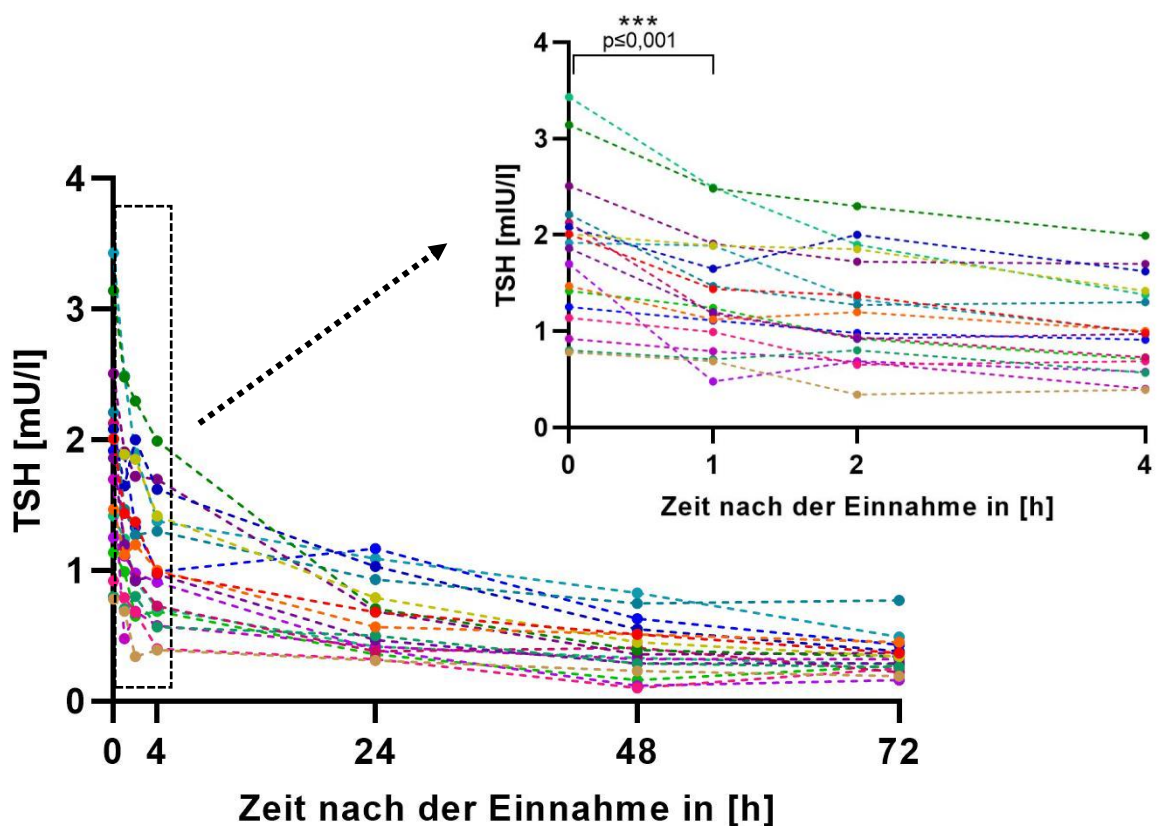


Abb. 7: Individueller Verlauf von TSH im Serum über 72 Stunden mit einer genaueren Darstellung der ersten vier Stunden nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin. n=18.

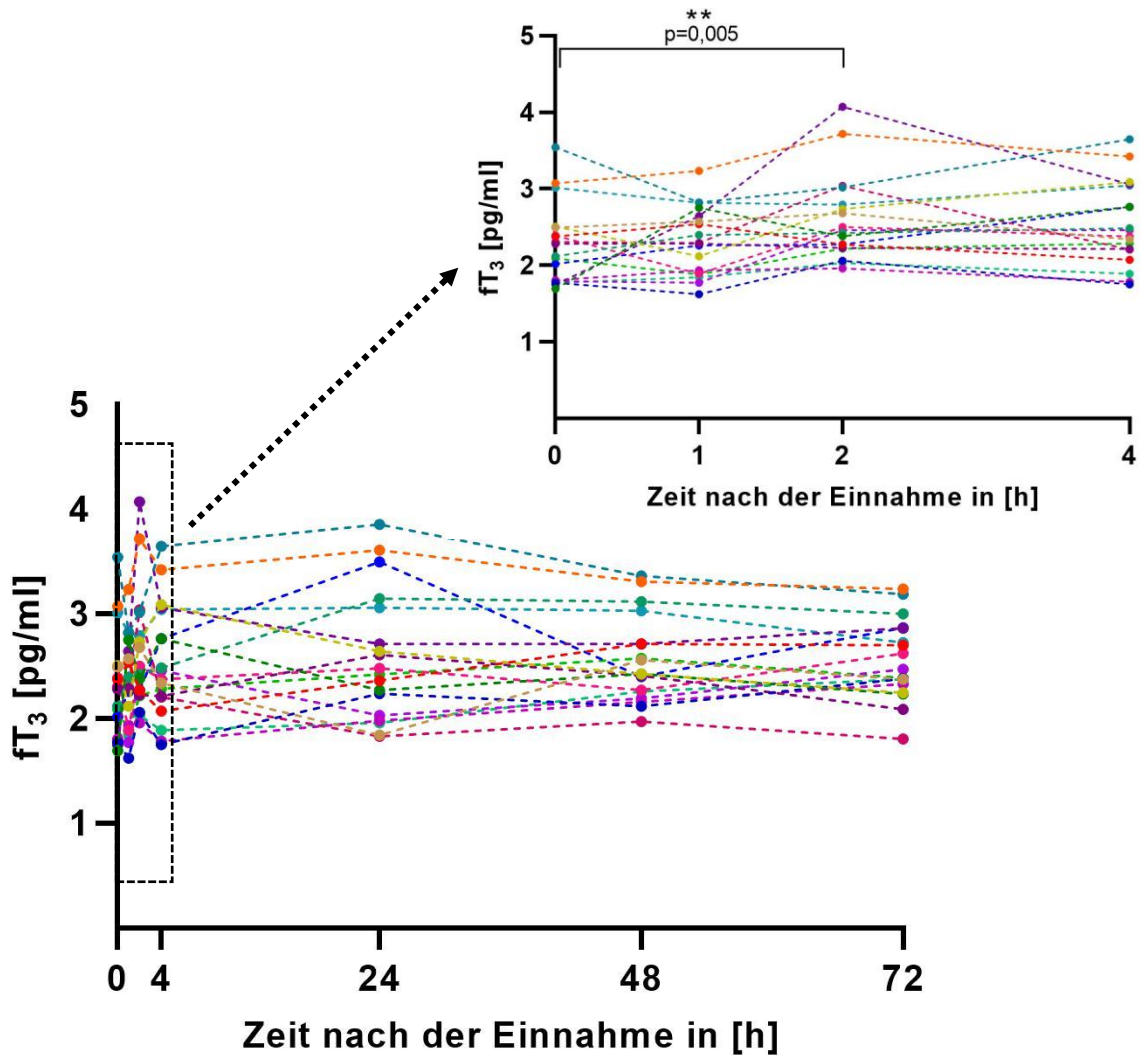


Abb 8: Individueller Verlauf von fT₃ im Serum über 72 Stunden mit einer genaueren Darstellung der ersten vier Stunden nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin. n=18.

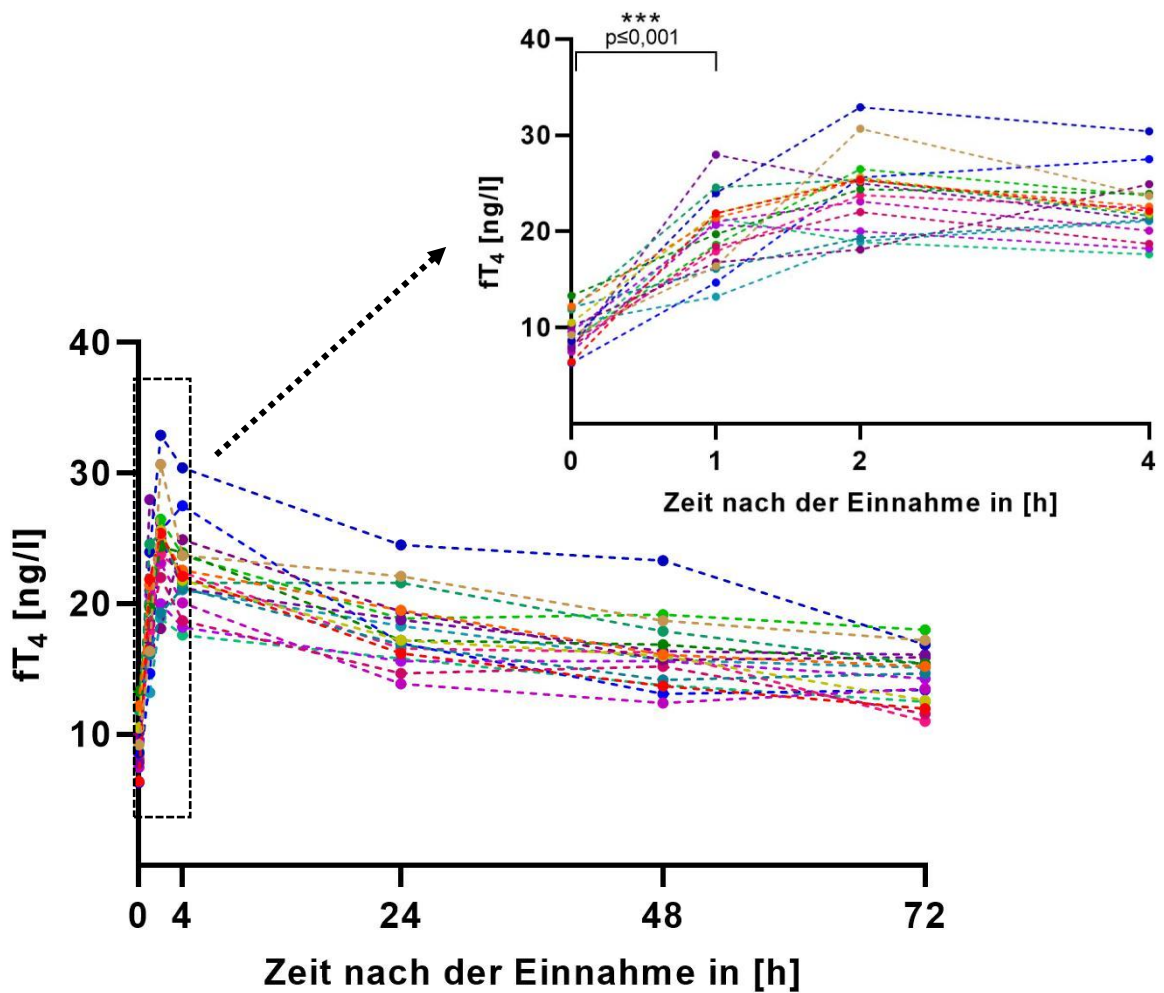


Abb 9: Individueller Verlauf von fT₄ im Serum über 72 Stunden mit einer genaueren Darstellung der ersten vier Stunden nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin. n=18.

Die Serumspiegel von TSH zeigen bereits nach einer Stunde einen hochsignifikanten Abfall von 0,4 mU/l im Median ($p \le 0,001$). Im Weiteren fallen sie bis 72 Stunden nach T₄ Einnahme 1,5 mU/l im Median ($p \le 0,001$) ab. Die fT₃-Serumspiegel steigen nach zwei Stunden signifikant um 0,4 pg/ml ($p = 0,005$) im Median an. Der maximale Anstieg des Serumspiegels findet sich nach 48 Stunden um 0,5 pg/ml ($p = 0,003$) im Median im Vergleich zum Basalspiegel vor der Einnahme und fällt anschließend wieder um 0,5 pg/ml im Median bis zum Versuchsende ($p = 0,024$). Die Serumspiegel von fT₄ zeigen nach einer Stunde einen hochsignifikanten Anstieg von 10 ng/l ($p \le 0,001$) im Median. Der maximale Anstieg des Medians ist nach zwei Stunden 15 ng/l ($p \le 0,001$) erreicht. Fortan fällt der Anstieg der Serumkonzentration im Vergleich zu vor der Einnahme konstant ab auf 5,0 ng/l ($p \le 0,001$) nach 72 Stunden.

3.1.2 Hauptstudie

3.1.2.1 Schilddrüsenhormonparameter

Die jeweiligen Versuchsergebnisse sind in Form von Box-Plot-Diagrammen dargestellt. In der Box wird der Median als Linie dargestellt. Die Begrenzungen der Box stellen die obere und die untere Quartile dar. Die beiden Antennen zeigen das 10-90 %-Intervall. Die Punkte zeigen den maximalen bzw. minimalen Wert an. Zusätzlich sind die individuellen Verläufe vor und nach Einnahme des Verums oder Placebos in einem zweiten Diagramm gezeigt.

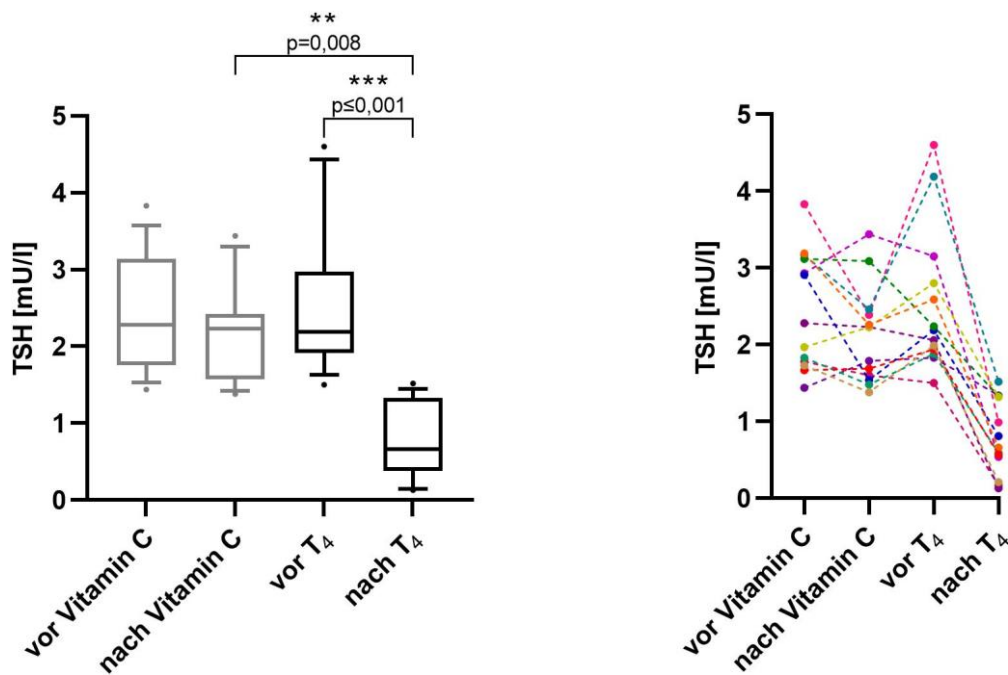


Abb. 10: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von TSH im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

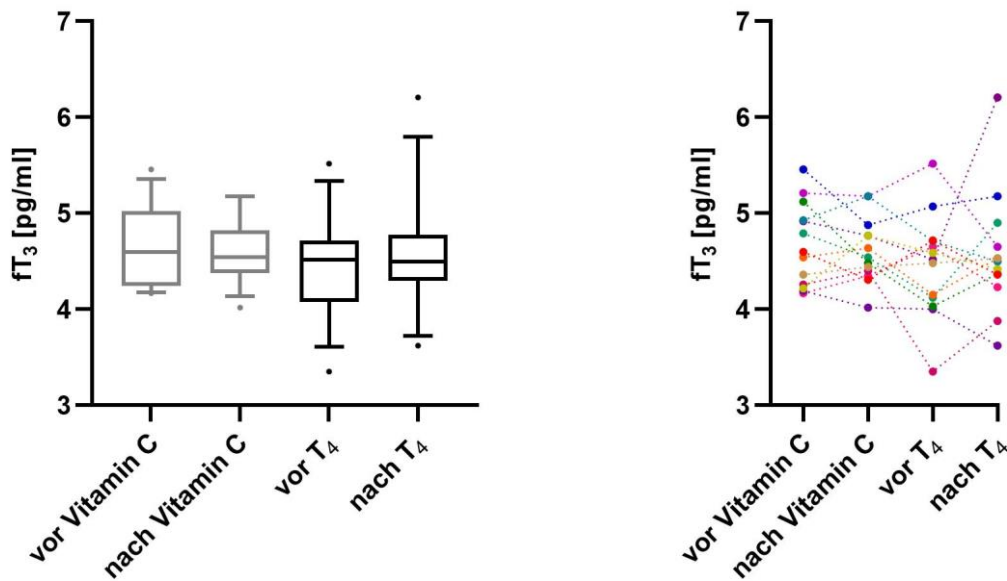


Abb. 11: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von fT₃ im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

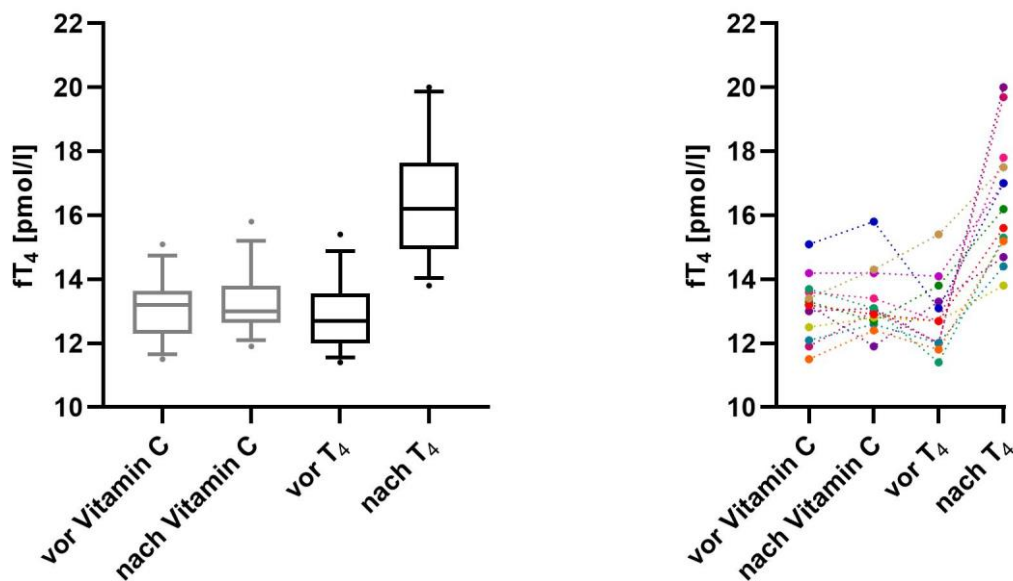


Abb. 12: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von fT₄ im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

Die laborchemischen Routinemarker der Schilddrüsendiagnostik, TSH und die peripheren freien Schilddrüsenhormone, bestätigen im gewählten doppelt verblindeten, randomisierten cross-over-Design die Ergebnisse der Vorstudie mit einem gegenüber der Ausgangssituation hochsignifikanten Abfall von TSH im Median von 1,4 mU/l ($p \leq 0,001$) 72 Stunden nach L-Thyroxin-Einnahme. Die Einnahme von Vitamin C führte

nach 72 h zu keinen signifikanten Veränderungen der Serum-TSH-Spiegel. Im direkten Vergleich war der TSH-Abfall unter L-Thyroxin um 1,1 mU/l ($p \leq 0,001$) im Median größer als unter der Kontrollsituation mit Vitamin C.

Die Veränderungen der fT_3 -Serumspiegel zeigen hingegen 72 h nach L-Thyroxin-Einnahme keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert. Die Einnahme von Vitamin C führte nach 72 h weder im Vergleich zu vorher noch im Vergleich zu L-Thyroxin zu signifikanten Veränderungen.

Die Einnahme von L-Thyroxin führt nach 72 h zu einer hochsignifikanten Erhöhung des fT_4 -Serumspiegels um 2,9 pmol/l ($p \leq 0,001$) im Median. Im Vergleich zum Vitamin C, waren die TSH-Serumspiegel um 2,8 pmol/l ($p \leq 0,001$) im Median unter L-Thyroxin nach 72 Stunden höher, während die Einnahme von Vitamin C führte nach 72 Stunden zu keinerlei signifikanten Veränderungen führte.

3.1.2.2 L-Thyroxineffekte auf bekannte und alternative Marker der Schilddrüsenfunktion

Neben der Bestimmung des TSH und der peripheren Schilddrüsenhormone, wurden mit Hilfe des Biocrates-Kits der Einfluss einer einmaligen L-Thyroxingabe auf die Metabolite nach 72 h bestimmt. Im Folgenden sind daher die Metabolite dargestellt, die sowohl unter L-Thyroxin und Vitamin C beim selben Probanden nachweisbar waren und die bei mindestens 10 Probanden sowohl vor als auch nach L-Thyroxin- bzw. Vitamin C-Einnahme sicher analysiert werden konnten. Zur besseren Übersicht wurden darüber hinaus nur die Metabolite, die sich unter L-Thyroxin-Einnahme signifikant veränderten, graphisch dargestellt. Alle folgenden Ergebnisse wurden nach der im Abschnitt 2.5 beschriebenen Methodik aufgrund des randomisierten Cross-over-Studiendesigns auf signifikante carry-over-Effekte überprüft.

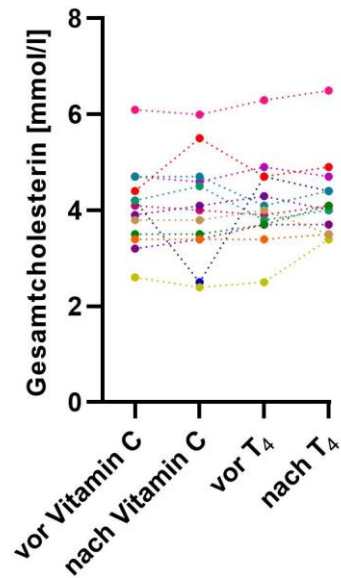
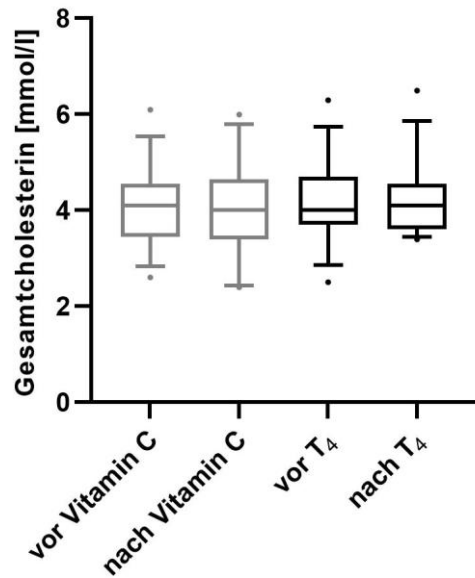


Abb. 13: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Gesamtcholesterin im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

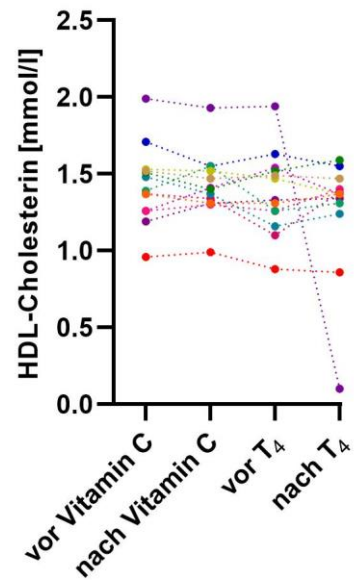
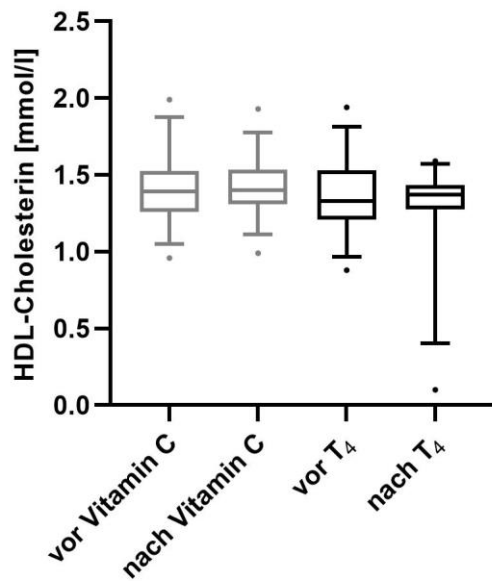


Abb. 14: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von HDL-Cholesterin im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

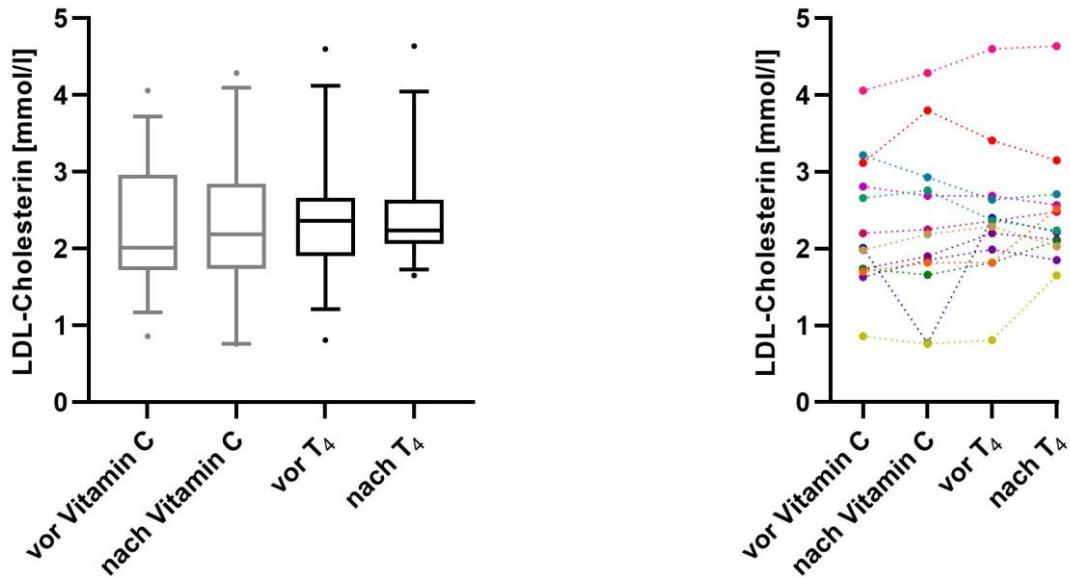


Abb. 15: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von LDL-Cholesterin im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

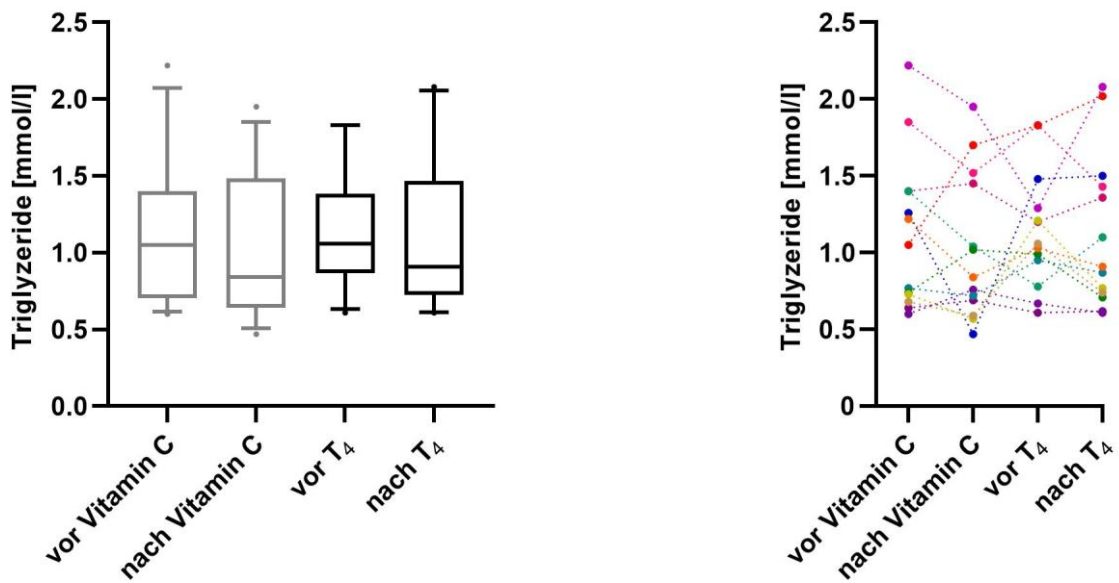


Abb. 16: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von Triglyzeriden im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

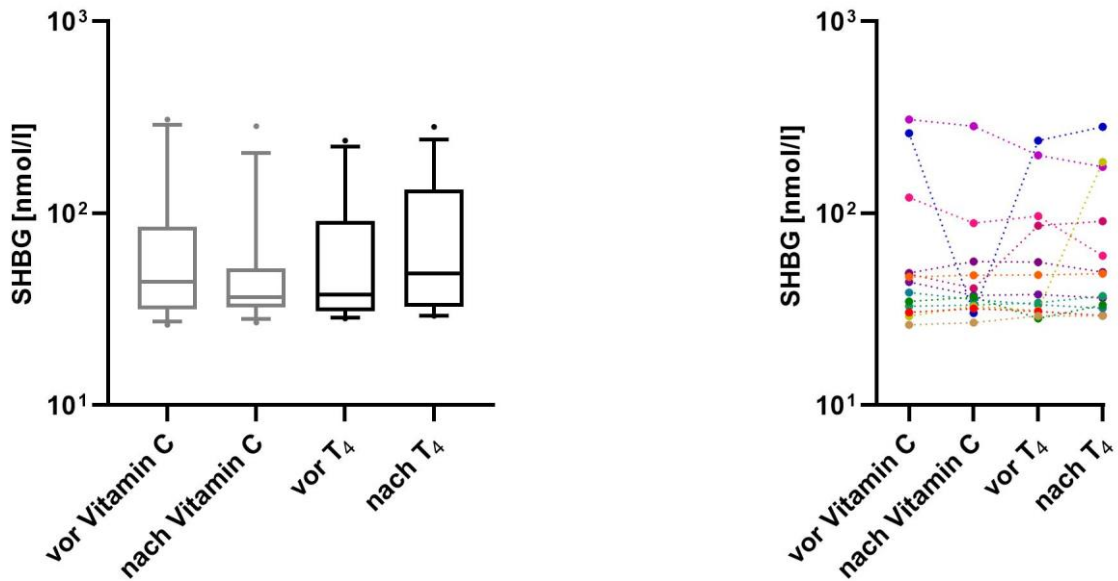


Abb. 17: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von SHBG im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

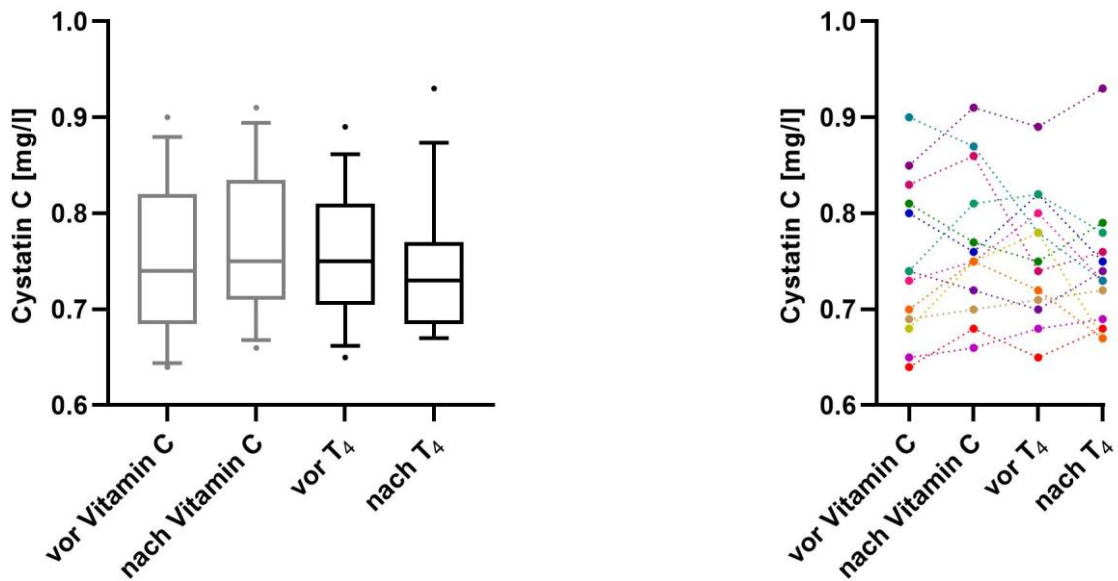


Abb. 18: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von Cystatin C im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

Die Ergebnisse der Serumspiegel von Gesamt-, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeriden, SHBG und Cystatin C zeigen nach 72 h keine signifikante Veränderung durch die Einnahme von L-Thyroxin oder Vitamin C.

3.1.2.3 Signifikante L-Thyroxineffekte auf das Metabolom

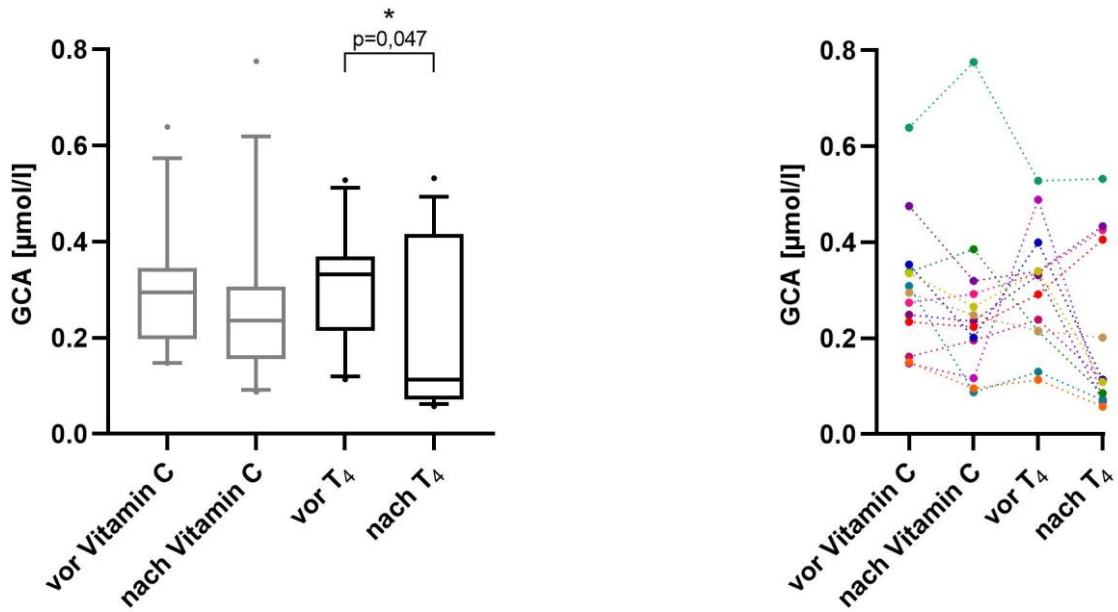


Abb. 19: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von GCA im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin vs. Placebo und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

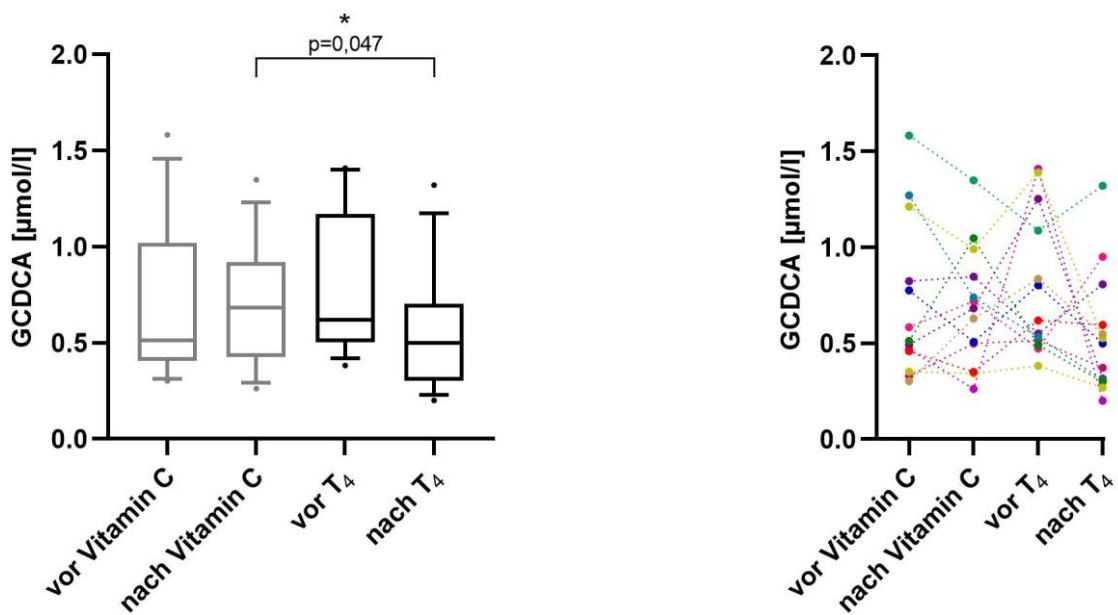


Abb. 20: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von GCDCA im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin vs. Placebo und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

Bei der Gallensäure GCA zeigte sich 72 Stunden nach L-Thyroxin-Einnahme ein signifikanter Abfall des Serumwerts um 0,06 µmol/l ($p=0,047$). Im Vergleich zu Vitamin C

fällt der Median um 0,08 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,058$). Auch nach der Placebogabe finden sich nach 72 Stunden keine signifikanten Veränderungen im Serum.

Die Gallensäuren GCDCA zeigt 72 Stunden nach der Einnahme von T_4 einen nicht signifikanten Abfall von 0,19 $\mu\text{mol/l}$, ($p=0,06$) im Median. Im Vergleich zu Vitamin C führte die Einnahme von T_4 zu einem Abfall 0,07 ($p=0,048$) im Median. Die Einnahme von Vitamin C erbrachte keine signifikanten Unterschiede der Serumspiegel.

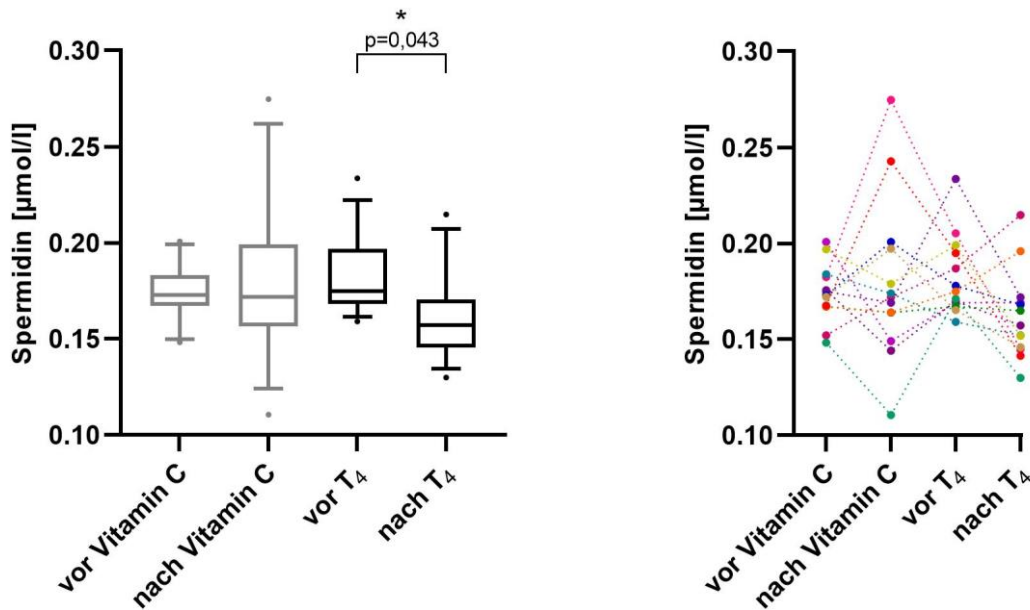


Abb. 21: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von Spermidin im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin vs. Placebo und der jeweilige individuelle Verlauf. $n=13$

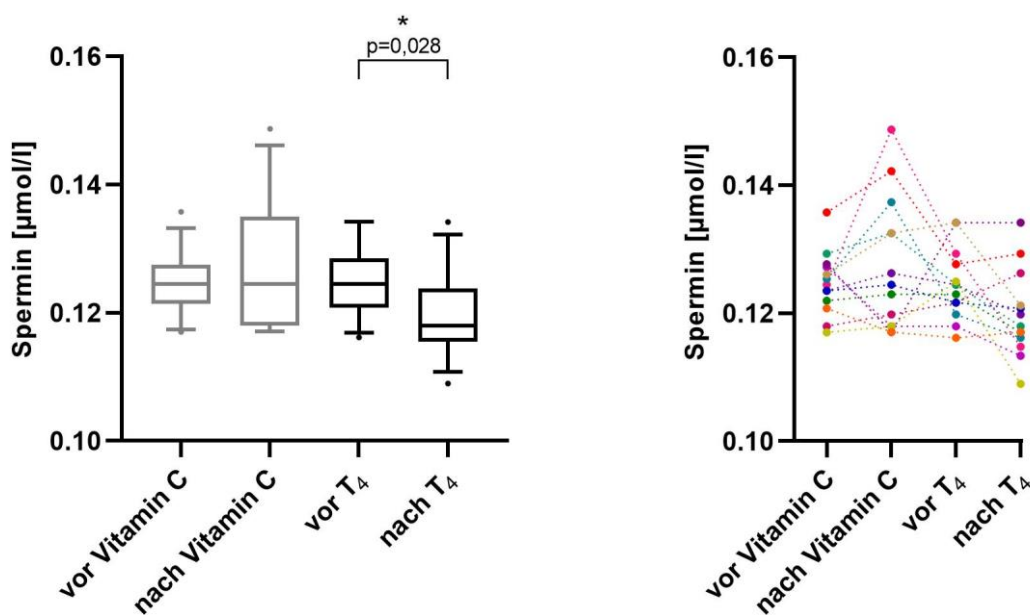


Abb. 22: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen von Spermin im Serum jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin vs. Placebo und der jeweilige individuelle Verlauf. n=13

72 Stunden nach L-Thyroxin-Einnahme zeigte sich für Spermidin ein signifikanter Abfall der Serumkonzentration um 0,013 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,043$) im Median im Gegensatz zu einem Abfall unter Vitamin C von im Median 0,01 $\mu\text{mol/l}$, der statistisch nicht signifikant war.

Auch das Spermin im Serum zeigte 72 Stunden nach der Einnahme vom L-Thyroxin einen signifikanten Abfall von 0,0047 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,026$) im Median. Im Vergleich zu Vitamin C, fiel die Konzentration im Serum um 0,0064 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,055$) im Median durch die Einnahme von T_4 . Die Einnahme des Placebos führte zu keinen signifikanten Veränderungen des Spermin im Serum.

Zusammenfassend fanden sich 72 h nach Einnahme von 1 mg T_4 eine Suppression der Serumspiegel von TSH, bei deutlichem Anstieg von fT_4 und unveränderten fT_3 Spiegeln. Das Plasmametabolom zeigte einen signifikanten Abfall der Gallensäuren, GCA und GCDCA, und zusätzlich eine Suppression der Polyamine Spermin und Spermidin. Die Einnahme des Placebos erbrachte hingegen keinerlei Veränderungen, so dass die T_4 Effekte auch signifikant im Vergleich zur Placebosituation waren.

3.2 Einfluss auf Nahrungspräferenzen und das hedonische Essverhalten

Im Folgenden werden die Ergebnisse der in Abschnitt 2.5 erklärten Versuche der VAS, des Liking- und Wanting-Programms, des hedonischen Buffets und des Kekstestest aufgezeigt. Bei den Ergebnissen der Vorstudie werden jeweils die Unterschiede vor und 72 Stunden nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin gezeigt. Bei der Hauptstudie werden hingegen die Auswirkungen 72 Stunden nach der Einnahme von L-Thyroxin bzw. Vitamin C ausgewertet. Der Versuch des hedonischen Buffets erfolgte dabei ausschließlich in der Vorstudie, während der Kekstest im doppelt verblindeten Studiendesign durchgeführt wurde. Die Ergebnisse wurden in Form eines Box-Plot-Diagramms dargestellt. Zusätzlich sind jeweils die individuellen Verläufe der Kategorie „süß“ gezeigt.

3.2.1 Subjektive Einschätzung mittels visuelle Analogskala

Bei der VAS wurde den Probanden ein Fragebogen (siehe Anhang 8.4) ausgeteilt. Auf dem Fragebogen sollten die Probanden die in Abb. 19 dargestellten Gefühle auf einer

10 cm langen Linie nach Intensität einordnen. Auf der Linie wurden die Probanden aufgefordert ein Kreuz zu setzen, welches im Anschluss mit einem Lineal ausgemessen und verglichen wurde.

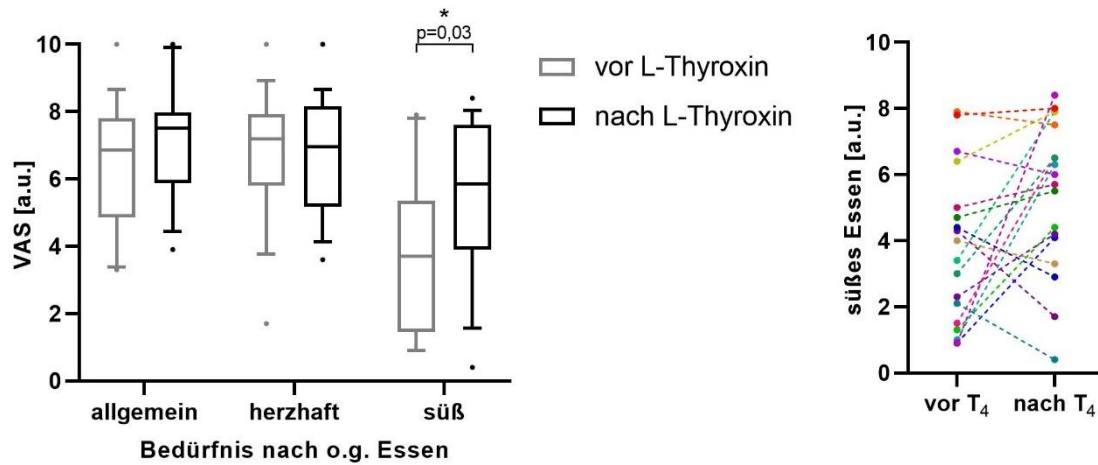


Abb. 23: Ergebnisse des Vorversuchs im Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen der VAS jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin und der jeweilige individuelle Verlauf der Kategorie „süß“. n=18

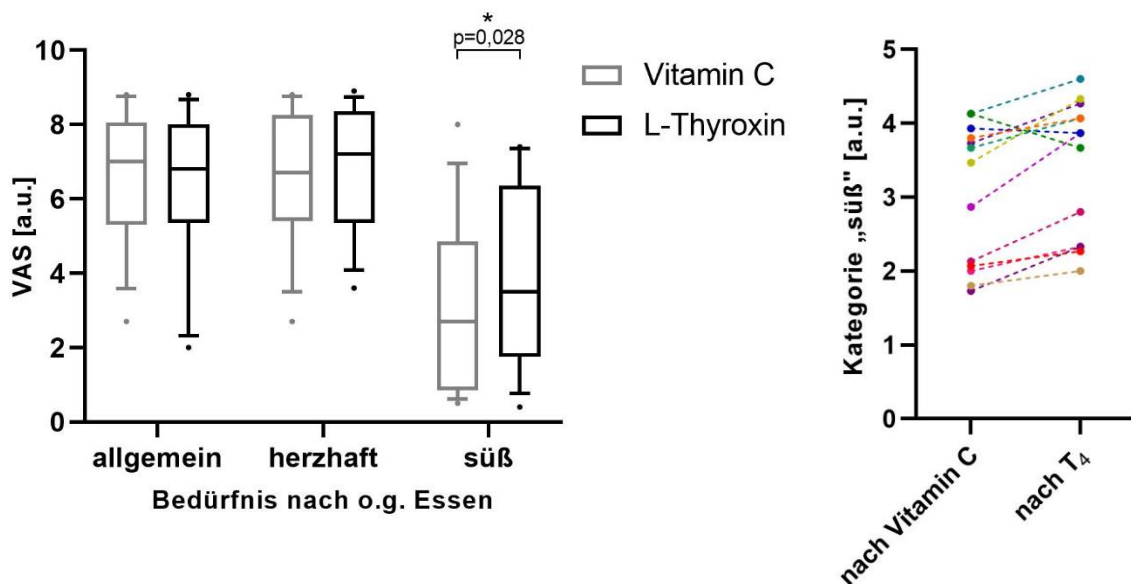


Abb. 24: Ergebnisse des Hauptversuchs im Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen der VAS 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. 300 mg Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf in der Kategorie „süß“. n=13

Die Ergebnisse der VAS zeigen einen signifikanten Anstieg in dem Bedürfnis nach süßen Essen 72 Stunden nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin im Median um 1,15 a. u. ($p=0,03$) in der Vorstudie. Zusätzlich zeigt sich ein signifikanter Unterschied 72 h

nach der Einnahme zwischen T₄ und Vitamin C im Median um 0,8 a.u. (p=0,028). Die Bedürfnisse nach Essen im Allgemeinen und nach herzhaften Essen zeigen hingegen keine signifikanten Veränderungen.

Die weiteren abgefragten Gefühle (hungrig, satt, durstig, ängstlich, fröhlich, gestresst, schläfrig und konzentriert) zeigen keinerlei signifikanten Unterschied in beiden Studien und wurden der besseren Übersicht wegen nicht dargestellt.

3.2.2 Liking- und Wanting-Programm

Bei dem Liking- und Wanting-Programm wurden die Probanden aufgefordert, 42 Essensbilder (siehe Anhang 8.5), welche dem Probanden in einer zufällig variierenden Reihenfolge auf einem Computer präsentiert wurden, nach dem Kriterium des allgemeinen Mögens (Liking) und in einem zweiten Durchlauf nach dem Kriterium des derzeitigen Verlangens auf einer Skala zwischen 1 und 5 zu bewerten. Die 42 Bilder können den drei Kategorien hochkalorisch herzhaft, hochkalorisch süß und neutral zugeordnet werden, sodass jede Kategorie eine Durchschnittspunktzahl aufwies, welche vom Programm errechnet und manuell überprüft wurden. Diese Durchschnittspunktzahl wurde vor und 72 h nach der Gabe von 1 mg L-Thyroxin bzw. nach der Einnahme von 300 mg Vitamin C und 1 mg L-Thyroxin verglichen und in den folgenden Abbildungen visualisiert.

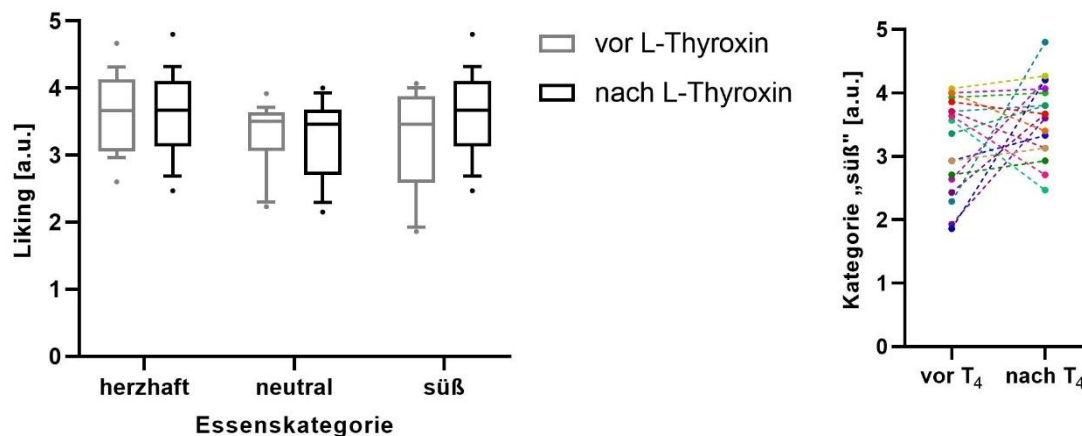


Abb. 25: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Liking-Programms jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin und der jeweilige individuelle Verlauf der Kategorie „süß“. n=18

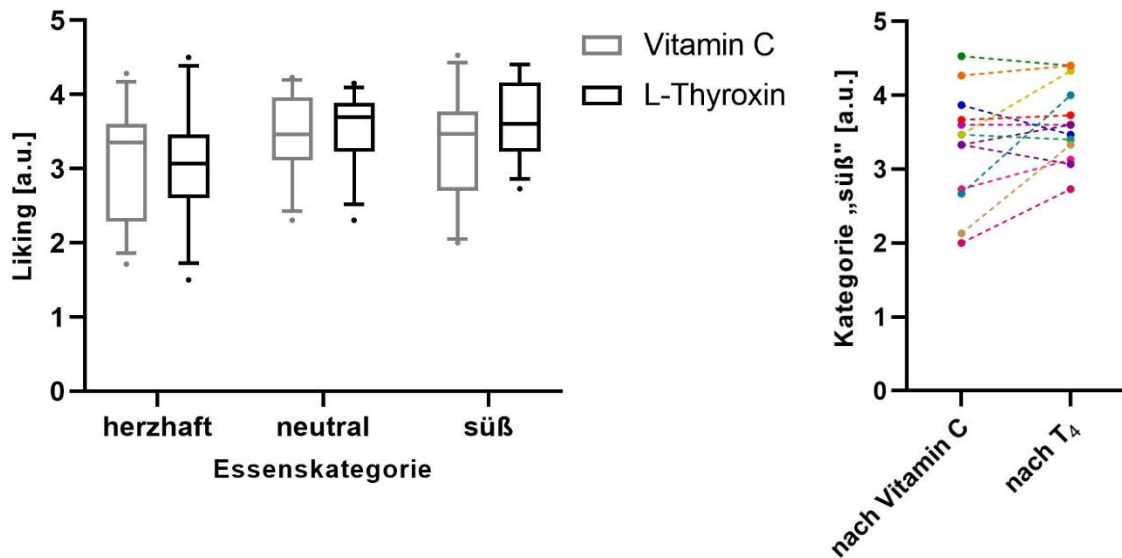


Abb. 26: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Liking-Programms 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. 300 mg Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf der Kategorie „süß“. n=13

Die Ergebnisse des Liking-Versuchs zeigen in den jeweiligen Kategorien herzhaft, süß und neutral durch die Einnahme von L-Thyroxin bzw. im Vergleich zu Vitamin C keine signifikanten Veränderungen.

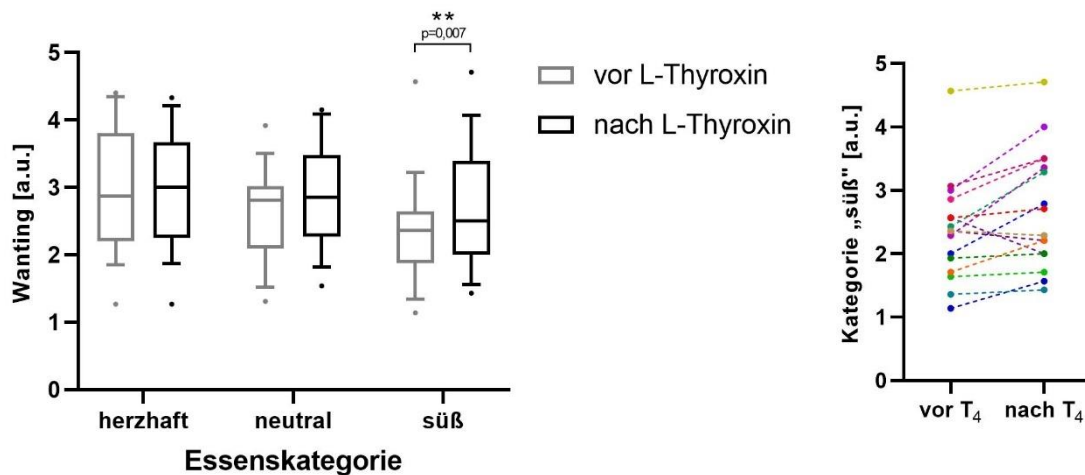


Abb. 27: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Wanting-Programms jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin und der jeweilige individuelle Verlauf der Kategorie „süß“. n=18

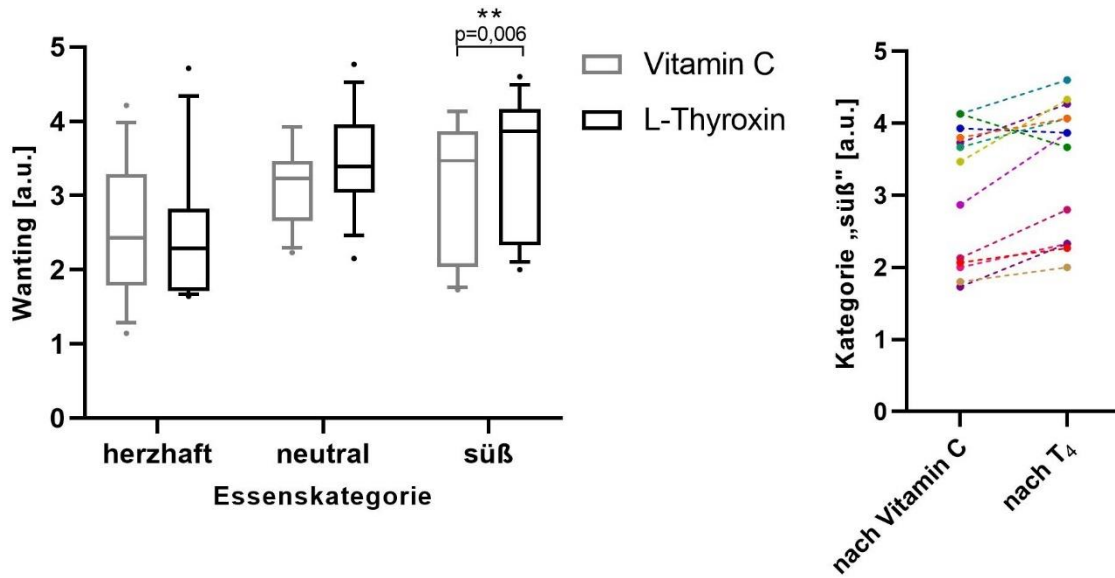


Abb. 28: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Wanting-Programms 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. 300 mg Vitamin C und der jeweilige individuelle Verlauf der Kategorie „süß“. n=13

Die Ergebnisse des Wanting-Programms zeigten einen signifikanten Anstieg des Verlangens nach süßen Essen nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin um 0,28 a.u. ($p=0,007$) im Median bei der Vorstudie. Im Vergleich zur Vitamin C führte die Einnahme von T₄ zu einem gesteigerten Verlangen nach süßen Essen um 0,4 a.u. ($p=0,006$) im Median. Sowohl durch die Einnahme von T₄ als auch im direkten Vergleich zu Vitamin C zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Verlangen nach herzhaften oder neutralen Speisen.

3.2.3 Hedonisches Buffet

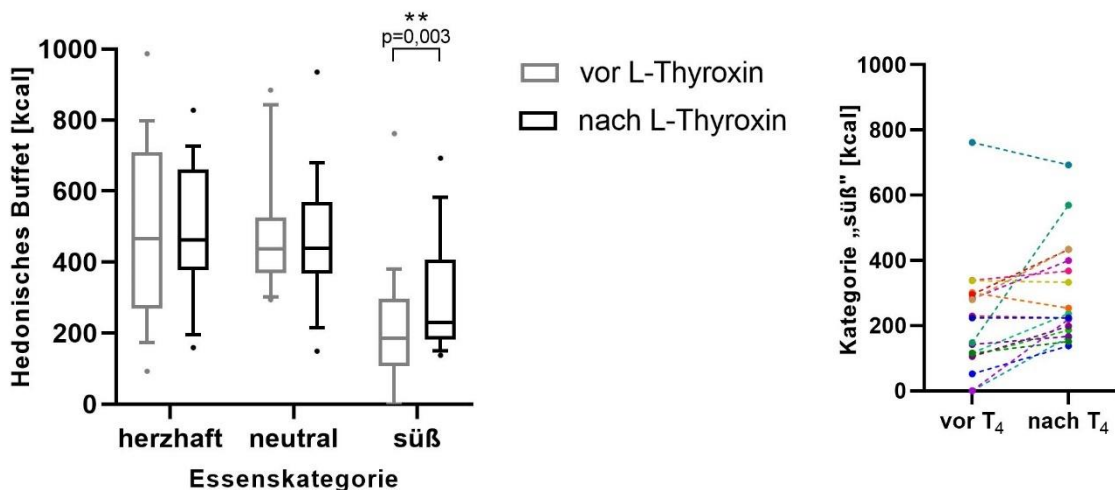


Abb. 29: Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des hedonischen Buffets jeweils vor und 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin und der jeweilige individuelle Verlauf der Kategorie „süß“. n=18

Die Ergebnisse des hedonischen Buffets zeigten einen signifikanten Anstieg des Konsums von süßem Essen um 82 kcal ($p = 0,003$) im Median 72 Stunden nach der Einnahme von L-Thyroxin. Die insgesamt und in den Kategorien neutral und herzhaft konsumierten Kilokalorien zeigen hingegen keine signifikanten Veränderungen durch die Hyperthyreose.

3.2.3 Kekstest

Die Intention dieses Studienansatzes ist es die Ergebnisse des hedonischen Buffets in einem doppelt verblindetem randomisierten Studiendesign 72 h nach der Einnahme von 300 mg Vitamin C und 1 mg L-Thyroxin zu überprüfen. Während die Probanden die im Anhang 8.6 aufgeführten Fragebögen zu Schlafverhalten und -qualität wie den SF-36 ausfüllten, wurde ihnen ein Teller mit verschiedenen Keksen zur Verfügung gestellt. Wie beim hedonischen Buffet wurde der Konsum mit den Nährwertangaben verrechnet und in der folgenden Abbildung visualisiert. Die Fragebögen dienten als Ablenkung und wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht ausgewertet.

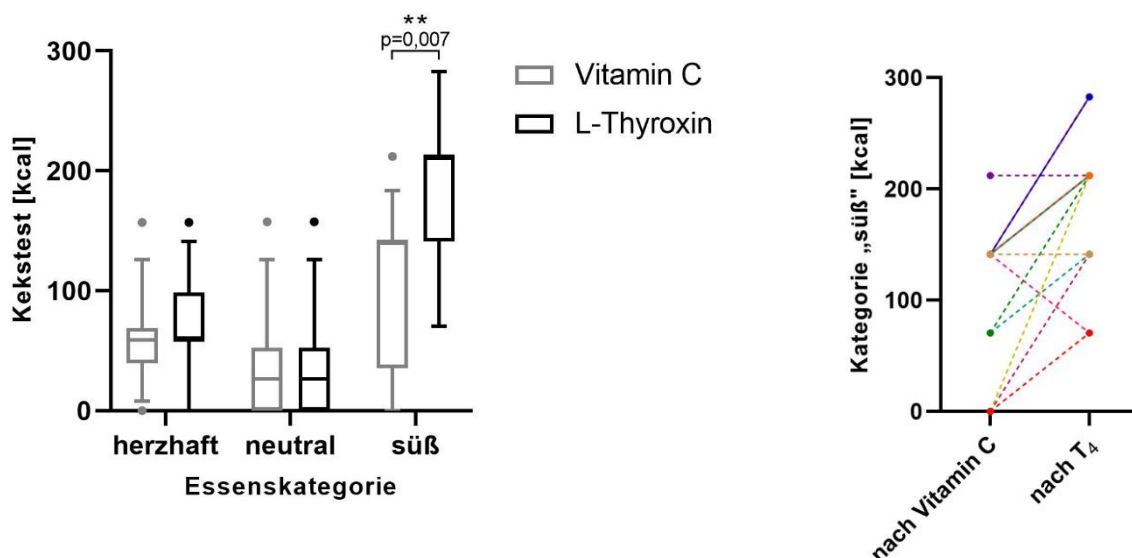


Abb. 30: Box-Plot-Diagramm des Konsums beim Kekstest 72 h nach der Einnahme von 1 mg L-Thyroxin bzw. 300 mg Vitamin C. In der Box wird der Median als Linie dargestellt. Die Begrenzungen der Box stellen die obere und untere Quartile dar. Die beiden Antennen zeigen das 10- bis 90%-Intervall. Die Punkte zeigen den minimalen und maximalen Wert. n=13; kcal= Kilokalorien. *= $p \leq 0,05$. **= $p \leq 0,01$.

Die Ergebnisse des Kekstests zeigen 72 h nach der Einnahme von L-Thyroxin gegenüber Vitamin C einen signifikanten Anstieg des Konsums von süßen Schokoladenkekse um 70,7 kcal ($p=0,003$) im Median. Die übrigen Kategorien neutral (Reiswaffel) und herzhaft (TUC-Cracker) unterlagen keinen signifikanten Veränderungen durch T_4 gegenüber Vitamin C.

Zusammenfassend zeigt sich ein signifikanter Anstieg im Verlangen nach süßem Essen in der VAS und im Wanting-Versuch durch die Einnahme von L-Thyroxin, auch im Vergleich zu Vitamin C. Der Liking-Versuch hingegen zeigt keinerlei Unterschiede darin, ob Produkte aus den Kategorien süß, herzhaft oder neutral gemocht werden. Das hedonische Buffet und der Kekstest zeigen jeweils einen erhöhten Konsum von süßen Speisen, während die herzhaften und neutralen Speisen keinerlei Veränderungen zeigen. Im Gesamtverbrauch zeigt das hedonische Buffet keine signifikante Veränderung, während die Probanden im Kekstest signifikant mehr Kilokalorien konsumierten.

4 Diskussion

Störungen des Schilddrüsenhormonhaushalts werden aufgrund der unspezifischen Symptome im Klinischen Alltag durch Messung der TSH-, fT₃- und fT₄-Spiegel als Basisparameter diagnostiziert. Allerdings finden sich eine Vielzahl pathophysiologischer Konstellationen, in denen diese Routinediagnostik keine oder diagnostisch nur sehr eingeschränkt verwendbare Ergebnisse liefert. Es stehen nur wenige Biomarker zur Verfügung, die die Schilddrüsenstoffwechsellage unabhängig von o.g. Parametern charakterisieren. Dabei zeigen diese jedoch keine gute Prädiktion für eine hyper- oder hypothyreote Stoffwechsellage. Auch wenn die Basisparameter prinzipiell zur Diagnosestellung anwendbar sind, da die negative Rückkopplung der Schilddrüsenhormonspiegel über die hypothalamisch-hypophysäre Achse intakt ist, finden sich klinisch nicht selten Konstellationen, in welchen eine sensitive Einschätzung nicht möglich ist. Dies gilt insbesondere für Patienten, die Thyroxin als Substitutionstherapie einnehmen, da die Routinediagnostik den Schilddrüsenhormonstatus nicht ausreichend sicher abbildet, weil sich die Serumkonzentrationen von fT₃ und fT₄, aber auch die von TSH dynamisch in Abhängigkeit vom Einnahmezeitpunkt des L-Thyroxins ändern. Daher sind neue Biomarker wünschenswert, welche im günstigsten Fall bereits früh die Entwicklung einer Schilddrüsenfehlfunktion anzeigen. Zudem gilt es diagnostische Biomarker zu entwickeln, die es erlauben, die Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf den TR- α -Rezeptor oder TR- β -Rezeptor zu differenzieren (24). Die hier gewählten, hoch kontrollierten, experimentellen Bedingungen bieten ein Modell zur Untersuchung solcher Marker beim Menschen und geben erste Hinweise auf einen direkten Einfluss von L-Thyroxin auf neue Marker wie Gallensäuren oder Polyamine

4.1 Studienmodell und Antwort bisher genutzter Routinemarkers der Schilddrüsenfunktion

Ziel der Studie war es, innerhalb der ersten 72 h nach einer einmaligen oralen Gabe von 1 mg L-Thyroxin Veränderungen der Routinemarkers und neuer Schilddrüsenhormon-abhängiger Marker durch die Bestimmung des Metaboloms bei gesunden, euthyreoten Probanden zu erfassen. Wichtig für die Charakterisierung solcher frühen Marker ist es, dass der Zeitpunkt des Beginns der Fehlfunktion bekannt ist, was im klinischen Alltag bei unspezifischen Symptomen der Hyper- und Hypothyreose nicht

möglich ist. Daher wurden bei dem für die Studie gewählten Modell unter kontrollierten Bedingungen eine exogene Hyperthyreose bei gesunden Probanden induziert, so dass die gemessenen Parameter mit dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung korreliert und in dieser einer randomisierten doppelt-verblindeten Studie untersucht werden konnte. Das Studienmodell orientierte sich dabei an einem in der Vergangenheit in der nuklearmedizinischen Diagnostik häufig eingesetzten Test zum Ausschluss einer Schilddrüsenautonomie (64). In diesem Test wurden Patienten 3 mg Thyroxin p.o. gegeben. Innerhalb von 72 h kam es zu einer Suppression von TSH und zu einer milden Erhöhung von fT_3 und fT_4 (64,65). Trotz Reduktion der T_4 Einzeldosis auf 1 mg im vorliegenden experimentellen Modell lässt sich nach 72 h eine hochsignifikante Suppression der TSH-Serumkonzentration um 1,4 mU/l im Median und ein Anstieg des freien T_4 im Serum um 2,9 pmol/l im Median nachweisen.

4.1.1 Änderungen von TSH, fT_3 und fT_4

Überraschenderweise zeigte sich in der Vorstudie, dass fT_4 und TSH bereits in der ersten Stunde nach der oralen Gabe von L-Thyroxin signifikanten Veränderungen unterlagen, wobei vergleichbare Studien mit sensitiven Messmethoden für TSH bislang nicht durchgeführt worden waren. Die Ergebnisse weisen auf eine äußerst schnelle enterale Resorption von L-Thyroxin und eine äußerst rasche negative Rückkopplung von T_4 auf Hypothalamus und Hypophyse hin, besonders wenn man die Halbwertszeit von TSH mitberücksichtigt. Während der TSH-Spiegel über die 72-stündige Nachbeobachtung kontinuierlich abnahm, war fT_4 -Serumspiegel nach zwei Stunden am höchsten und reduzierte sich fortan, wobei die Serumkonzentrationen über den gesamten Beobachtungszeitraum erhöht blieben. Auch die fT_3 -Serumspiegel stiegen in den ersten zwei Stunden signifikant an, waren anschließend bei großer individueller Varianz nicht mehr signifikant vom Ausgangsspiegel abweichend. Diese Ergebnisse legen nahe, dass L-Thyroxin in den ersten 2 h nach Einnahme resorbiert und anschließend in die Zielzellen aufgenommen wird. Dort wird es durch zellspezifische Deiodasen zu T_3 konvertiert und von dort erneut ins Blut freigesetzt. Mit der Suppression von TSH kommt es zu einem Abfall der TSH-abhängigen Deiodierung und damit zu einem Abfall der T_3 -Spiegel (15, 17). Diese Ergebnisse aus dem Vorversuch wurden nach 72 h in der Hauptstudie repliziert. Das in einer sehr niedrigen Dosierung als Placebo eingesetztem Vitamin C führte zu keinen Veränderungen der TSH-Serumspiegel oder der der freien Schilddrüsenhormone. Letzteres legt nahe, dass unter Vitamin C

die Schwankungen der Schilddrüsenhormonspiegel unter Basisbedingungen abgebildet werden. Zudem zeigten sich keine signifikanten carry-over-Effekte, was die erfolgreiche Durchführung des randomisierten, doppelblinden Ansatzes belegt. Damit kann davon ausgegangen werden, dass signifikante Effekte unter L-Thyroxin spezifisch für die Veränderung der Schilddrüsenstoffwechsellage sind und dass, wie der Routinemarkers TSH zeigt, im Modell schnelle L-Thyroxinwirkungen erfassbar sind.

Die Veränderungen von TSH und fT_4 weisen interindividuell eine hohe Varianz auf. Wie bereits in anderen Modellen beschrieben führt die orale Einnahme von 1 mg L-Thyroxin zu einem zeitlich und im Ausmaß variablen Anstieg des fT_4 (zwischen 1,1 und 7,7 pmol/l) und zu einem Abfall von TSH im Serum (von 0,5 bis 3,6 μ U/ml). Unterstützt werden diese Ergebnisse durch Studien, welche die zeitliche Kinetik von radioaktiv markiertem T_4 nach enteraler Aufnahme durch euthyreoten Probanden (66) untersuchten und durch die individuell stark variablen Antworten z.B. bei athyreoten Probanden unter L-Thyroxinsubstitution (67). Die Ursache dieser hohen interindividuellen Streuung ist unklar. Diskutiert werden Unterschiede in der enteralen Resorption von L-Thyroxin durch eine verringerte enterale Resorption von L-Thyroxin bei zeitgleicher Nahrungsaufnahme (68), aber auch andere subklinische Störungen der enteralen Resorption (66,69). Da die Probanden in unserem Untersuchungsmodell zum Zeitpunkt der Thyroxineinnahme über mindestens 8 h nüchtern waren und dies auch für eine weitere Stunde nach der Einnahmeblieben, scheint eine Interaktion mit der Nahrungsaufnahme wenig wahrscheinlich (70). Probanden mit bekannten gastrointestinalen Vorerkrankungen waren im Studiendesign ebenso ausgeschlossen wie solche mit gastrointestinalen Symptomen, so dass lediglich nicht diagnostizierte, symptomarme Störungen als Ursache diskutiert werden können. Weitere publizierte Modulatoren der fT_4 -Spiegel bei substitutionspflichtigen Patienten sind Alter, Körpergewicht oder Muskelmasse (71,72). Da das Alter der Probanden nur gering variierte, keiner der Freiwilligen eine auffällig starke Muskulatur aufwies oder Leistungssport betrieb und alle Studienteilnehmer mit Ausnahme eines Probanden (BMI 26,8 kg/m²) normgewichtig waren (BMI zwischen 20 und 25 kg/m²), lassen sich die Varianzen nicht überzeugend durch diese Faktoren erklären. Damit bleibt die Ursache der interindividuellen Variabilität gegenwärtig spekulativ und es bleibt unklar, ob sie mit individuellen Veränderungen der bislang nur unzureichend charakterisierten, intestinalen Transportmechanismen in Zusammenhang stehen (66).

4.1.2 Änderungen von SHBG, Cystatin C, Lipidparameter

Neben den Routineparametern TSH, fT_4 und fT_3 wurden bislang nur wenige andere biochemische Marker einer Hyperthyreose beschrieben. Klinisch bedeutsam ist die Messung von SHBG, aber auch von Cystatin C, die beispielsweise eingesetzt wird, um eine hypophysär bedingte Hyperthyreose differentialdiagnostisch von einer T_3 -Resistenz zu trennen (73). Diese Biomarker, welche in einer experimentellen Hyperthyreose über den Verlauf von 8 Wochen signifikant anstiegen, sind bislang noch nicht hinsichtlich einer möglichen Rolle als früher Marker der Schilddrüsenfunktion untersucht worden (59). Jedoch konnten im Rahmen dieser Studie keine signifikanten Veränderungen der Parameter innerhalb von 72 h nachgewiesen werden, so dass diese Marker nicht als frühe Indikatoren einer Hyperthyreose geeignet sind.

In Hypo- und Hyperthyreose sind zudem gegenläufige Veränderungen des Fettstoffwechsels beschrieben (74). Diese bislang nur chronisch, nicht akut untersuchten Effekte zeigen einen Anstieg von Triglyzeriden, Cholesterin sowie der Subfraktionen HDL- und LDL-Cholesterin. Auch hier hat unsere Arbeitsgruppe in einem experimentellen Modell einer achtwöchigen Einnahme von 250 μg T_4 durch Gesunden gezeigt, dass sich eine hochsignifikante Absenkung von Gesamt- wie HDL- und LDL-Cholesterin, aber nicht von Triglyzeriden nachweisen lässt (24). Auch diese Ergebnisse lassen sich hier nach akuter Erhöhung der L-Thyroxinspiegel nicht reproduzieren, was möglicherweise als Hinweis für eine verzögerte Reaktion des Fettstoffwechsels auf die Schilddrüsenhormonwirkung gedeutet werden kann.

4.2 Änderungen im Metabolom

Auf der Suche nach neuen, bislang noch nicht mit einer Hyperthyreose assoziierten, Biomarkern wurde in der vorliegenden Studie ein zusätzlicher hypothesenfreier Ansatz integriert, um mögliche frühe Marker zu charakterisieren. Der verwendete kommerziell erhältliche Test zur Bestimmung des Metaboloms erlaubt den Nachweis von nahezu 300 unterschiedlichen Parameter. Durch die gleichsinnige Veränderung mehrerer Metabolite eines Signalweges lassen sich zudem Einflüsse auf wichtige metabolische Zielgruppen wie Ceramide, Acylcarnitine, Polyamine, freie Fettsäuren, Gallensäuren oder Aminosäuren charakterisieren. Unter den Bedingungen einer akuten Hyperthyreose fanden sich eine Vielzahl signifikanter Veränderungen. Hier dargestellt wurden lediglich die Ergebnisse aus dem Hauptversuch, die sämtlich in Lübeck ausgewertet wurden. Die Daten aus dem Vorversuch, die von einer Greifswalder

Arbeitsgruppe ausgewertet wurden, sind bislang nicht veröffentlicht. Aufgrund von methodischen Schwierigkeiten bei der Analyse wurden nur die Marker in die Studie eingeschlossen die sowohl in der Vortestung als auch unter den Doppelblindbedingungen des Hauptversuches gleichsinnige signifikante Änderung aufwiesen und damit reproduzierbar waren. Hierzu zählen Gallensäuren, GCA und dessen Metabolit GCDCA sowie der Polyamine Spermin und Spermidin, die im Weiteren einzeln diskutiert werden sollen

4.2.1 Gallensäuren

Unter den vorliegenden Studienbedingungen konnte 72 h nach L-Thyroxin-Einnahme eine kleine, aber signifikante, und durch den hier nicht dargestellten Vorversuch reproduzierbare Suppression der Gallensäuren GCA und GCDCA gezeigt werden. In den Hepatozyten werden die primären Gallensäuren Cholsäure und Chenodesoxycholsäure aus Cholesterin synthetisiert. In dieser Kaskade wird Cholesterin zunächst an der Position 7 α durch die Cholesterol-7 α -Hydroxylase hydroxyliert. Dieses Enzym ist in der Gallensäuresynthese der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. In der weiteren Kaskade wird schließlich durch die hepatische Konjugation der Cholsäure mit Glycin die GCA bzw. mit Taurin die TCA synthetisiert. GCA und TCA werden in die Canaliculi biliferi abgegeben und liegen in der Gallensäure nach Abgabe eines Protons als die Gallensalze Taurocholat und Glykocholat vor. Im Darm werden diese primären Gallensäuren durch anaerobe Bakterien zu den sekundären Gallensäuren GCDCA und Glykolithocholsäure (GLCA) metabolisiert. Während dieser Metabolisierung werden Taurin bzw. Glycin und eine Hydroxylgruppe abgespalten. Die primären und sekundären Gallensäuren werden schlussendlich im enterohepatischen Kreislauf größtenteils im terminalen Ileum aktiv resorbiert und über das Portalsystem zurück zur Leber geleitet. Dort gelangen diese erneut über einen sekundär aktiven Natriumsymporter über den Disse-Raum zurück in die Hepatozyten (75–77).

Die primäre Gallensäure Glykocholsäure (GCA) und deren Metabolit Glykochenodesoxycholsäure (GCDCA) weisen signifikant supprimierte Serumspiegel innerhalb der ersten 72 Stunden nach induzierter Hyperthyreose auf.

In der Literatur konnten bereits unterschiedliche Auswirkungen auf die Gallensäuren unter Einfluss von Schilddrüsenhormonen dargelegt werden (77–79). Diese sind jedoch abhängig vom Beobachtungszeitraum der Veränderungen: Während eine kurzfristige Erhöhung der peripheren Schilddrüsenhormone zunächst zu einem Absinken

der Gallensäuren führt, zeigen längerfristige Ergebnisse über 14 Tage einen gegenteiligen Effekt (80,81). Als Hauptursache des initialen Abfalls der Serumspiegel wird eine verringerte intestinale Rückresorption diskutiert (80). Durch diese erniedrigten Serumspiegel wird die Synthese der Gallensäure in den Hepatozyten induziert und damit langfristig die Gallensäurespiegel im Serum gesteigert (81).

Watanabe et al. konnten darüber hinaus im Mausmodell einen weiteren Wirkmechanismus zur Interaktionen zwischen Gallensäuren und Schilddrüsenhormonen identifizieren (82). Die Gallensäuren binden hepatisch an den TGR5-Rezeptor, einem G-Protein-gekoppelten Gallensalzrezeptor, der in der Leber in Sinusendothel- und von Kupffer-Zellen wie in Cholangiozyten nachgewiesen werden konnte. Eine Aktivierung des TGR5-Rezeptors stimuliert intrazellulär über zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) die Induktion der Typ-II-Deiodase (DIO2), welche zu einer Steigerung der intrazellulären T_3 -Spiegel führt (83). TGR5-Rezeptoren werden ubiquitär im menschlichen Körper exprimiert. Vor allem in Thyreozyten, Hypophyse, Dünndarm und im braunen Fettgewebe (BAT) führt dabei die Kombination aus einer Stimulation von TGR5-Rezeptoren und DIO-2 zu einem erhöhten Energieverbrauch (83). Zusätzlich konnte in humanen Hepatozyten gezeigt werden, dass eine deutliche Steigerung der intrazellulären Schilddrüsenhormone dosisabhängig zu einer Suppression der Gallensäurensynthese führt (77). Gallensäuren können wiederum über den TGR-5-Rezeptor die Synthese der Schilddrüsenhormone steigern (75). Passend dazu konnte Ockenga et. al. einen schnellen TSH-Abfall nach nutritiver Gallensäureerhöhung zeigen (84). Diese wie die aktuellen Daten sprechen zusammenfassend für einen neuen negative Rückkopplungsmechanismus zwischen Gallensäuren und der Steuerung der Schilddrüse. Dabei reduzieren hohe Serumspiegel von Schilddrüsenhormonen die Gallensäurespiegel, während erhöhte Gallensäurekonzentrationen die intrazellulären T_3 -Konzentrationen erhöhen und die Synthese und Sekretion von TSH supprimieren.

4.2.2 Polyamine

Auch die Polyamine, Spermin und Spermidin, werden durch die L-Thyroxingabe signifikant und reproduzierbar, wenn auch diskret supprimiert. Spermin und Spermidin kommen in geringen Konzentrationen in allen Zelltypen vor und sind essenziell für Zellwachstum, -proliferation, -funktion und -differenzierung (85,86). Geringe intrazelluläre Konzentrationen sind dabei mit einem verlangsamten Zellwachstum oder früherer Apoptose assoziiert, während höhere Konzentrationen zu einer erhöhten DNA- und

RNA-Interaktion führen. Die Polyamine gehören zum L-Arginin-Metabolismus, in dem Spermidin aus Ornithin über die Vorstufe Putrescin durch die Spermidinsynthese synthetisiert wird. Spermin entsteht durch die Sperminsynthese aus Spermidin. Die Spermidin- bzw. Spermin-N1-Acetyltransferase ist das wichtigste Enzym im Abbau dieser Polyamine (87).

Unsere Ergebnisse zeigen einen signifikanten Abfall des Spermidins und Spermins durch die induzierte Hyperthyreose. Da Spermidin direkt aus Spermin synthetisiert wird (87), sprechen diese Beobachtungen dafür, dass T_4 Schritte der Spermin- bzw. Spermidinbiosynthese inhibiert oder den Abbau stimuliert.

In der Literatur konnten bereits verschiedene Interaktionen zwischen den Polyaminen und den Schilddrüsenhormonhaushalt nachgewiesen werden. Im Tiermodell konnte über 6 Wochen gezeigt werden, dass eine induzierte Hyper- bzw. Hypothyreose organspezifische unterschiedliche Auswirkungen auf die Polyamine besitzt. Während eine hyperthyreote Stoffwechsellage in der Leber zu erhöhten Spermidin- und Sperminkonzentrationen führt, konnte dieser Effekt in der Niere, dem Herzen und der Aorta nur bei Spermidin nachgewiesen werden. Spermin zeigte hingegen keine signifikanten Veränderungen (88). Humanstudien, in denen die Auswirkungen von autoimmunbedingten Schilddrüsendysfunktionen auf die Polyamine untersucht wurden, konnten ebenfalls signifikante Veränderungen nachweisen. Während der Morbus Basedow und die Hashimoto-Thyreoiditis zu einem Abfall der Sperminkonzentrationen im Serum führen, zeigt Spermidin bei Patienten mit einem Morbus Basedow erhöhte Serumkonzentrationen (89).

Diese zum Teil konträren Ergebnisse können als Hinweise auf eine Interaktion von Schilddrüsenhormonen und den Polyaminen gedeutet werden, lassen aber gegenwärtig keine eindeutige Hypothesenbildung zu. Da Spermin wie Spermidin auch in der Nahrung beispielsweise in Weizenkeimen, bestimmten Käsesorten, Pilzen u. ä. in höherer Konzentration vorkommt und andererseits Darmbakterien in der Bildung dieser Polyamine beteiligt sein können (90), erscheinen diese Parameter nur in der longitudinalen Verlaufsbeobachtung, nicht aber als initialer Biomarker der Schilddrüsenfunktion geeignet.

4.3 Effekte auf Nahrungsaufnahme und -präferenz

Ein potentieller Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf die Nahrungspräferenz ist bislang nur unzureichend untersucht, obwohl Einflüsse von Schilddrüsenhormonen auf Appetit und Gewicht seit Langem bekannt sind (55). Die vorliegende Studie stellt nach allen zugänglichen Literaturquellen den ersten orientierenden Versuch dar, unter kontrollierten Bedingungen das Appetitverhalten unter Hyperthyreose abzuschätzen. Bereits 72 h nach einer exogenen L-Thyroxinerhöhung fiel eine signifikant gesteigerte Nahrungsaufnahme bei den Probanden auf. Zudem finden sich erstmals Hinweise, dass sich beim Menschen auch die Nahrungspräferenz unter dem Einfluss von Schilddrüsenhormonen verändert, da sowohl in der VAS, dem computerbasierten Liking- und Wanting-Programm und in der direkten Testung der Nahrungsaufnahme durch das hedonische Buffet bzw. dem Kekstest gleichgerichtete Veränderungen nachweisen lassen. Seit Langem ist eine lineare Beziehung zwischen der Schilddrüsenstoffwechsellage und dem Energieumsatz bekannt, wobei in Hypothyreose eine gegenüber der Euthyreose erniedrigter und in Hyperthyreose ein erhöhter Energieumsatz beobachtet wird (91). Diese enge Beziehung wurde vor Einführung der Schilddrüsenhormondiagnostik mittels Messung des Energieumsatzes zur Diagnostik einer Schilddrüsenfehlfunktion genutzt (92). Der Energieumsatz setzt sich aus dem Ruheumsatz und dem aktivitätsabhängigen Energieverbrauch und der nahrungsabhängigen Thermogenese zusammen (93). Seine enge Kopplung mit der Nahrungsaufnahme erklärt die bemerkenswerte Konstanz des Körpergewichts im Langzeitverlauf. Schilddrüsenhormone interagieren mit der Steuerung des Energieverbrauchs wie der Nahrungsaufnahme, wobei diese Zusammenhänge erst in den letzten Jahren vor allem in Tiermodellen besser charakterisiert werden konnten. Die molekularen Mechanismen, welche Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch steuern, sind allerdings außerordentlich komplex und die Übertragbarkeit der tierexperimentellen Daten auf den Menschen ist in vielen Aspekten noch unzureichend getestet. Die untenstehende

Abbildung spiegelt die bislang charakterisierten Beziehungen schematisch in der Interaktion von peripheren und zentralen Mechanismen wieder (94).

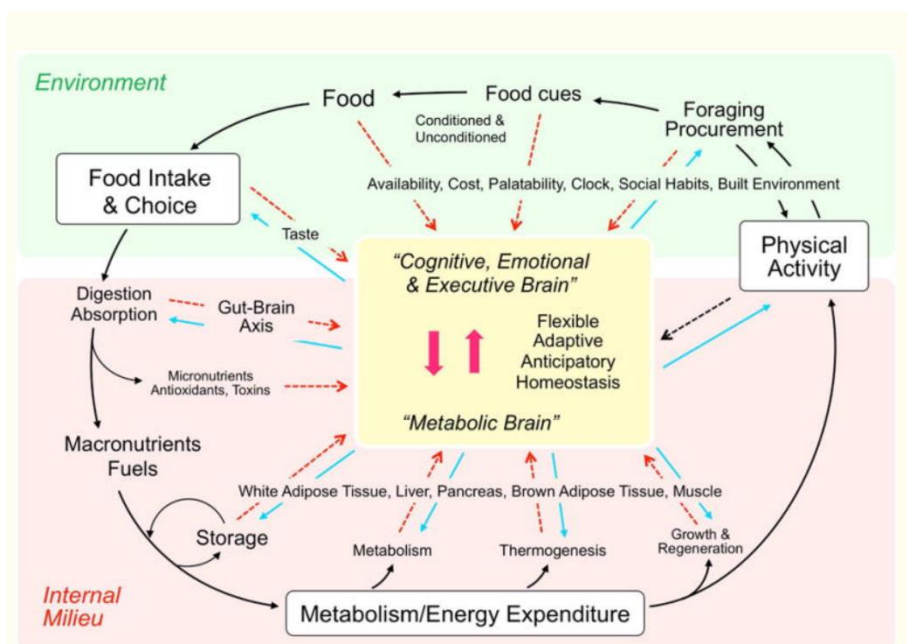


Abb. 31: Schematischer Überblick über extrinsische und intrinsische Einflüsse und deren komplexe Interaktionen mit dem Gehirn zur Nahrungsaufnahme nach Berthoud et al (94).

Zentrale Areale für das „metabolic brain“ sind die hypothalamischen Kernareale, Ncl. paraventricularis (PVN), Ncl. ventromedialis (VMN) und Ncl. arcuatus (ARC), die wesentlichen Einfluss auf die Steuerung der Nahrungsaufnahme ausüben (95,96). Im ARC haben für die Steuerung von Appetit und Sättigung das α -Melanozyten-stimulierende Hormon (α -MSH), welches aus dem Proopiomelanocortin (POMC) gebildet wird und Neuropeptid Y (NPY)/Agouti-related-Peptide (AgRP), welche gegenregulatorisch aktiv sind, eine zentrale Bedeutung (96–98)

Die periphere Regulation der Nahrungsaufnahme kann in eine Kurzzeit- und eine Langzeitregulation untergliedert werden. In der Kurzzeitregulation sind vor allem mechanische und chemische Signale des Gastrointestinaltraktes von Bedeutung wie Mechanosensoren der Magen- und Dünndarmwand, die eine nahrungsbedingte Dehnung der intestinalen Wand registrieren und diese vor allem über den Nervus vagus an die in der Steuerung der Nahrungsaufnahme wesentlichen, oben diskutierten Hirnareale übermitteln. Darüber hinaus können die Nahrungsbestandteile oder die durch diese freigesetzten Mediatoren als chemische Reize fungieren. Hier findet sich ein Zusammenspiel aus dem Anstieg des Blutzuckerspiegels, Neuropeptid YY (PYY), Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), Cholezystokinin (CCK) und Ghrelin, welche ebenfalls die Nahrungsaufnahme kurzfristig regulieren (55,96).

Langfristig wird nach gegenwärtigem Kenntnisstand die Nahrungsaufnahme insbesondere über die Hormone Insulin und Leptin gesteuert, wobei die Liste anderer zentraler Faktoren lang ist. Während Insulin in den β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas synthetisiert wird, entsteht Leptin im weißen Fettgewebe. Beide Hormone wirken über eine Stimulation der jeweiligen spezifischen Rezeptoren im ARC, wo über α -MSH-Ausschüttung die Neurone im Sattheitszentrum stimuliert werden (97). Zusätzlich wird das Hungerzentrum durch Bindung von α -MSH an den Melanocortin-Rezeptor-4 direkt gehemmt (97). Leptin und Insulin hemmen das Hungergefühl über eine Inhibition der NPY- und AgRP-Neurone mit konsekutiver Hemmung der Orexin- und Melanin-Concentrating Hormone (MCH)-Neurone im Hypothalamus. Somit führen Leptin und Insulin sowohl zu einer Stimulation des Sattheits- als auch zu einer Hemmung des Hungerzentrums.

Die untenstehende Abbildung gibt schematisch wichtige zentrale Schaltstellen für die Steuerung der Energiehomöostase wieder (94).

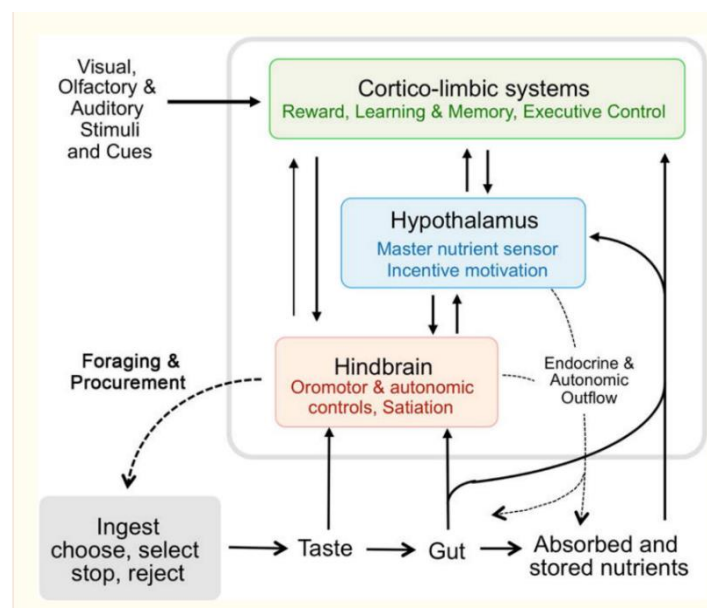


Abb. 32: Schematische Darstellung der drei zentralen Hirnareale der zentralen Nahrungsaufnahme und deren Einfluss auf den Gastrointestinaltrakt und weiterer peripherer Organe nach Berthoud et al. (94).

Schilddrüsenhormone können auf vielen Ebenen mit diesen Signalkaskaden interagieren. Aus tierexperimentellen Daten lässt sich ableiten, dass in einer hyperthyreoten Stoffwechsellage die TRH-Synthese und Sekretion im PVH unterdrückt wird und damit nicht nur die hypothalamische Stimulation der Schilddrüsenachse beeinflusst wird, sondern auch die anorektische Wirkung von TRH supprimiert wird. Die T_3 -

Konzentration steigt dadurch im VMH an. Dies wirkt auf die Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase (AMPK) wie auf Malonyl-CoA-Carnitin-Palmitoyl-Transferase (CPT) Regulation und steigert in Summe die AGRP/NPY- Expression im ARC und nachfolgend die sympathische Innervation von Leber und braunem Fett. Peripher appliziertes T₃ kann die orexigene Wirkung von NPY/AgrP selektiv im ARC erhöhen und die Expression des anorektisch wirkenden MSH wie seiner Abspaltung aus POMC herabregulieren (99). Dies trägt zusammen mit den anderen in der Abbildung schematisch dargestellten Mechanismen zu einer Erhöhung der Körpertemperatur und des Energiestoffwechsels einerseits und zu einer Erhöhung der Nahrungsaufnahme bei.

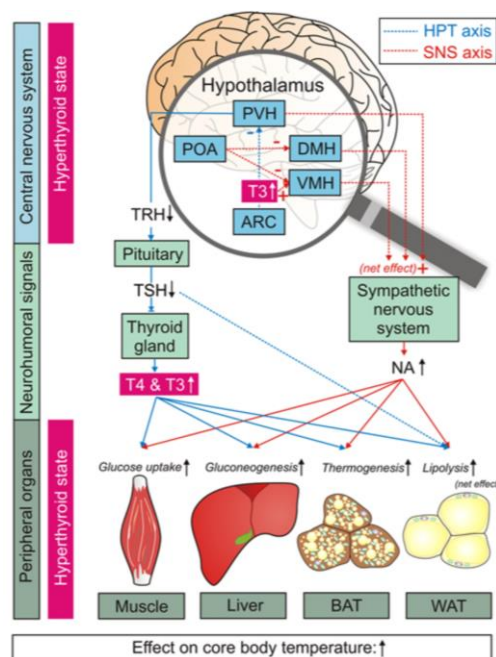


Abb. 33: Neurohumorale und metabolische Veränderungen in der Hyperthyreose nach Iwen und Brabant et al. (100). ARC: Ncl. arcuatus, BAT: braunes Fettgewebe, DMH: N. dorsomedialis hypothalami, NA: Noradrenalin, POA: Area praeoptica, PVH: N. paraventricularis, SNS: sympathisches Nervensystem, TRH: Thyreotropin-Releasing-Hormon; TSH: Thyroidea-Stimulierendes Hormon, T₃: Triiodothyronin, T₄: Thyroxin, VMH: N. ventromedialis hypothalami, WAT: weißes Fettgewebe.

Bei einer endogenen Hyperthyreose verlieren 60-80 % der Patienten z.T. erheblich an Körpergewicht. Allerdings nehmen ca. 5-10 % der Patienten an Gewicht zu (101). Die Ursache der überraschenden Gewichtszunahme ist unklar. Es wird spekuliert, dass die Steigerung des Appetits in der Hyperthyreose die katabole Stoffwechsellage dieser Patienten überkompensiert (99,102). Bislang basieren diese Hypothesen auf klinischen Beobachtungen, wobei weder das Ausmaß noch die Dauer der Überfunktion kontrolliert ist und zusätzlich andere Erkrankungen eine zumindest additive Rolle

spielen könnten. Die vorliegende Studie ist bislang die Einzige, die unter hochkontrollierten Bedingungen kurzzeitige Effekte einer Überfunktion auf Gewichtsveränderungen und die Nahrungsaufnahme untersucht. Es fanden sich keine signifikanten Änderungen im Körpergewicht, aber übereinstimmend zeigen alle Messgrößen, dass es zu einer subtilen, aber klaren Steigerung der Nahrungsaufnahme kommt. Unsere Ergebnisse bestätigen in der Frühphase der Hyperthyreose die negativen Effekte auf die Gewichtsentwicklung die in einer Studie von Samuels et al. ebenfalls beschrieben wurden (103). In letzterer Studie wurden 16 gesunde weibliche Kontrollen mit 80 hypothyreoten Frauen unter stabiler T_4 -Substitution zur Euthyreose und mit 26 Frauen verglichen, bei denen es unter Therapie zu einer unbeabsichtigten Übertherapie mit einer Suppression der TSH-Spiegel und erhöhten fT_4 -Spiegeln im Serum kam. In der letzteren Kohorte fand sich weder im Essverhalten noch im Energieverbrauch ein signifikanter Unterschied (103,104). Die wahrscheinlichste Erklärung für das unterschiedliche Verhalten dürfte im Ausmaß der Hyperthyreose liegen, die in der Studie von Samuels et al außerordentlich mild war. Dies wird auch durch Untersuchungen an Patienten mit einer T_3 -Resistenz gestützt, die in den dominant $TR\alpha$ -regulierten Organen eine chronisch hyperthyreote Stoffwechsellage aufweisen. Diese Patienten zeigten eine klare Erhöhung ihres Appetits im Vergleich zu euthyreoten Kontrollen (105).

4.4 Neuropsychologische Appetitregulation

Im Laufe unseres Lebens lernen wir, welches Essen uns schmeckt und im Gehirn eine positive verstärkende Reaktion auslöst. Das Liking- und Wanting-Programm wurde zur genaueren Differenzierung 1996 zunächst durch Berridge et al. als computerbasiertes Testverfahren etabliert (60). Auch wenn Liking und Wanting eng miteinander gekoppelt sind, kann man psychologische und neurobiologische Unterschiede feststellen.

Liking kann am ehesten mit dem generellen Mögen beschrieben werden. Dieses allgemeine Empfinden ist oftmals schwer veränderbar. Es ist schwerer zu beeinflussen und unterliegt im zeitlichen Sinne einer deutlich größeren Konstanz als Wanting (60,106). In der Vergangenheit konnten die verantwortlichen Substrate, ihre Systeme und Gehirnregionen charakterisiert und beschrieben werden. Für Einfluss auf das Liking werden vor allem die intrinsischen Opioid-, γ -Aminobuttersäure- (GABA), Cannabinoid- und Orexinsystem verantwortlich gemacht (106–109). Dabei spielen vor allem die μ -Opioidrezeptoren eine entscheidende Rolle (107). Die wichtigsten

zerebralen Areale für das Liking werden dabei dem limbischen System, dem rostro-dorsalen Anteil des Ncl. accumbens, dem ventralen Pallidum und der Ncl. parabrachialis zugeordnet. Diese Regionen sind eng miteinander verknüpft und konnten durch Studien z.B. durch Berridge et. al im Tiermodell durch eine Injektion von Opioidagonisten in die entsprechenden Hirnareale eine Verstärkung von Liking zeigen (110).

Wanting bezeichnet das momentane Bedürfnis bzw. das Verlangen nach einer bestimmten Speise (60). Dieses Verlangen unterliegt dabei stärker verschiedenen z.B. sensorischen oder hormonellen Einflüsse. Beim Wanting werden vor allem das dopaminerge mesolimbische System im Ncl. accumbens, der Amygdala und dem Neostriatum als die wichtigsten Hirnareale charakterisiert. Neben Tierstudien konnten ebenfalls Humanstudien zeigen, dass erhöhte Dopaminspiegel im mesolimbischen System zu einem erhöhtem Wanting führen (111–113). Zusätzlich zeigen Substanzen, wie Amphetamine, die über eine vermehrte Ausschüttung und Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Dopamin, und Kokain, welches über die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin wirkt, vor allem eine Beeinflussung von Wanting, während Liking meist unbeeinträchtigt ist. Diese Dissoziation zwischen Liking und Wanting wird in aktuellen Diskussionen auf eine gesteigerte Sensibilisierung des mesolimbischen Systems zurückgeführt (114,115).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Nahrungspräferenzen bereits 72 Stunden nach induzierter Hyperthyreose signifikant messbaren Veränderungen unterliegen. Während das Liking keinen signifikanten Unterschied zeigte, konnte beim Wanting durch die hyperthyreote Stoffwechsellage eine erhöhte Präferenz für hochkalorisch-süße Speisen festgestellt werden. Die Ergebnisse stützen bislang nicht veröffentlichte Daten unserer Arbeitsgruppe unter achtwöchiger täglicher Einnahme von 250 µg L-Thyroxin oral. In diesem nicht-verblindeten Ansatz zeigten die Probanden im Vergleich zur Basalsituation im Median ein signifikant höheres Verlangen nach hochkalorisch süßen Speisen um 0,46 a. u. ($n=16$, $p=0,012$). Die beiden übrigen Kategorien „herzhaft“ und „neutral“ im Wanting- und Liking-Versuch wiesen dagegen keinerlei signifikante Veränderungen durch die Einnahme von L-Thyroxin auf.

Die genauen Mechanismen für das gesteigerte Verlangen nach süßen Speisen durch eine hyperthyreote Stoffwechsellage ist aktuell noch nicht abschließend geklärt. Es wird jedoch vermutet werden, dass die peripheren Schilddrüsenhormone Eigenschaften von Neurotransmittern aufweisen und somit Einfluss auf das dopaminerge

mesolimbische System nehmen können (111,114,116). Dieser Erklärungsansatz in Zusammenschau mit unseren Studienergebnissen lässt vermuten, dass Schilddrüsenhormone einen stärkeren Einfluss auf die dopaminergen Zentren im mesolimbischen System, als auf die intrinsischen Opioid-, GABA, Endocannabinoid- und Orexin-systeme besitzen.

Ein weiterer Erklärungsansatz liegt in den potenziellen adrenergen Wirkungen der peripheren Schilddrüsenhormone. So könnten diese über ähnliche Mechanismen wie Amphetamine oder Kokain zu einem erhöhten Dopaminspiegel im mesolimbischen System führen (116). Die Wirk- und Regulationsmechanismen bleiben allerdings gegenwärtig unklar und spekulativ, da sie nur fragmentarisch und in Tiermodellen wie dem Goldfisch untersucht wurden, die keinen sicheren Rückschluss auf das humane System zulassen.

4.5 Allgemeine Limitationen

Aufgrund des doppelt-verblindeten randomisierten Studiendesigns konnten äußere Einflüsse wie Placebo-Effekte oder lokale Entzündungsreaktionen im Rahmen der Blutentnahmen deutlich minimiert werden. Dennoch gibt es allgemeine Limitationen der Studie, die bei der Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Die geringe Fallzahl stellt eine der Hauptlimitationen der Studie dar, auch wenn die Probanden jeweils die Placebo- und Verumphase durchlaufen haben und somit als ihre eigene Kontrolle dienen. Die Auswahl der dargestellten L-Thyroxin-abhängigen Biomarker aus dem Metabolom ist in der vorliegenden Arbeit auf messbare und in Vor- und Hauptversuch reproduzierbare Parameter beschränkt. Durch diese Auswahl könnten wichtige Effekte auf das Metabolom verpasst werden. Zudem ist denkbar, dass einige Ergebnisse, die an der Signifikanzgrenze lagen, durch eine höhere Fallzahl, klarer hätten eingeordnet werden können. Dieses Argument gilt auch hinsichtlich der Messmethodik. Die Bestimmung des Metaboloms im vorliegenden Ansatz ist der direkten Bestimmung des jeweiligen Parameters durch eine dafür spezifische Messmethode unterlegen. Daher sollten die vorliegenden Ergebnisse letztlich nur als eine Vorauswahl gesehen werden, um Kandidaten für sinnvolle frühe Biomarker zu definieren, die in einem zweiten Schritt dann direkt gezielt gemessen werden müssten.

Auch die geringe Menge an Vitamin C, welche als Placebosubstanz diente, könnte eigene Effekte auf das Metabolom ausüben. Da hier allerdings nur gleichsinnige

Veränderungen in der Vorstudie ohne die Gabe von Vitamin C und Hauptversuch diskutiert werden, ist ein solcher Effekt für die diskutierten Ergebnisse wenig wahrscheinlich.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der Routinediagnostik zur Detektion von Störungen im Schilddrüsenhormonstatus werden laborchemisch TSH und die peripheren Schilddrüsenhormone fT_3 und fT_4 eingesetzt. In den letzten Jahren konnten, jedoch verschiedene Erkrankungen, z.B. Mutationen der TR- α und - β -Rezeptoren oder des TSHs mit eingeschränkter biologischer Aktivität beschrieben werden, bei denen diese laborchemischen Untersuchungen unzureichenden Aufschluss über den Schilddrüsenhormonstatus in den Zielzellen bieten.

Die vorliegende Studie zielt auf die Suche neuer Biomarker zur Charakterisierung der Schilddrüsenfunktion ab. Dabei wurden bekannte Routinemarkers mit den Veränderungen im Metaboloms vor und 72 h nach Einnahme von 1 mg L-Thyroxin verglichen, um schnelle Effekte zu charakterisieren. In einem vergleichbaren Ansatz einer chronischen experimentellen Hyperthyreose über die Einnahme von 250 mg L-Thyroxin fanden sich im Metabolom eine Reihe neuer Biomarker und zusätzlich Hinweise auf eine Veränderung der Nahrungspräferenz. Daher war ein sekundäres Ziel der vorliegenden Untersuchungen eine mögliche Änderung der Nahrungspräferenz unter L-Thyroxin in einem randomisiert- doppel-blinden Design zu erfassen.

Die Ergebnisse der einmaligen Einnahme von 1 mg L-Thyroxin zeigten einen sehr raschen signifikanten Anstieg der fT_4 -Spiegel und einem ebenso raschen Abfall des TSH bereits eine Stunde nach Einnahme. Während die fT_4 -Konzentrationen über die gesamten 72 Stunden signifikant erhöht blieben, zeigte fT_3 nur in den ersten Stunden einen Anstieg und war danach nicht von der Kontrollsituation zu unterscheiden. Künftig wäre eine Analyse des rT_3 sinnvoll, da Daten zum Verlauf durch eine induzierte Hyperthyreose fehlen.

Nach Analyse des Metaboloms konnte ein schneller Abfall verschiedener Gallensäuren und der Polyamine, Spermidin und Spermin, im Serum gezeigt werden. Aktuell ist die Literatur zu der Interaktion zwischen Schilddrüsenhormonen und Gallensäuren heterogen und nicht ausreichend, um insbesondere beim Menschen valide Aussagen zu treffen. Die hier erhobenen Daten sprechen allerdings für eine negative Rückkopplung zwischen Schilddrüsenhormonen und Gallensäuren. Ein solcher neuer

Rückkopplungsmechanismus muss allerdings durch weitere Untersuchungen unter direkter Analyse der Gallensäuren an einem größeren Patientenkollektiv validiert werden.

Zu einer möglichen Interaktion von Schilddrüsenhormonen und Polyaminen gibt es aktuell noch weniger Literatur. Auch hier bedarf es weiterer Studien, die Aufschlüsse über die Mechanismen der Interaktion liefern.

Der sekundäre Aspekt dieser zur Änderung von Nahrungspräferenzen und Essverhalten unter akuter L-Thyroxingabe ist bislang nicht untersucht worden, obwohl Einflüssen von Schilddrüsenhormonen auf Ernährung und Gewichtsverlauf bekannt sind. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen dies, da es zu einer rasch gesteigerten Nahrungsaufnahme in den ersten 72 Stunden einer Hyperthyreose kam und weisen zudem erstmalig auf eine höhere Präferenz für hochkalorisch süße Nahrung hin.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung (Abb.)	Titel
1	Strukturformel des T ₃ und T ₄
2	Verteilungsmuster der Isoformen der Deiodasen und deren katalysierte Reaktionen
3	Organspezifische Verteilung der TR-Isoformen im menschlichen Organismus
4	Tabellarischer Studienablauf der Vorstudie
5	Schematischer Versuchsablauf der Hauptstudie
6	Vorschalttest zur Überprüfung der Annahme zu vernachlässigender Carry-over-Effekte
7	Individueller Probandenverlauf des TSH der Vorstudie
8	Individueller Probandenverlauf des fT ₃ der Vorstudie
9	Individueller Probandenverlauf des fT ₄ der Vorstudie
10	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des TSH
11	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des fT ₃
12	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des fT ₄
13	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Gesamtcholesterin
14	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des HDL-Cholesterins
15	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des LDL-Cholesterins
16	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Triglyzeride
17	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des SHBG
18	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Cystatin C
19	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des GCA
20	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des GCDCA
21	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Spermidin
22	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Spermin
23	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen der VAS der Vorstudie
24	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen der VAS
25	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Liking-Programms der Vorstudie
26	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Liking-Programms
27	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Wanting-Programms der Vorstudie
28	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des Wanting-Programms
29	Box-Plot-Diagramm über die Veränderungen des hedonischen Buffets
30	Box-Plot-Diagramm des Verbrauchs beim Kekstest
31	Schematischer Überblick über extrinsische und intrinsische Einflüsse und deren komplexe Interaktionen mit dem Gehirn zur Nahrungsaufnahme
32	Schematische Darstellung der drei zentralen Hirnareale der zentralen Nahrungsaufnahme und deren Einfluss auf den Gastrointestinaltrakt und weiterer peripherer Organe
33	Neurohumorale und metabolische Veränderungen in der Hyperthyreose

7 Literaturverzeichnis

1. Dumont J, Opitz R, Christophe D, Vassart G, Roger PP, Maenhaut C: Ontogeny, anatomy, metabolism and physiology of the thyroid. In: Endotext 2015; 1–102.
2. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R: Thyroid gland: anatomy and physiology. In: Encyclopedia of Endocrine Diseases 2018; 1–10.
3. Mariotti S, Beck-Peccoz P: Physiology of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In: Endotext 2021; 1–48.
4. Medici M, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP: Genetic determination of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: where do we stand? Endocrine Reviews 2015; 36: 214–44.
5. Refetoff S: Thyroid hormone serum transport proteins. In: Endotext 2015; 1–13.
6. Miot F, Dupuy C, Dumont JE, Rousset BA: Thyroid hormone synthesis and secretion. In Endotext 2015; 1–60.
7. Amboss GmbH: Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Schilddrüse. 2021. <https://next.amboss.com/de/article/bK0HUS#Zdeb524a5a3124177544206ecd94b3437> (zugegriffen 21. Dezember 2021)
8. Celi FS, Zemsikova M, Linderman JD, u. a.: The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients. Clin Endocrinol 2010; 72: 709–15.
9. Biondi B, Wartofsky L: Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2256–71.
10. Bianco AC, Salvatore D, Gereben BZ, Berry MJ, Larsen PR: Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocrine Reviews 2002; 23: 38–89.
11. Dietrich JW, Brisseau K, Boehm BO: Absorption, transport and bioavailability of iodothyronines. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1644–8.
12. Hennemann G, Krenning EP: The kinetics of thyroid hormone transporters and their role in non-thyroidal illness and starvation. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 323–38.
13. Mondal S, Raja K, Schweizer U, Mugesh G: Chemie und Biologie der Schilddrüsenhormonbiosynthese und -wirkung. Angewandte Chemie 2016; 128: 7734–59.
14. Pietzner M, Lehmpfuhl I, Friedrich N, u. a.: Translating pharmacological findings from hypothyroid rodents to euthyroid humans: is there a functional role of endogenous 3,5-T2? Thyroid 2015; 25: 188–97.

15. St. Germain D, Galton VA: The deiodinase family of selenoproteins. *Thyroid* 2009; 7: 655–68.
16. Koehrlé J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE: Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 944–84.
17. Burch HB: Drug effects on the thyroid. *N Engl J Med* 2019; 381: 749–61.
18. Lazar MA, Chin WW: Nuclear thyroid hormone receptors. *J Clin Invest* 1990; 86: 1777–82.
19. Kahaly GJ, Dillmann WH: Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 704–28.
20. Brent G: Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2012; 122: 3035–43.
21. Paisdzior S, Schuelke M, Krude H: What is the role of thyroid hormone receptor alpha 2 (TR α 2) in human physiology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022; 130: 296–302.
22. Chan IH, Privalsky ML: Isoform-specific transcriptional activity of overlapping target Genes that respond to thyroid hormone receptors α 1 and β 1. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 1758–75.
23. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE: Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature Reviews Endocrinology* 2014; 10: 582–91.
24. Pietzner M, Engelmann B, Kacprowski T, u. a.: Plasma proteome and metabolome characterization of an experimental human thyrotoxicosis model. *BMC Med* 2017; 15: 1–18.
25. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, u. a.: American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343–421.
26. Wiersinga WM: Adult Hypothyroidism. In: *Endotext* 2014; 1–137.
27. Kopp P: Thyrotoxicosis of other etiologies. *Thyroid Disease Manager* 2010; : 1–44.
28. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH: European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 167–86.
29. Iitaka M, Morgenthaler NG, Momotani N, u. a.: Stimulation of thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor antibody production following painless thyroiditis. *Clinical Endocrinology* 2004; 60: 49–53.
30. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 597–606.
31. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E: Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529–35.
32. Voelzke H, Luedemann J, Robinson DM, u. a.: The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003; 13: 803–10.

33. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC: The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 923–31.
34. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, u. a.: Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the united states population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–99.
35. Burch HB, Cooper DS: Management of Graves disease: a review. *JAMA* 2015; 314: 2544–54.
36. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, u. a.: Lower prevalence of mild hyperthyroidism related to a higher iodine intake in the population: prospective study of a mandatory iodization programme. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 440–5.
37. Schott M: Hyperthyreose. *Internist* 2013; 54: 315–27.
38. Boelaert K: Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 194–204.
39. Burrow GN: Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocrine Reviews* 1993; 14: 194–202.
40. Spencer C: Thyroid function tests: assay of thyroid hormones and related substances. In: *Thyroid Manager* 2017; 1–104.
41. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A: Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 588–98.
42. Persani L: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3068–78.
43. Gronowski AM: Evaluation of thyroid function during pregnancy: have we taken a wrong turn? *Clinical Chemistry* 2018; 64: 439–41.
44. Lee SY, Pearce EN: Testing, monitoring and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 883–92.
45. Biondi B, Wartofsky L: Treatment with thyroid hormone. *Endocrine Reviews* 2014; 35: 433–512.
46. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ: The 2015 european thyroid association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; 4: 149–63.
47. Ferrara AM, Onigata K, Ercan O, Woodhead H, Weiss RE, Refetoff S: Homozygous thyroid hormone receptor β -gene mutations in resistance to thyroid hormone: three new cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1328–36.

48. Lazar MA: Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocrine Reviews* 1993; 14: 184–93.
49. Schoenmakers N, Moran C, Peeters RP, Visser T, Gurnell M, Chatterjee K: Resistance to thyroid hormone mediated by defective thyroid hormone receptor alpha. *BBA - General Subjects* 2013; 1830: 4004–8.
50. Selva DM, Hammond GL: Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4 α . *J Mol End* 2009; 43: 19–27.
51. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN: Obesity prevalence from a european perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 1–10.
52. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML: The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews* 2007; 8: 21–34.
53. Chng C-L, Lim AYY, Tan HC, u. a.: Physiological and metabolic changes during the transition from hyperthyroidism to euthyroidism in Graves' disease. *Thyroid* 2016; 26: 1422–30.
54. López M, Alvarez CV, Nogueiras R, Diéguez C: Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. *Trends in Molecular Medicine* 2013; 19: 418–27.
55. Amin A, Dhillo WS, Murphy KG: The central effects of thyroid hormones on appetite. *J Thy Res* 2011; 2011: 1–7.
56. Pijl H, de Meijer PHEM, Langius J, u. a.: Food choice in hyperthyroidism: potential influence of the autonomic nervous system and brain serotonin precursor availability. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5848–53.
57. Brabant G, Prank K, Ranft U, u. a.: Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 403–9.
58. Schultes B, Fehm HL: Zirkadiane Rhythmen in der Endokrinologie. *Internist* 2004; 45: 983–93.
59. Pietzner M, Köhrle J, Lehmpfuhl I, u. a.: A thyroid hormone-independent molecular fingerprint of 3,5-diiodothyronine suggests a strong relationship with coffee metabolism in humans. *Thyroid* 2019; 29: 1743–54.
60. Berridge KC: Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 1996; 20: 1–25.
61. Dweck JS, Jenkins SM, Nolan LJ: The role of emotional eating and stress in the influence of short sleep on food consumption. *Appetite* 2014; 72: 106–13.
62. Wellek S, Blettner M: On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 276–81.

63. Lehmacher W: Verlaufskurven und Crossover: Statistische Analyse von Verlaufskurven im Zwei-Stichproben-Vergleich und von Crossover-Versuchen. In Springer-Verlag 2013; 1–183. (Medizinische Informatik und Statistik; Bd. 67).
64. Britto-Fioretti AM, Furlanetto RP, Paiva ER, Kunii IS, Silva MRD, Maciel RMB: Thyroid suppression test with a single oral dose of levothyroxine In the diagnosis of functional thyroid autonomy. *Endocrine Practice* 1999; 5: 330–6.
65. Wenzel KW, Meinhold H: Evidence of lower toxicity during thyroxine suppression after a Single 3-mg l-thyroxine dose: comparison to the classical l-triiodothyronine test for thyroid suppressibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 902–5.
66. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M: Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocrine Reviews* 2019; 40: 118–36.
67. Bakker B, Kempers MJE, Vijlder JJMD, u. a.: Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 529–37.
68. Perez CLS, Araki FS, Graf H, de Carvalho GA: Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. *Thyroid* 2013; 23: 779–84.
69. Hennessey JV: The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine* 2017; 55: 6–18.
70. Liwanpo L, Hershman JM: Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 781–92.
71. Duntas LH, Jonklaas J: Levothyroxine dose adjustment to optimise therapy throughout a patient's lifetime. *Adv Ther* 2019; 36: 30–46.
72. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, u. a.: Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4115–22.
73. Persani L, Campi I: Syndromes of resistance to thyroid hormone action. In: *Genetics of endocrine diseases and syndromes* Springer International Publishing 2019; 55–84.
74. Pearce EN: Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 326–33.
75. Hebanowska A: Bile acid biosynthesis and its regulation. *Postepy Hig Med Dosw* 2010; 64: 544–54.
76. Russell DW: Cholesterol biosynthesis and metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 103–10.

77. Ellis E: Suppression of bile acid synthesis by thyroid hormone in primary human hepatocytes. *WJG* 2006; 12: 4640–5.
78. Liu J, Fu J, Jia Y, Yang N, Li J, Wang G: Serum metabolomic patterns in patients with autoimmune thyroid disease. *Endocrine Practice* 2020; 26: 82–96.
79. Vlahcevic ZR, Pandak WM, Stravitz RT: Regulation of bile acid biosynthesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 1–25.
80. Gälman C, Bonde Y, Matasconi M, Angelin B, Rudling M: Dramatically increased intestinal absorption of cholesterol following hypophysectomy is normalized by thyroid hormone. *Gastroenterology* 2008; 134: 1127–36.
81. Rudling M, Bonde Y: Thyroid hormone reduces PCSK9 and stimulates bile acid synthesis in humans. *J Lipid Res* 2014; 55: 2408–16.
82. Watanabe M, Houten SM, Matakai C, u. a.: Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484–9.
83. Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, u. a.: A G Protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 9435–40.
84. Ockenga J, Valentini L, Schuetz T, u. a.: Plasma bile acids are associated with energy expenditure and thyroid function in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 535–42.
85. Wallace HM: The polyamines: past, present and future. *Essays Biochem* 2009; 46: 1–10.
86. Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, u. a.: Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 1305–14.
87. Khomutov MA, Weisell J, Hyvönen M, u. a.: Hydroxylamine derivatives for regulation of spermine and spermidine metabolism. *Biochemistry Moscow* 2013; 78: 1431–46.
88. Rodríguez-Gómez I, Moliz JN, Quesada A, u. a.: L-Arginine metabolism in cardiovascular and renal tissue from hyper- and hypothyroid rats. *Exp Biol Med* 2016; 241: 550–6.
89. Song J, Shan Z, Mao J, Teng W: Serum polyamine metabolic profile in autoimmune thyroid disease patients. *Clinical Endocrinology* 2019; 90: 727–36.
90. Chen G-M, Li W-L, Tong S-G, u. a.: Effects of the microbial community on the formation of volatile compounds and biogenic amines during the traditional brewing of Hongqu rice wine. *Current Research in Food Science* 2022; 5: 1433–44.
91. Fox CS, Pencina MJ, D’Agostino RB, u. a.: Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 2008; 168: 587–92.

92. Yavuz S, Salgado Nunez del Prado S, Celi FS: Thyroid hormone action and energy expenditure. *Journal of the Endocrine Society* 2019; 3: 1345–56.
93. Vaitkus JA, Farrar JS, Celi FS: Thyroid hormone mediated modulation of energy expenditure. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 16158–75.
94. Berthoud H-R, Münzberg H, Morrison CD: Blaming the brain for obesity: integration of hedonic and homeostatic mechanisms. *Gastroenterology* 2017; 152: 1728–38.
95. Fry M, Ferguson AV: The sensory circumventricular organs: brain targets for circulating signals controlling ingestive behavior. *Physiology & Behavior* 2007; 91: 413–23.
96. Dhillon WS: Appetite regulation: an overview. *Thyroid* 2007; 17: 433–45.
97. Coppola A, Diano S: Hormonal regulation of the arcuate nucleus melanocortin system. *Front Biosci* 2007; 12: 3519–30.
98. Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S: Hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway activated by a reduction in circulating leptin, but not by an increase in circulating ghrelin, contributes to hyperphagia associated with triiodothyronine-induced thyrotoxicosis. *Neuroendocrinology* 2003; 78: 321–30.
99. Kong WM, Martin NM, Smith KL, et al.: Triiodothyronine stimulates food intake via the hypothalamic ventromedial nucleus independent of changes in energy expenditure. *Endocrinology* 2004; 145: 5252–8.
100. Iwen KA, Oelkrug R, Brabant G: Effects of thyroid hormones on thermogenesis and energy partitioning. *J Mol End* 2018; 60: 157–70.
101. Alton S, O'malley BP: Dietary intake in thyrotoxicosis before and after adequate carbimazole therapy: the impact of dietary advice. *Clinical Endocrinology* 1985; 23: 517–20.
102. Gurney C, Hall R, Harper M, Griffith Owen S, Roth M, Smart GA: Newcastle thyrotoxicosis index. *The Lancet* 1970; 296: 1275–8.
103. Samuels MH, Kolobova I, Smeraglio A, Peters D, Purnell JQ, Schuff KG: Effects of levothyroxine replacement or suppressive therapy on energy expenditure and body composition. *Thyroid* 2016; 26: 347–55.
104. Samuels MH, Kolobova I, Antosik M, Niederhausen M, Purnell JQ, Schuff KG: Thyroid function variation in the normal range, energy expenditure, and body composition in L-T4-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2533–42.
105. Mitchell CS, Savage DB: Resistance to thyroid hormone is associated with raised energy expenditure, muscle mitochondrial uncoupling, and hyperphagia. *J Clin Invest* 2010; 120: 1345–54.
106. Peciña S, Berridge KC: Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do μ -opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *J Neurosci* 2005; 25: 11777–86.

107. Castro DC, Berridge KC: Opioid hedonic hotspot in nucleus accumbens shell: mu, delta, and kappa maps for enhancement of sweetness “Liking” and “Wanting”. *J Neurosci* 2014; 34: 4239–50.
108. Higgs S, Cooper SJ: Hyperphagia induced by direct administration of midazolam into the parabrachial nucleus of the rat. *Eur J Pharmacol* 1996; 313: 1–9.
109. Higgs S, Williams CM, Kirkham TC: Cannabinoid influences on palatability: microstructural analysis of sucrose drinking after $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, anandamide, 2-arachidonoyl glycerol and SR141716. *Psychopharmacology* 2003; 165: 370–7.
110. Smith KS, Berridge KC: Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *J Neurosci* 2007; 27: 1594–605.
111. Peciña S, Cagniard B, Berridge KC, Aldridge JW, Zhuang X: Hyperdopaminergic mutant mice have higher “Wanting” but not “Liking” for sweet rewards. *J Neurosci* 2003; 23: 9395–402.
112. Tindell AJ, Berridge KC, Zhang J, Peciña S, Aldridge JW: Ventral pallidal neurons code incentive motivation: amplification by mesolimbic sensitization and amphetamine. *European Journal of Neuroscience* 2005; 22: 2617–34.
113. Wyvell CL, Berridge KC: Intra-accumbens amphetamine increases the conditioned incentive salience of sucrose reward: enhancement of reward “Wanting” without enhanced “Liking” or response reinforcement. *J Neurosci* 2000; 20: 8122–30.
114. Berridge KC: ‘Liking’ and ‘Wanting’ food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav* 2009; 97: 537–50.
115. Havermans RC: “You say it’s Liking, I say it’s Wanting ...”. On the difficulty of disentangling food reward in man. *Appetite* 2011; 57: 286–94.
116. Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014; 94: 355–82.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(f)T ₃	(freies) Triiodthyronin
(f)T ₄	(freies) Thyroxin
μ	Mikro
a.u.	Arbitrary units
Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
BAT	Braunes Fettgewebe, brown adipose tissue
C	Celsius
ca.	circa
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
d.h.	das heißt
DIO-1 bis 3	Deiodase 1 bis 3
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiographie
et al.	et alii
g	Gramm
GABA	γ-Aminobuttersäure
GCA	Glycocholsäure
GCDCA	Glycochenodesoxycholsäure
G _{s/i} Protein	stimulierendes/inhibierendes Guanosintriphosphat-bindendes Protein
h	Stunde
HDL	High Density Lipoprotein
HVL	Hypophysenvorderlappen
I ⁻	Iod
k	Kilo
l	Liter
L-	Levo
LAT	L-Typ-Aminosäuretransporter
LDL	Low Density Lipoprotein
m	Milli
MAK	mikrosomale Antikörper
MCT	Monocarboxylase-Transporter
mol	Mol
n	Nano
n	Anzahl
Na ⁺	Natirum
Ncl.	Nucleus
NTCP	Natrium-Taurocholat-cotransportierenden Polypeptide
OATP	natriumunabhängigen organischen anionentransportierenden Polypeptide
pg	Picogramm
p	p-Wert
r	reverse
RXR	Retinoid-X-Rezeptoren
s.	siehe

SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
TCA	Taurocholsäure
Tg	Thyreoglobulin
TPO	Thyreoperoxidase
TR	Schilddrüsenhormonrezeptoren
TRAK	Thyreotropin Rezeptor Autoantikörper
TRH	Releasing-Hormon (Thyreoliberin)
TSH	Thyreidea stimulierendes Hormon (Thyreotropin)
U	Enzymeinheit
VAS	Visuelle Analogskala
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
ZNS	zentrales Nervensystem
α	Alpha
β	Beta
γ	Gamma

8.2 Verwendete Geräte, Chemikalien und Medikamente

8.2.1 Geräte

Name	Bezeichnung	Referenznummer	Hersteller (Standort)
Zentrifuge	Sigma 4-16k		SciQuip Ltd. (Newtown, SY4 5NU, UK)
- 20 Grad- Gefrierschrank	iQ 500		Siemens (München, Deutschland)
- 80 Grad- Ultratiefkühlschrank	HERAfreeze™ HFU B Series	HFU320BV	Thermo Fischer Scientific (Waltham, Massachusetts, USA)
Küchenwaage	Soehnle Küchenwaage "Page Evolution"	4006501661777	LEIFHEIT AG (Nassau, Bahamas)
Personenwaage	real,-Quality Glas Körperfettwaage digital	4334011115238	Real (Mönchengladbach, Deutschland)
Serologische Pipette	Proline® mechanische Pipette, 1 Kanal, 1.000 µl	722045	Sartorius AG (Göttingen, Deutschland)

8.2.2 Verbrauchsmaterialien

Name	Bezeichnung	Referenznummer	Hersteller (Standort)
Einmalhandschuhe	Peha-soft powderfree	9421615	Hartmann (Heidenheim an der Brenz, Deutschland)
Butterfly-Kanüle	Safety-Multifly® 21G	85.1638.235	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)

Monovettenadapter	Multi-Adapter	14.1205	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
Serummonovette	S-Monovette® 7,5 ml Z	01.1601	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
EDTA-Monovette 2,6 ml	S-Monovette® 2,6 ml K3E	04.1901	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
EDTA-Monovette 9 ml	S-Monovette® 9 ml K3E	02.1066.001	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
LH-Monovette 4,9 ml	S-Monovette® 4,9 ml LH-Gel	04.1940	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
PAX-Monovette	PAX Gene® Bloods RNA Tube	762165	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
Pax-Adapter	Blutkultur-Adapter Universal	14.1209	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
Mikroröhre 2 ml mit Verschluss	Mikro-Schraub- röhre 2 ml,	72.694	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
Pipettenspitzen	Pipettenspitze 100 -1000 µL	686290	Greiner Bio-One GmbH (Frickenhau- sen, Deutschland)
Pasteurpipette 3,5 ml	Transferpipette 3,5 ml	86.1171.001	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
Urinbecher	Schraubbecher 100 ml, PP	75.562.005	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)

8.2.3 Chemikalien

und

Medikamente

Name	Bezeichnung	Referenznummer	Hersteller
L-Thyroxin 200 µg	L-Thyroxin Hen- ning® 200	1451.03.00	Sanofi
Vitamin C 300 mg	Calciumascorbat 300mg - gepuffer- tes Vitamin C	2530937	Warnke Vitalstoffe GmbH (Wetzlar, Deutsch- land)
0,9 % NaCl-Lösung	Isotonische Koch- salzlösung 10 ml	06605514	Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Händedesinfektions- mittel	Sterillium® clas- sic pure	975512	BODE Chemie GmbH (Hamburg, Deutschland)
Hautdesinfektions-mit- tel	Cutasept® F	976802	BODE Chemie GmbH (Hamburg, Deutschland)
Flächendesinfektions- mittel	Bacillol® plus	973372	Hartmann (Heiden- heim an der Brenz, Deutschland)

8.3 Foto der Medikamentenflaschen



8.4 VAS

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?

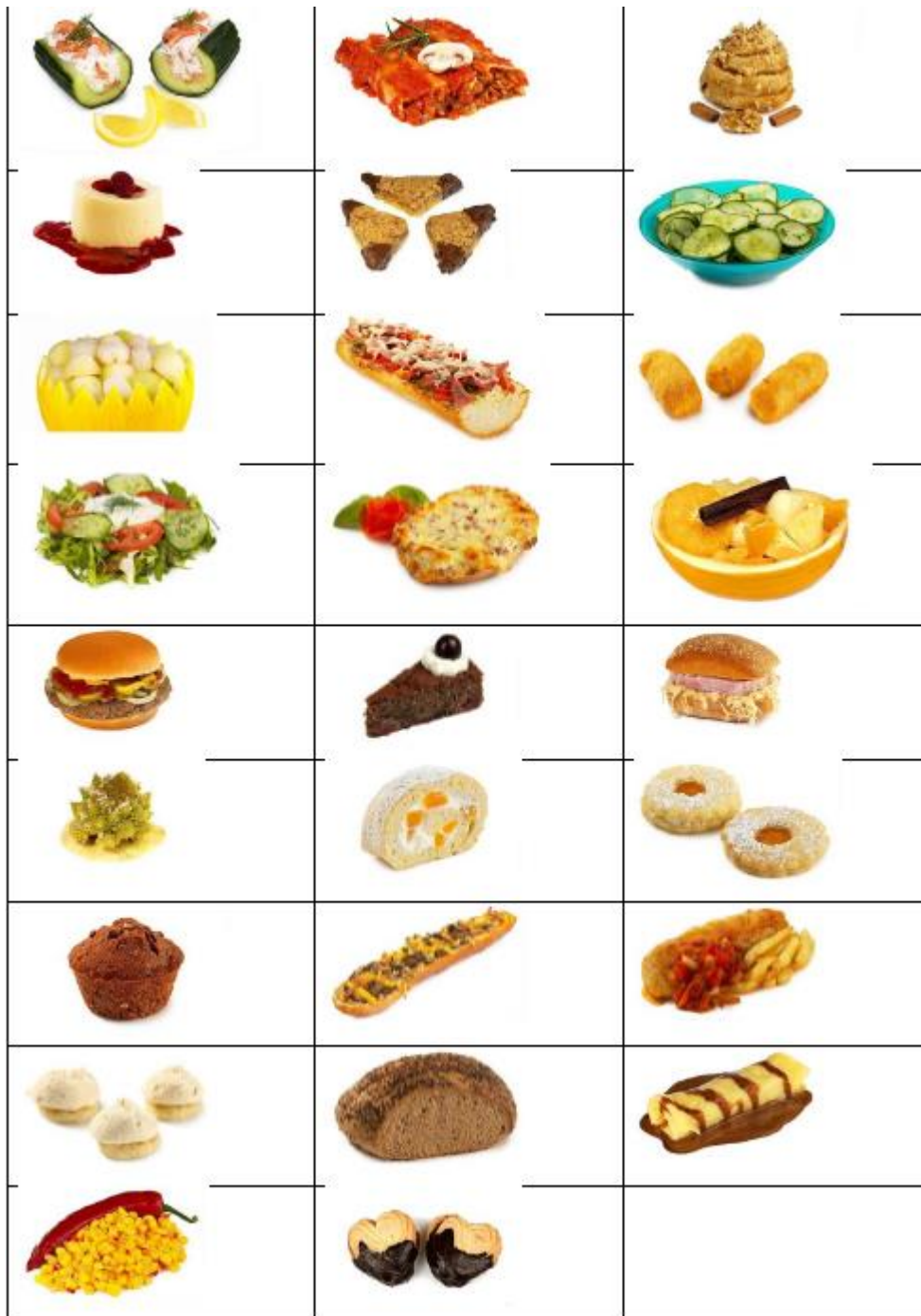
Oberhaupt nicht	_____	hungrig	_____	Extrem
Oberhaupt nicht	_____	satt	_____	Extrem
Oberhaupt nicht	_____	durstig	_____	Extrem
Oberhaupt nicht	_____	ängstlich	_____	Extrem
Oberhaupt nicht	_____	fröhlich	_____	Extrem
Oberhaupt nicht	_____	gestresst	_____	Extrem
Oberhaupt nicht	_____	schläfrig	_____	Extrem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

Wie stark ist Ihr momentanes Bedürfnis nach Essen?

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

8.5 Essensbilder des Liking-/ Wantingprogramm



8.6 Bestandteile des Hedonischen Essensversuch

Menge [g]	Zutat	Kalorien [kcal/100 g]	Kategorieneinteilung
24	Zucker	404	hochkalorisch süß
400	Erdbeermilch 1,5 %	74	hochkalorisch süß

125	Schokodessert mit Sahne	102	hochkalorisch süß
40	Cornflakes	396	hochkalorisch süß
50	Erdbeerkonfitüre	280	hochkalorisch süß
75	Kirschkonfitüre	280	hochkalorisch süß
25	Aprikosenkonfitüre	252	hochkalorisch süß
40	Nuss-Nougat-Creme	578	hochkalorisch süß
40	Honig	310	hochkalorisch süß
45	Butter	740	hochkalorisch herzhaft
50	Margarine	710	hochkalorisch herzhaft
45	Salami	398	hochkalorisch herzhaft
150	Butterkäse	310	hochkalorisch herzhaft
33	Philadelphia	291	hochkalorisch herzhaft
40	Buko Frischkäse	205	hochkalorisch herzhaft
150	Vollmilchjoghurt natur 3,5 %	69	neutral
750	Orangensaft	43	neutral
45	Geflügelwurst	231	neutral
50	Hinterschinken	108	neutral
40	Kaffeesahne	123	neutral
50	Weizenbrötchen	292	neutral
120	Roggenbrötchen	279	neutral
120	Mehrkornbrötchen	267	neutral
70	Croissant	514	neutral
180	Vollkornbrot	263	neutral
30	Weißbrot	247	neutral
600	Vollmilch 3,5 %	65	neutral
260	Apfel	65	neutral
350	Banane	93	neutral
3,6	Tee (1,2 g pro Teebeutel: Schwarz-, Früchte- und Pfeffer- minztee)	500	neutral
1,8	Kaffee	278	neutral

Buffetbestandteile des hedonischen Buffets mit der durchschnittlich präsentierten Menge in [g], der Kalorienangabe in [kcal/g] und der zugeordneten Einteilung in die Kategorien hochkalorisch süß, hochkalorisch herzhaft und neutral.

8.7 Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten vier Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?

(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

- a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:

Gewicht:.....

Geschlecht: weiblich
 männlich

Beruf:
 Schüler/Student(in)
 Arbeiter(in)

Rentner(in)
 selbständig
 Angestellte(r)
 arbeitslos/ Hausfrau(mann)

8.8 Epworth Sleepiness Scale

Code: _____

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit
(Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

8.9 SF-36 Fragebogen

SF-36

Matthias Morfeld
Inge Kirchberger
Monika Bullinger

Fragebogen zum Gesundheitszustand

2., ergänzte und überarbeitete Auflage

**FREMD-
BEURTEILUNGSBOGEN**

**ZEITFENSTER
4 WOCHEN**

ID-Nummer									
Beurteilte Person									
Name									
Vorname									
Geburtsdatum	J	J	M	M	T	T	Geschlecht	w	m
Ausfüllende Person	Ärztin/Arzt <input type="checkbox"/>	Schwester/Pfleger <input type="checkbox"/>	Ehegattin/Ehegatte <input type="checkbox"/>						
	Anderer Familienangehöriger	<input type="checkbox"/>	Name	_____					
	Andere Person	<input type="checkbox"/>	Name	_____					
Testdatum	J	J	M	M	T	T			

GÖTTINGEN · BERN · WIEN · PARIS · OXFORD · PRAG · TORONTO · CAMBRIDGE, MA · AMSTERDAM · KOPENHAGEN · STOCKHOLM

© Hogrefe Verlag, Göttingen
Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten
Best.-Nr. 01 195 07

HOGREFE

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung des Gesundheitszustandes des Patienten bzw. der Patientin. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie er bzw. sie sich fühlt und wie er bzw. sie im Alltag zurechtkommt.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf den Patienten/die Patientin zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie den Gesundheitszustand des Patienten/der Patientin im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. Im Vergleich zum <i>vergangenen Jahr</i> , wie würden Sie den derzeitigen Gesundheitszustand des Patienten/der Patientin beschreiben?	1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die der Patient/die Patientin vielleicht an einem normalen Tag ausübt. Ist der Patient/die Patientin durch seinen/ihren *derzeitigen Gesundheitszustand* bei diesen Tätigkeiten *eingeschränkt*? Wenn ja, wie stark?

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
3.b mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
3.d mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
3.e einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
3.f sich biegen, knien, bücken	1	2	3
3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
3.h mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.j sich baden oder anziehen	1	2	3

Hatte der Patient/die Patientin in den *vergangenen 4 Wochen aufgrund seiner/ihrer körperlichen Gesundheit* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Ja	Nein
4.a Er/sie konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	1	2
4.b Er/sie hat weniger geschafft als er/sie wollte.	1	2
4.c Er/sie konnte nur bestimmte Dinge tun.	1	2
4.d Er/sie hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung.	1	2

Hatte der Patient/die Patientin in den *vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil er/sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlte)?

	Ja	Nein
5.a Er/sie konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	1	2
5.b Er/sie hat weniger geschafft als er/sie wollte.	1	2
5.c Er/sie konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben die körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme des Patienten/der Patientin in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> seine/ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren die Schmerzen des Patienten/der Patientin in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> ?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen den Patienten/die Patientin in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung seiner/ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie der Patient/die Patientin sich fühlt und wie es ihm/ihr in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die seinem/ihrer Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft war er/sie in den vergangenen 4 Wochen ...

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9.a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c ... so niedergeschlagen, dass ihn/sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9.e ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9.f ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i ... müde?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben die körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme des Patienten/der Patientin in den vergangenen 4 Wochen seine/ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf den Patienten/die Patientin zu?

	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11.a Er/sie scheint etwas leichter als andere krank zu werden.	1	2	3	4	5
11.b Er/sie ist genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne.	1	2	3	4	5
11.c Er/sie erwartet, dass seine/ihre Gesundheit nachlässt.	1	2	3	4	5
11.d Er/sie erfreut sich ausgezeichneter Gesundheit.	1	2	3	4	5

Vielen Dank.

9 Danksagung

Mein Dank gilt allen voran meinem Doktorvater Prof. Georg Brabant, der mit seiner erfahrenen und großzügigen Begleitung, während der Promotion sehr unterstützt hat. Er stand mir stets mit viel Wissen und Motivation zur Seite.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Dr. med. Maike Drewitz. Sie war während der Promotion sowohl bei Erfolgen als auch bei Rückschlägen stets meine größte Stütze und Rückhalt.

Auch meinem Vater, Michael Drewitz, meiner zu früh verstorbenen Mutter, Gerlinde Drewitz, und meinem Patenonkel Uwe Klapötke bin ich für die bedingungslose Unterstützung enorm dankbar. Sie haben einen großen Anteil an meiner Laufbahn und somit auch an dieser Promotion.

Außerdem möchte ich Prof. Sebastian Meyhöfer und seiner Arbeitsgruppe für die Bereitstellung der Versuchsräume, Materialien und Hilfsmittel danken. Insbesondere die Study Nurses Anne Windjäger (AG Meyhöfer), Christiane Otten und Julia Resch (beide AG Brabant/Mittag) waren mit ihrer freundlichen und supportiven Art eine enorme Hilfe bei der Planung und Durchführung der Studie.

Abschließend möchte ich dem GRK 1957 für das Stipendium und das vielseitige Trainingsprogramm danken.

10 Ethikantrag



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Brabant
Medizinische Klinik I

im Hause

Vorab per Fax: 500-44144

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Geschäftsstelle:

Dr. phil. Angelika Hüppe
Tel.: +49 451 500 52217

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 16-017

Datum: 17. Januar 2018

Antragsteller: Herr Prof. Brabant

Titel: Altersabhängige Effekte von Schilddrüsenhormonen – Suche nach neuen Biomarkern

Hier: Ihr Schreiben vom 21. Dezember 2017

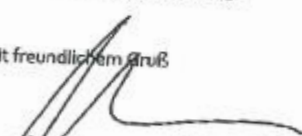
Sehr geehrter Herr Prof. Brabant,

die Kommission äußert keine Bedenken gegen die Hereinnahme einer Kontrollgruppe.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Studienprotokoll in der Version 1 vom 21. Dezember 2017
- Probandenaufklärung und –einwilligung in der Version 2 vom 02. Dezember 2017.

Mit freundlichem Gruß


Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

11 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Fabian Drewitz
Hagedornsgasse 5
67346 Speyer
geb. am 27.12.1993 in Bremen



PRAKTISCHE ERFAHRUNG

Assistenzarzt:

Seit 03/2023

Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Klinik für Perioperative Medizin

04/2020-06/2022

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

01/2022

Weiterbildungskurs ZWB „Notfallmedizin“ inkl. ACLS und ITLS

Klinische Erfahrung:

07/2019-10/2019

PJ in der Inneren Medizin des Klinikums Itzehoe

03/2019-06/2019

PJ in der Anästhesie der Universitätsklinik Freiburg

11/2018-03/2019

PJ in der Chirurgie der Asklepios Klinik Bad Oldesloe

2017

Famulatur in der Zentralen Notaufnahme und Intensivstation am Hue Central Hospital (Vietnam)

BILDUNGSWEG

Promotion:

Aktuell

„Kurzzeitige experimentelle Hyperthyreose bei Gesunden durch eine einmalige orale Thyroxingabe: Einflüsse auf Symptomatik, Nahrungspräferenzen, konventionelle Schilddrüsenhormonparameter und das Plasmametabolom

Medizinische Klinik I des UKSH Lübeck bei Prof. G. Brabant
Medical Fellowship des GRK 1957 “Adipocyte-Brain Crosstalk”

2016-2017:

Studium:

2012-2019

Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck

Ausbildung

2012

Ausbildung zum Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz e.V.

Schulischer Werdegang:

2004-2012:

Gymnasium Horn, Bremen

WEITERE ENGAGEMENTS

2017-2019

Jugendarbeit bei Rock Your Life! -Lübeck als Mentor

2014-2018

Leiter der Abteilung Fußball des Hochschulsports Lübeck

2009-2015

Schiedsrichter beim Bremer und Norddeutschen Fussballverbands

SPRACHKENNTNISSE

Englisch:

verhandlungssicher

Speyer, November.2023.