Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger)

Auswirkungen der Hyperthyreose auf den oxidativen Metabolismus und die Effizienz des Herzmuskels

Juliane Lehnert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:	1. PrivDoz. Dr. F. Bengel	
	2. UnivProf. A. Kastrati	

Die Dissertation wurde am 16.11.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.12.2004 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

IN	HALT	SVER	ZEICHNIS	I
A]	BBILD	UNGS	VERZEICHNIS	IV
TA	ABELI	LENVI	ERZEICHNIS	V
D	[AGRA	MMV	ERZEICHNIS	VI
V	ERZEI	CHNI	S DER ABKÜRZUNGEN UND EINHEITEN	VII
1	EINI	LEITU	NG	1
	1.1	Einflu	uss von Schilddrüsenhormonen auf das kardiovaskuläre S	System 1
	1.2	Nicht	-invasive Messung der kardialen Effizienz	5
	1.3	Kardi	ale Funktion in der Hypothyreose	7
	1.4	Ziel d	ieser Studie	
2	МАТ	ERIA	L UND METHODEN	9
	2.1	Patien	tencharakteristik	9
	2.2	Messu	ing der Schilddrüsenhormone	10
	2.3	Positr	onen-Emissions-Tomographie	11
		2.3.1	Physikalische Grundlagen	11
		2.3.2	Produktion der Isotope	13
		2.3.3	¹¹ C-Acetat zur Bestimmung des oxidativen Metabolism	nus
			im Herzen	14
		2.3.4	Verwendeter Scanner an der TU München	15
		2.3.5	Ablauf der Untersuchung	16
	2.4	Magn	etresonanztomographie	17
		2.4.1	Grundlagen	17
		2.4.2	EKG-getriggerte Kernspintomographie des Herzens	19
		2.4.3	Verwendeter Scanner an der TU München	
		2.4.4	Ablauf der Untersuchung	

2.5 Daten	analyse	21
2.5.1	PET	21
2.	5.1.1 Kardiale Perfusion (qualitative Analyse)	
2.	5.1.2 k(mono)	23
2.5.2	MRT	25
2.	.5.2.1 Volumina (ESV, EDV, SV, EF)	
2.	5.2.2 Masse	
2.	5.2.3 regionale Wanddicke und Wandverdickung	
2.5.3	Berechnung der hämodynamischen Parameter	27
2.5.4	Berechnung des "work metabolic index" (WMI)	27
2.5.5	Statistische Analyse	
ERGEBNIS	SSE	
3.1 SD-H	ormonwerte	
3.2 PET		
3.2.1	Perfusion	
3.2.2	oxidativer Metabolismus (k(mono))	
3.3 MR		
3.3.1	Volumina	
3.3.2	EF	
3.3.3	Masse	
3.3.4	regionale Wanddicke und Verdickung	
3.4 Hämo	dynamische Parameter	
3.4.1	Blutdruck	
3.4.2	Herzfrequenz	
3.4.3	Rate pressure product	
3.4.4	Herzzeitvolumen und systemischer Widerstand	
3.4.5	SWI	
3.5 WMI.		
	2.5 Daten 2.5.1 2.5.1 2. 2.5.2 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2. 2.	2.5 Datenanalyse 2.5.1 PET 2.5.1.1 Kardiale Perfusion (qualitative Analyse) 2.5.1.2 k(mono) 2.5.2 MRT 2.5.2.1 Volumina (ESV, EDV, SV, EF) 2.5.2.2 Masse 2.5.2.3 regionale Wanddicke und Wandverdickung 2.5.3 Berechnung der hämodynamischen Parameter 2.5.4 Berechnung des "work metabolic index" (WMI) 2.5.5 Statistische Analyse ERGEBNISSE 3.1 SD-Hormonwerte 3.2 PET 3.2.1 Perfusion 3.2.2 oxidativer Metabolismus (k(mono)) 3.3 MR 3.3.1 Volumina 3.3.2 EF 3.3.3 Masse 3.3.4 regionale Wanddicke und Verdickung 3.4 regionale Wanddicke und Verdickung 3.4 Hämodynamische Parameter 3.4.1 Blutdruck 3.4.2 Herzfrequenz 3.4.3 Rate pressure product 3.4.4 Herzzeitvolumen und systemischer Widerstand 3.4.5 SWI 3.5 WMI

4	DISKUSSION	41
	4.1 Hyperthyreose und kardialer Sauerstoffverbrauch	41
	4.2 Einfluss von SD-Hormonen auf verschiedene hämodynamische	
	Faktoren	42
	4.3 SD-Funktion und kardiale Effizienz	44
	4.4 Einschränkungen der Studie	46
5	ZUSAMMENFASSUNG	49
6	ANHANG	51
	6.1 Literaturverzeichnis	51
	6.2 Lebenslauf	58
	6.3 Danksagung	60

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1:	Effekte von fT3 und fT4 auf verschiedene Organsysteme (52)	4
Abb. 2:	Paarvernichtung bei Positronenstrahlern (50, S. 14)	12
Abb. 3:	Schematischer Aufbau eines PET-Scanners (50, S. 259)	13
Abb. 4:	Kurzachsenschnitte des Herzens, hier Schicht 9, Phase 1-12,	
	Endsystole in Phase 6	19
Abb. 5:	das volumetrische Abtastverfahren ("volumetric sampling"), das mit Hilfe von	
	Suchstrahlen aus den 460 myokardialen Segmenten die Polar maps berechnet	22
Abb. 6:	monoexponentielle Berechnung der frühen Washout-Phase von ¹¹ C-Acetat aus	
	dem linksventrikulären Myokard	24
Abb. 7:	Darstellung von k(mono) als Polar map	24
Abb. 8:	Einzeichnen der endo- und epicardialen Grenzen des linksventrikulären	
	Myokards, hier in der Endsystole und Enddiastole	25

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Veränderungen der cardiovaskulären Funktion bei Schilddrüsenfunktions-	
störungen (60)	3
Tab. 2: Technische Daten der PET-Scanner Ecat-Exact und Ecat-Exact HR+	15
Tab. 3: Parameter der MR-Sequenz	20
Tab. 4: Schilddrüsenhormonwerte in Hyper- und Euthyreose	30
Tab. 5: Volumina, Ejektionsfraktion und Masse	33
Tab. 6: Blutdruck	36

DIAGRAMMVERZEICHNIS

Diagr. 1: Einteilung des linken Ventrikels in fünf Segmente	24
Diagr. 2: Trijodthyronin	29
Diagr. 3: Thyroxin	29
Diagr. 4: TSH basal	30
Diagr. 5: oxidativer Metabolismus	31
Diagr. 6: k(mono) segmental in der Hyperthyreose	32
Diagr. 7: k(mono) in der Euthyreose	32
Diagr. 8: Wanddicke des linken Ventrikels in der Hyperthyreose in [mm]	34
Diagr. 9: Wanddicke des LV in der Euthyreose in [mm]	35
Diagr. 10: regionale Wandverdickung des LV in der Hyperthyreose in [% von ED]	35
Diagr. 11: regionale Wandverdickung des LV in der Euthyreose in [% von ED]	35
Diagr. 12: Herzfrequenz	37
Diagr. 13: rate pressure product	37
Diagr. 14: Herzzeitvolumen (CO)	38
Diagr. 15: systemischer Gefäßwiderstand (SVR)	38
Diagr. 16: stroke work index (SWI)	39
Diagr. 17: work metabolic index (WMI)	40

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND EINHEITEN

Anm.	Anmerkung
ATP/ATPase	Adenosin-Triphosphat (-ase)
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca	Calcium
CO	cardiac output
d.h.	dass heißt
EDV	end-diastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
ESV	end-systolisches Volumen
et al.	et alii
etc.	et cetera
g	Gramm
GBq	Gigabecquerel
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
IRMA	Immunoradiometrisches Assay
keV	Kilo-Volt (elektrische Spannung)
1	Liter
LV	linksventrikulär
MBP	mean blood pressure
MBq	Mega-Becquerel
MeV	Mega-Elektronen-Volt
min.	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MR/MRT	Magnet-Resonanz (-Tomographie)
mSV	milli-Sievert
mU	Milliunits

μg	Mykrogramm
μmol	Mykromol
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SD	Schilddrüse
sec.	Sekunde
SV	Schlagvolumen
SVI	stroke volume index
SVR	systemic vascular resistance
SWI	stroke work index
Т3	Trijodthyronin
Τ4	Thyroxin
ТАК	Thyreoglobulin-Antikörper
tPO-AK	thyreoidale Peroxidase-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TU	Technische Universität
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
WMI	work metabolic index
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1 EINLEITUNG

1.1 Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf das kardiovaskuläre System

Schon lange ist ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen, dem Herzen und dem peripheren Gefäßsystem postuliert worden. So registrierte C.H. Parry bereits 1786 einen Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion und Symptomen wie Herzrasen, Arrhythmie und Atemnot (85). Ungefähr 49 Jahre später beschrieb R.J. Graves ähnliche Beschwerden bei Frauen mit diffuser Schilddrüsenerkrankung (42). Daraus schlossen diese ersten Beobachter fälschlicherweise, dass die Erkrankung ihren Ursprung direkt im Herzen hätte. Erst später stellte sich heraus, dass eine Schilddrüsenüberfunktion ursächlich für diese Symptomatik ist.

Patienten mit Hyperthyreose präsentieren sich meist mit Gewichtsabnahme, Haarausfall und Unruhe, oft zusammen mit Herzrasen, Herzstolpern und auch Dyspnoe (39,89).

Die häufigste Herzrhythmusstörung bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion stellt die Sinustachykardie (82) dar, gefolgt von einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern (64). Außerdem kann man – allerdings seltener – im EKG ein verlängertes QT-Intervall beobachten (54). Des Weiteren leiden die Betroffenen manchmal unter pektanginösen Beschwerden, ohne dass es Anhaltspunkte für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit gäbe. Von Forfar et al. wurde hier die Möglichkeit einer reversiblen Kardiomyopathie erwähnt (38).

Bei hyperthyreoten Patienten zeigt sich eine erhöhte Ejektionsfraktion in Ruhe, die sich aber unter Belastung nicht – wie bei euthyreoten Patienten – steigern lässt, sondern abfällt. Dies wiederum spricht ebenfalls für eine abnormale linksventrikuläre Funktion und erklärt die geringe Belastbarkeit der Patienten bei körperlicher Arbeit (38).

Dem gegenüber demonstrieren hypothyreote Patienten ein erniedrigtes Herzzeitvolumen, ein geringeres Schlagvolumen, einen erhöhten Gefäßwiderstand und eine verlängerte diastolische Relaxationszeit (siehe Tab.1, Seite 3) (1, 53, 54). Zudem kann man eine Hypertonie (53), Hypercholesterinämie und teilweise auch Perikard- und Pleuraergüsse sowie Ödeme (75) finden. Diese Veränderungen stellen bei Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion ein Risiko für die frühzeitige Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit dar. Alle Effekte der Schilddrüsenhormone auf die Herzfunktion können sowohl direkt z.B. durch chronotrope und inotrope Effekte, als auch indirekt z.B. über Veränderungen des systemischen Gefäßwiderstands vermittelt werden (58, 89). So zeigte es sich in klinischen und experimentellen Studien, dass als eine der ersten Reaktionen des Gefäßsystems auf die Wirkungen der Schilddrüsenhormone eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes zu beobachten ist (55, 100). Eine der möglichen Ursachen hierfür stellt die Freisetzung von lokalen Vasodilatatoren durch die erhöhte metabolische Aktivität und der erhöhte Sauerstoffverbrauch dar (53). Eine andere Möglichkeit ist die direkte Auswirkung von Schilddrüsenhormonen auf den Tonus der glatten Gefäßmuskelzellen, die in einer Abnahme der Kontraktilität dieser Zellen und somit der Abnahme des Gefäßwiderstandes resultiert (80).

Einerseits führt der somit erniedrigte periphere Widerstand zu einem erhöhten Herzminutenvolumen (54), welches eine erhöhte basale metabolische Aktivität und einen erhöhten Sauerstoffverbrauch fördert (36). Jedoch könnte eine Zunahme des Herzminutenvolumens auch durch ein vermehrtes intravasales Blutvolumen hervorgerufen durch die Schilddrüsenhormone - über eine Erhöhung der Vorlast ausgelöst werden (54).

Des Weiteren konnten in Tierversuchsmodellen bei hyperthyreotem Stoffwechselzustand hypertrophe linke Ventrikel gefunden werden (52). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine Zunahme der Proteinsynthese (79). Allerdings konnten in einer anderen Studie durch medikamentöse ß-Blockade die erhöhte Herzfrequenz und gleichzeitig auch die Hypertrophie des Herzens verhindert werden. Dies spräche eher dafür, dass die erhöhte Herzarbeit für die Zunahme der Herzmuskelmasse verantwortlich ist.

Auf molekularer Ebene gibt es unterschiedliche Wege, auf denen sich die Schilddrüsenhormone auf das kardiovaskuläre System auswirken können. Viele Veränderungen resultieren aus der Bindung von Trijodthyronin (T3) – der biologisch aktiveren Form der Schilddrüsenhormone – an nukleäre Rezeptoren, die die Expression von Schilddrüsenhormon-abhängigen Genen regulieren (20).

So werden auch kardiale Manifestationen über die Regulation von herzspezifischen Genen durch T3 vermittelt (35). In Tiermodellen führte die Gabe von Trijodthyronin zur Zunahme der myokardialen Kontraktilität durch die Stimulation der Synthese der schnellen α -Myosinkette (35). Der humane Ventrikel verfügt allerdings v.a. über β -Myosinketten. Dadurch kommt es beim Menschen unter Schilddrüsenhormoneinfluss zu keiner wesentlichen Veränderung im Verhältnis der Myosinketten. Weiterhin führt T3 zur Zunahme der Expression der Ca-ATPase des Sarcoplasmatischen Retikulums (51) wodurch sich die erhöhte Kontraktilität (1, 37) im humanen Myokard erklären ließe. (35). T3 hat zusätzlich auch noch Auswirkungen auf extranukleärer Ebene, die unabhängig von der Bindung an nukleäre T3-Rezeptoren oder Zunahmen der Proteinsynthese sind, so z.B. die Stimulation des Transports von Aminosäuren, Zucker oder Calcium (35).

Insgesamt wird die linksventrikuläre Funktion durch Veränderungen der Vorlast, der Nachlast und der Herzfrequenz beeinflusst (44). Darüber hinaus führt die hyperthyreote Stoffwechselsituation zu vermehrtem ATP-Verbrauch, mit der Produktion von mehr Energie in Form von Wärme als zu Gunsten der Kontraktilität. Dies wiederum würde in einer Minderung der Effizienz resultieren (96). Möglicherweise führen alle diese Umstände nach lange andauernder Hyperthyreose zur Myokardinsuffizienz (41).

Zudem lässt sich feststellen, dass die klinischen Symptome von hyperthyreoten Patienten einem hyperadrenergem Zustand ähnlich sind. Dies könnte z.B. durch eine erhöhte Sensibilität gegenüber Katecholaminen erklärt werden (65). Da die Serum Konzentrationen von Adrenalin oder Noradrenalin bei Hyperthyreose allerdings normal oder sogar erniedrigt sind, spricht dies eher für eine veränderte Sensibilität, als für eine übermäßige adrenerge Stimulation (89). Außerdem ließ sich unter Schilddrüsenhormoneinfluss auch eine erhöhte Expression der stimulierenden GTP-Untereinheit der Katecholamine darstellen (67).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass von den unzähligen Auswirkungen der Schilddrüsenhormone auf das kardiovaskuläre System und andere Organsysteme (siehe Abb.1, Seite 4) noch nicht alle bis ins Detail geklärt sind.

	Normalwerte	Hyperthyreose	Hypothyreose
Herzfrequenz [Schläge / min]	72-84	88-130	60-80
Systemischer Gefäßwider-stand	1500-1700	700-1200	2100-2700
[dyn * sec * cm ⁻⁵]			
Ejektionsfraktion [%]	50-60	> 60	< 60
Herzzeitvolumen [l/min]	4.0-6.0	> 7.0	< 4.5
Isovolumetrische	60-80	25-40	> 80
Relaxationszeit [msec]			
Blutvolumen	100	105.5	84.5
[% d. Normalwerts]			

Tab. 1: Veränderungen der cardiovaskulären Funktion bei Schilddrüsenfunktionsstörungen (60)



Abb. 1: Effekte von fT3 und fT4 auf verschiedene Organsysteme (52)

1.2 Nicht-invasive Messung der kardialen Effizienz

Die Effizienz eines Systems lässt sich als das Verhältnis von tatsächlich erbrachter Leistung zur insgesamt aufgewendeten Energie beschreiben.

Beim Herzmuskel lassen sich die mechanische und die kontraktile Effizienz sowie die Effektivität des Kraftaufwands unterscheiden (9).

Prinzipiell werden die zur Berechnung benötigten Parameter durch invasive Maßnahmen bestimmt. Diese sind z.B. ein peripherer arterieller Katheter zur Darstellung des mittleren arteriellen Drucks und ein Pulmonaliskatheter zur Messung des pulmonalen Kapillardrucks, anhand dessen der linksventrikuläre enddiastolische Druck geschätzt wird (9). Allerdings wäre dies für Studien an gesunden Patienten mit einem sehr hohen Aufwand und auch einem gewissen Risiko verbunden.

Zudem konnte in mehreren Studien durch die Kombination von nichtinvasiven Messungen der Schlagarbeit, z.B. mit Hilfe der Echokardiographie oder der Kernspintomographie, und nicht-invasiver Messung des oxidativen Metabolismus durch ¹¹C-Acetat-PET ein neuer konventioneller Ansatz zur Bestimmung der kardialen mechanischen Effizienz validiert werden (6, 7, 13, 108). Diese wird definiert als die Relation zwischen der aufgewendeten Energie, sprich dem myokardialem Sauerstoffverbrauch, und der linksventrikulären Schlagarbeit (6, 9). Es zeigte sich, dass sie einen sensitiven Parameter für Veränderungen z.B. der linksventrikulären Last oder der Kontraktilität darstellt (9).

In der hier dargestellten Studie wurden die linksventrikulären Parameter wie endsystolische bzw. - diastolische Volumina, Schlagarbeit, Ejektionsfraktion und Masse mit Hilfe einer so genannten Gradienten-Echo-Sequenz ("cine"-Kernspintomographie), die ca. 30-40 frames pro Sekunde in einer Schicht generieren kann (86) magnetresonanztomographisch bestimmt. Diese relativ neue Methode zeichnet sich durch eine hervorragende räumliche und zeitliche Auflösung aus (17) und stellt anatomische Strukturen sehr gut dar. So sind z.B. die Kontraste zwischen Blutpool und Myokard in den Kurzachsenschnitten sehr deutlich. Dies ist für die manuelle Nachzeichnung von subendocardialen und subepicardialen Grenzlinien zur Berechnung der verschiedenen Volumina von großer Bedeutung (88). Die Korrelation der Ergebnisse für die linksventrikulären Volumina im Vergleich zur Echokardiographie war in mehreren Studien sehr hoch – bei Buser et al. (24) z.B. r = 0,91 (86).

Die Magnetresonanztomographie ist zudem wesentlich weniger abhängig von der Erfahrenheit des Untersuchers und der individuellen Schallbarkeit des Patienten in der Echokardiographie (68). Sie macht es außerdem möglich, das Herz dreidimensional in seinen eigenen Achsen - unabhängig von den Körperachsen - darzustellen (68).

Auch zeigte sich in tierexperimentellen Studien, dass die mit der Kernspintomographie errechnete Myokardmasse sehr gut mit dem post mortem bestimmten Gewicht korreliert (70).

Bezüglich der inter- und intraobserver Variabilität hinsichtlich der Volumina und der Masse ergaben sich in den erwähnten Studien nur sehr geringe Schwankungen zwischen 2-5% (17, 71, 86, 88).

Die cine-MR-Tomographie bietet also in relativ kurzer Akquisitionszeit eine qualitativ hochwertige Darstellung des Herzens in Form von Kurzachsenschnitten mit einer optimalen Darstellung der kardialen Strukturen, die zu einer umfassenden und funktionalen Beurteilung des gesunden oder auch pathologisch veränderten linken Ventrikels dienen können (4, 24, 77). Sie bietet zudem eine dreidimensionale Darstellung und ist sehr gut reproduzierbar. Die Korrelationskoeffizienten in verschiedenen Studien waren sowohl für die globalen als auch die regionalen Parameter gut bis sehr gut (5, 47, 71). Damit stellt sie eine sehr gute nicht-invasive Alternative zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion da (88).

Der myokardiale Sauerstoffverbrauch wurde mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie und ¹¹C -markierten Acetat bestimmt. In vielen sowohl tierexperiementellen Studien als auch Untersuchungen an Patienten konnte belegt werden, dass diese Ergebnisse den Werten von invasiven Messungen entsprechen (2, 21, 22, 23, 25, 26, 46, 63, 90, 97). Außerdem konnte erwiesen werden, dass die Aussscheidungsraten von C-11-Acetat unabhängig von dem Vorhandensein bestimmter Substrate bzw. der Art und Weise von deren Verbrauch sind (2, 3, 12, 22, 26).

In Untersuchungen von Beanlands et al. wurde erstmalig 1993 die Berechnung des so genannten WMI = "work metabolic index" als Maß für die linksventrikuläre Effizienz aus den Parametern für die linksventrikuläre Funktion in Relation zum Sauerstoffverbrauch bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie vorgestellt und seither in mehreren Untersuchungen zur Bestimmung der myokardialen Effizienz herangezogen (7, 8, 14). Bengel et al. veröffentlichten im Jahr 2000 eine Untersuchung über die Auswirkungen von Schilddrüsenhormonen auf die kardiale Funktion, Geometrie und den oxidativen Metabolismus, berechnet aus den nicht-invasiv gewonnenen Parametern der kernspintomographischen Untersuchung zur linksventrikulären Funktion und der Positronenemissionstomographie zur Berechung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (13). Der "work-metabolic-index" hat sich als eine praktikable Möglichkeit zur nichtinvasiven Messung der myokardialen Effizienz erwiesen.

1.3 Kardiale Funktion in der Hypothyreose

Über eine reduzierte myokardiale Effizienz in der Hypothyreose sind bereits Vermutungen angestellt worden (56). In der unter 1.2. erwähnten Studie von Bengel et al. (13) wurden die Auswirkungen einer Schilddrüsenunterfunktion auf die Schlagarbeit und den myokardialen Sauerstoffverbrauch genauer untersucht. Hierzu wurde bei 10 Patienten (4 männlich, 6 weiblich, 50 ± 8 Jahre) mit schwerer Hypothyreose nach Thyreoidektomie aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms, eine Kernspintomographie zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion und eine Positronenemissionstomographie mit ¹¹C -Acetat zur Analyse des oxidativen Metabolismus durchgeführt. Diese Messung wurde nach Erreichen eines euthyreoten Stoffwechselzustandes unter Substitution mit 175 – 225 µg L-Thyroxin/d wiederholt.

Wie erwartet ergab sich in hypothyreotem Stoffwechselzustand eine erniedrigte Herzfrequenz, ein reduziertes Schlagvolumen, eine geringere Ejektionsfraktion und ein vermindertes Herzzeitvolumen. Für den systemischen Gefäßwiderstand und die linksventrikuläre Masse fanden sich erhöhte Werte. Eine bisher spekulative Abnahme des myokardialen Sauerstoffmetabolismus in der Hypothyreose – bedingt durch eine Abnahme der Kontraktilität und der Herzfrequenz – konnte mit Hilfe von ¹¹C -Acetat in der Positronenemissionstomographie nachgewiesen werden.

Insgesamt ergab sich ein signifikant reduzierter "work metabolic index" – als Maß für die myokardiale Effizienz – in der Hypothyreose. Hierbei war die Abnahme der linksventrikulären Funktion stärker ausgeprägt als die Verminderung des Sauerstoffverbrauchs. Ein wichtiger Faktor – neben z.B. der eingeschränkten diastolischen Funktion – ist hierbei wohl die Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes.

Für die Zunahme der linksventrikulären Masse scheint in diesem Studienmodell, aufgrund der kurzen Dauer der Hypothyreose, eine linksventrikuläre Hypertrophie, z.B. aufgrund des erhöhten Widerstandes, unwahrscheinlich. Eher könnte eine Zunahme der extranukleären Matrix, z.B. des Kollagens (61) oder der Glykosaminoglykane (94), eine Rolle spielen.

Zusammenfassend ließ sich eine signifikante Zunahme der myokardialen Effizienz im Vergleich von hypo- und euthyreotem Stoffwechselzustand feststellen.

1.4 Ziel dieser Studie

Wie bereits unter 1.1. und 1.3. beschrieben sind die Einflüsse der Schilddrüsenhormone auf das Herz-Kreislauf-System mannigfaltig und noch nicht alle endgültig geklärt.

Ziel dieser Studie war unter anderem auch, die Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenerkrankungen und anderen Organsystemen ein Stück weiter aufzuklären.

In Anlehnung an die Studie von Bengel et al (13) sollten die Veränderungen beim weiteren Anstieg der peripheren Schilddrüsenhormone vom euthyreoten in den hyperthyreoten Stoffwechselzustand überprüft werden. In einer Studie von Torizuka et al. (101) konnte diesbezüglich mit Hilfe von ¹¹C -Acetat in der Positronen-Emissions-Tomographie eine Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bewiesen werden. In wieweit sich die hämodynamischen Parameter und die linksventrikuläre Funktion verändern und ob sich die kardiale Effizienz weiter steigern lässt, abfällt oder sich nicht verändert war Gegenstand dieser Studie.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientencharakteristik

In die Studie wurden Patienten mit labortechnisch nachgewiesener Hyperthyreose aufgenommen. Ein weiteres Einschlusskriterium war das Fehlen von Hinweisen auf eine kardiale oder schwerwiegende nicht-kardiale Grunderkrankung.

Allgemeine Ausschlusskriterien waren Alter < 18 oder > 65 Jahre, Schwangerschaft, Frauen in gebärfähigem Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Kontraindikationen für die Kernspintomographie (z.B. Herzschrittmacher). Des Weiteren waren Patienten, die unter Therapie mit β -Blockern standen, ausgeschlossen.

Bei allen Patienten wurden als Routineuntersuchung zusätzlich zur Anamnese und körperlichen Untersuchung ein EKG sowie Laboruntersuchungen, z.B. Blutbild, Serumchemie und Gerinnung, durchgeführt.

Außerdem wurden die Schilddrüsenhormone freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4)und basales Thyroidea-stimulierendes Hormon (bTSH) und zur Differentialdiagnose eines M. Basedow - die Schilddrüsenantikörper TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper), tPO-AK (thyreoidale Peroxidase-Antikörper) und TAK (Thyreoglobulin-Anitkörper) bestimmt.

Weiterhin wurden zur Schilddrüsendiagnostik eine Szintigraphie und eine Sonographie durchgeführt.

Insgesamt wurden in die Studie 10 Patienten (8 Frauen und 2 Männer) im Alter von 55 ± 9 Jahren in die Studie aufgenommen. Bei keinem der Patienten hatten sich aufgrund der durchgeführten Untersuchungen Hinweise auf eine kardiale oder – abgesehen von der Schilddrüsendysfunktion - nicht-kardiale Grunderkrankung ergeben.

ergeben. Die Schilddrüsendiagnostik ergab bei 8 Patienten eine Schilddrüsenautonomie und bei 2 Patienten einen M. Basedow als Ursache für die Hyperthyreose.

Alle Patienten wurden in einer longitudinalen Studie jeweils zweimal untersucht.

Einmal zum Zeitpunkt der Hyperthyreose und ein weiteres Mal nach erfolgter Radiojodtherapie – im euthyreoten Zustand – im Schnitt 98 ± 50 Tage später.

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden die Schilddrüsenparameter überprüft und es wurde eine funktionelle, nicht-invasive Bildgebung mit ¹¹C-Acetat-PET und EKG-getriggerter Kernspintomographie zur Messung der kardialen Effizienz durchgeführt.

Eine Toxizität von ¹¹C-Acetat ist nicht bekannt. Die Strahlenexposition für eine Untersuchung mit 370 MBq ¹¹C -Acetat liegt bei ungefähr 1,7 mSv. Dies entspricht ca. dem 0,8-fachen der jährlichen natürlichen Strahlenexposition (2,4 mSv).

Langzeiteffekte der Kernspintomographie sind nicht beschrieben. Sofern alle Kontraindikationen beachtet werden, ist die Untersuchung für die Patienten ungefährlich. Alle Patienten gaben vor Beginn der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Der Ablauf der Studie und die Einverständniserklärung waren zuvor von der Ethik-Kommission der Technischen Universität München des Klinikums rechts der Isar gebilligt

worden.

2.2 Messung der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormonwerte wurden mittels Radioimmunoassay bestimmt.

Nach Herstellung eines spezifischen Antikörpers gegen eine Testsubstanz X als Antigen und Markierung der Testsubstanz mit radioaktiven Stoffen z.B.¹²⁵I (X*) werden Antikörper und Antigen miteinander inkubiert. Hierbei konkurrieren X und X* um die Bindungsstellen des Antikörpers. Nach Einstellung eines Gleichgewichts werden die freien (F) und die antikörpergebundenen (B) Fraktionen getrennt und gemessen.

Je geringer der Anteil der Testsubstanz X desto höher der Quotient B/F und umgekehrt. Anschließend lassen sich anhand einer Eichkurve die unbekannten Spiegel der Testsubstanz X ermitteln.

Voraussetzung für die separate Messung der Radioaktivität von B und F ist ihre quantitative Trennbarkeit. Hierzu wurde die so genannte Doppelantikörpermethode verwendet. Hierbei wird der lösliche Antigen-Antikörper-Komplex durch einen zweiten spezifischen, radioaktiv markierten Antikörper gebunden, ausgefällt und zentrifugiert. Über die Radioaktivität kann die Konzentration der gebundenen Testsubstanz gemessen werden (Immunoradiometrisches Assay: IRMA)

Mit dieser Methode wurden freies Thyroxin (fT4), freies Trijodthyronin (fT3) und basales Thyroidea-stimulierendes Hormon (bTSH) bestimmt. Die Bestimmung der freien Hormonkonzentrationen ist weitgehend unabhängig von physiologischen und pathologischen Einflüssen. Die Nachweisgrenze von bTSH liegt mit den neuesten Assays bei 0,01 mU/l (50, S.263-264).

2.3 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein modernes nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren, das die nicht-invasive in vivo Messung physiologischer Größen oder Stoffwechselparameter ermöglicht. Hierzu werden bestimmte Substanzen, die so genannten "Tracer", radioaktiv markiert und dem Patienten injiziert. Sie reichern sich je nach Aktivität des zu messenden Stoffwechsels in verschiedenen Organen, z.B. Herz, Gehirn, aber auch Neoplasien, an. Anschließend kann mit Hilfe von Detektoren die Aktivität des "Tracers" im Zielorgan gemessen und regionale Veränderungen in den Organen relativ genau lokalisiert und quantifiziert werden (93). Als Ausgangsstoffe eignen sich besonders Substanzen wie Sauerstoff, Stickstoff und Kohlenstoff, die häufig in organischen Verbindungen vorkommen und durch radioaktive Markierung in ihrem biochemischen Verhalten nicht beeinträchtigt werden. Die Positronen-Emissions-Tomographie findet im klinischen Alltag heutzutage Anwendung u.a. bei der Tumorsuche und bei neurologischen Fragestellungen z.B. zur Diagnostik eines M. Alzheimer oder zur Fokussuche bei Epilepsie.

Die Durchführung besteht im Wesentlichen aus drei Schritten:

- 1. Die Applikation von positronen-emittierenden Substanzen.
- 2. Die Gewinnung von Daten in einem Tomographen durch Messung der Aktivität.
- 3. Die Bildrekonstruktion und quantitative Analyse der Daten mit Hilfe von kinetischen Modellen (83, 106).

2.3.1 Physikalische Grundlagen

Positronen entstehen beim radioaktiven ß-Zerfall von instabilen, neutronenarmen Atomkernen, die dadurch in einen stabileren Energiezustand übergehen. Ein Proton des Atomkerns wandelt sich dabei in ein Neutron um, wobei ein Positron und ein Neutrino emittiert werden. Die hierbei frei werdende Energie verteilt sich zu unterschiedlichen Anteilen auf das Positron und das Neutrino (am häufigsten zu 30% auf das Positron).

Das Neutrino, das weder elektrische Ladung noch Masse besitzt, tritt in keinerlei Wechselwirkung mit der umgebenden Materie.

Das positiv geladene Positron, als so genanntes Antiteilchen der negativ geladenen Elektronen, wird durch diese zu häufigen Richtungsänderungen gezwungen, und dadurch sehr schnell abgebremst. So vereinigt sich das Positron fast unmittelbar nach seiner Entstehung mit einem Elektron (nach ca. 10^{-10} sec.), wodurch gemäß der Einsteinschen Beziehung E = m * c² die Masse beider Teilchen in Vernichtungsstrahlung umgewandelt wird.

Dies bedeutet, dass zwei Photonen mit jeweils einer Energie von 511keV aufgrund von Impuls- und Energieerhaltung unter einem Winkel von 180° zueinander ausgestrahlt werden (siehe Abb. 2, Seite 12).



Abb. 2: Paarvernichtung bei Positronenstrahlern (50, S. 14)

Der Tomograph (siehe. Abb. 3, Seite 13) misst Ereignisse dann, wenn an zwei gegenüberliegenden Detektoren exakt zur gleichen Zeit ein Photon registriert wird (zeitliche Koinzidenz).

Der Entstehungsort der Photonen kann bestimmt werden, wenn die Strahlung genau an zwei gegenüberliegenden Detektoren registriert wird (elektrische Kollimation).

Um eine möglichst hohe Empfindlichkeit zu erreichen, werden sehr viele kleine Detektoren ringförmig um den Patienten angeordnet. Die Genauigkeit der Messung kann durch verschiedene Umstände beeinflusst werden, z.B. hängt die Abbremsung des Positrons stark von seiner Energie und der Dichte der umliegenden Materie ab, so dass die Entfernung vom Entstehungsort variieren kann. Ebenso gibt es Winkelschwankungen von $180^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$. Zusätzlich gibt es neben der echten Koinzidenz auch die so genannte gestreute (durch Ablenkung bzw. Streuung eines oder beider entstandenen Photonen) und die zufällige Koinzidenz (gleichzeitiges Auftreffen zweier Photonen unterschiedlichen Ursprungs an zwei gegenüberliegenden Detektoren). Auch ein unabhängiges γ -Quant mit einer Energie von 511 keV, das gleichzeitig auf die Detektoren treffen kann, ist zu berücksichtigen. Der Zerfall von nicht völlig abgebremsten Positronen sowie die Zerstrahlung in drei Photonen können vernachlässigt werden.

Aus den vielen verschiedenen Ereignissen, die von den Detektoren registriert werden, werden anschließend über verschiedene Rekonstruktionsschritte unter Verwendung der gefilterten Rückprojektion transversale Schichten errechnet. Nach Abzug der so genannten Transmissionsmessung zur Abschwächungskorrektur, kann mittels kinetischer Modelle die quantitative Verteilung des Tracers im Zielgewebe errechnet werden (83, 106).



Abb. 3: Schematischer Aufbau eines PET-Scanners (50, S. 259)

2.3.2 Produktion der Isotope

Positronenstrahler werden mit Hilfe eines Zyklotrons hergestellt.

Es ist möglich, Radionuklide wie Kohlenstoff-11 (¹¹C), Stickstoff-13 (¹³N) und Sauerstoff-15 (¹⁵O) mit kleinen, relativ niedrigenergetischen Teilchenbeschleunigern, den sog. "Baby-Zyklotrons", zu erzeugen. Diese können in unmittelbarer Nähe des PET-Scanners installiert werden. Dadurch wird die Untersuchung mit diesen Nukliden erst ermöglicht, da ein längerer Transport aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit ausgeschlossen ist. Durch Beschuss eines stabilen Targetkerns mit hochenergetischen Protonen wird in einer Kernreaktion der instabile Kern erzeugt. So gewinnt man z.B. ¹¹C durch Protonenbeschuss aus ¹⁴N. Dabei dringt ein Proton in den Stickstoffkern ein, wobei ein α -Teilchen aus zwei Protonen und zwei Neutronen ausgestoßen wird. Hierzu ist eine Energie von mind. 10 MeV notwendig.

Zyklotron wird zwischen zwei zueinander geöffneten, halbkreisförmigen Im Metallkammern ein hochfrequentes elektrisches Feld erzeugt. Die beiden, wegen ihrer Form "Dee" genannten Kammern, befinden sich in einem starken elektromagnetischen Feld in einem Hochvakuumraum. Aus einer Ionenquelle, die sich zwischen beiden "Dees" befindet, können geladene Teilchen, wie Protonen, Deuteronen oder negative Wasserstoffionen waagrecht in die Kammer geleitet werden. Diese bewegen sich anschließend durch die Einwirkung des Magnetfelds auf einer kreisförmigen Bahn. Zu jedem Zeitpunkt, an dem ein Teilchen erneut den Zwischenraum der Kammern passiert, ändert das elektromagnetische Feld seine Polung. So werden die Teilchen beschleunigt und auf eine größere, höherenergetische Umlaufbahn gebracht. Die Ionen durchlaufen hierdurch eine spiralförmige Bahn, die an Radius zunimmt. Am Rand der Vakuumkammer werden sie dann, bei Erreichen der notwendigen Energie, mit Hilfe eines Plattenkondensators aus dem Magnetfeld herausbewegt und auf das so genannte Target gelenkt.

Durch den Beschuss mit den hochenergetischen, beschleunigten Teilchen werden die im Target befindlichen zu markierenden Atomkerne zu positronen-emittierenden Nukliden umgewandelt (83, 106).

2.3.3 ¹¹C-Acetat zur Bestimmung des oxidativen Metabolismus im Herzen

¹¹C-Acetat wurde in mehreren Studien, sowohl im Tiermodell, als auch in Patientenstudien als idealer Tracer für die Bestimmung der Perfusion (27, 90) als auch des oxidativen Metabolismus des Herzens – einerseits unter physiologischen, andererseits aber auch unter pathologischen Bedingungen, wie z.B. einem Myokardinfarkt (50) – validiert (2, 3, 22, 23, 26, 28, 46, 72, 99, 103, 104).

Das ¹¹C-Acetat wurde nach der von Pike et al. (87) beschriebenen Methode synthetisiert. Als Ausgangsstoff dient im Zyklotron produziertes ¹¹C-markiertes Kohlenstoffdioxid in Stickstoff gelöst. Zusammen mit einer Lösung aus Methylmagnesiumbromid (0,2 mmol) und Diethylether (2,0 ml) wird bei einer Temperatur von 15-20°C die Reaktion gestartet. Sie dauert ca. 20 min. Die spezifische Aktivität des ¹¹C -Acetats direkt nach der Produktion liegt bei 18,5 GBq/µmol.

Das gewonnene ¹¹C -Acetat liegt anschließend in einer injizierbaren Form vor, die auf Sterilität, Pyrogenfreiheit und radiochemische Reinheit untersucht wurde.

2.3.4 Verwendeter Scanner an der TU München

Die PET-Untersuchungen wurden an einem ECAT EXACT oder ECAT EXACT HR+ Ganzkörper-Scanner von Siemens (CTI, Knoxville, TN, USA) durchgeführt. Beide Scanner zeichnen sich durch eine sehr gute räumliche Auflösung aus, die in dem neueren Modell ECAT EXACT HR+ noch verbessert wurde. Dies wurde durch die Verwendung von sehr kleinen Detektorkristallen erreicht, so dass sich in jedem der 24 Detektorringe 784 Kristalle befinden (zum Vergleich ECAT EXACT: 384 Kristalle pro Ring, siehe Tab. 2, Seite 15)

Ansonsten sind das mechanische Design, die Elektronik und die Datenregenerierung der beiden Scanner fast identisch. Die Bildauflösung beim ECAT-EXACT Scanner betrug 6,2 mm, beim ECAT-EXACT HR+ 5,5 mm (105).

	ECAT-EXACT	ECAT-EXACT HR+
Aufbau der	8 x 8	8 x 7
Blockdetektoren	54 x 54 x 20 mm ³	50 x 23 x 30 mm ³
Größe der Kristalle (mm ²)	6,35 x 6,35	5,9 x 2,9
Anzahl der Detektorringe	24	24
Kristalle pro Ring	384	784
Gesamtanzahl der Kristalle	9216	18816
Axiales Gesichtsfeld (cm)	16,2	15,0
Schichtabstand (mm)	3,375	3,125

Tab. 2: Technische Daten der PET-Scanner Ecat-Exact und Ecat-Exact HR+

2.3.5 Ablauf der Untersuchung

Der Patient wurde im Scanner gelagert und an ein EKG-Gerät und einen semiautomatischen Blutdruckmesser angeschlossen. Zuvor war bereits ein peripherer Zugang in einer Unterarmvene gelegt worden, über den die Tracer appliziert werden konnten.

Anschließend wurden zur Durchführung eines so genannten "Scout Scans" zur Lokalisierung des Herzens im Scanner ca. 74 MBq ¹³N-Ammoniak injiziert.

Hiermit lässt sich das Herz gut darstellen und der Patient kann so im Scanner positioniert werden, dass das Herz optimal von den Detektoren erfasst wird. Die Lage des Patienten wurde mit Hilfe eines niederenergetischen Laserkreuzes und Markierungen auf der Brust kontrolliert und konnte so bei eventuellen Bewegungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Nach der genauen Lagerung des Patienten wurde noch eine ca. 15-minütige Transmissionsmessung zur Abschwächungskorrektur durchgeführt.

Die Abschwächung der Gammaquanten, die beim Positronenzerfall entstehen, ist stark abhängig von der Dicke und Dichte der umgebenden Gewebe. Da das Herz von sehr vielen verschiedenen Geweben umgeben ist, und die Ausprägung und Verteilung individuell sehr unterschiedlich ist, muss die Messung für jeden Patienten extra angefertigt werden.

Hierbei wird die Photonenabschwächung von einer im Tomographen befindlichen, ausfahrbaren Germanium-68-Stab-Quelle, die um den Patienten herum bewegt werden kann, gemessen. So kann die individuelle Abschwächung bestimmt werden, und die Abschwächungskorrektur berechnet werden.

Anschließend wurde die Messung der Perfusion und des oxidativen Metabolismus in Ruhe gestartet. Ca. 370 MBq ¹¹C -Acetat wurden in einem langsamen Bolus über ca. 30 sec. injiziert und mit den dynamischen Aufnahmesequenzen begonnen. Die verschiedenen Momentaufnahmen des Herzens (sog. "frames") wurden dem Verlauf der Aktivität des Tracers angepasst. Diese erreicht kurz nach der Injektion ein Maximum, fällt dann ein wenig ab, bevor sie in eine langsam abfallende Plateauphase übergeht. So variiert auch die Aufnahmedauer der insgesamt 21 verschiedenen frames: 10x10, 1x60, 5x100, 3x180 und 2x300 sec., insgesamt dauerte die Messung ca. 30 Minuten.

Während der Dauer der Untersuchung wurden vor der Injektion des Tracers, nach 10 min., nach 20 min. und nach Ablauf der Aufnahmen jeweils der Blutdruck und der Puls gemessen. Das EKG wurde während der gesamten Dauer der Messung aufgezeichnet und überwacht.

2.4 Magnetresonanztomographie

F.Bloch et al. und G.M. Purcell et al. schufen 1946 unabhängig voneinander durch die Entdeckung der Kern-Spin-Resonanz die Grundlagen für die Methode der Kernspintomographie. Sie erhielten dafür 1952 den Nobelpreis für Physik.

2.4.1 Grundlagen

Alle Atomkerne mit ungerader Gesamtzahl an Protonen oder Neutronen besitzen die Eigenschaft, sich ähnlich einem Kreisel um die eigene Achse zu drehen: den so genannten Kernspin.

Durch diese Eigendrehung und die elektrische Ladung der Kerne entsteht ein Magnetfeld. Jeder einzelne Kern kann also auch als kleiner Magnet betrachtet werden. Zunächst sind die Spins im magnetfeldfreien Raum wahllos angeordnet. Beim Anlegen eines äußeren Magnetfelds richten sie sich jedoch parallel oder antiparallel zu diesem aus, d.h. sie rotieren um eine Achse, die entlang des angelegten Magnetfelds verläuft.

Dies wird als Präzessionsbewegung bezeichnet. Deren Frequenz heißt Lamor-Frequenz $\omega_{L_{z}}$ die proportional zur Stärke des angelegten externen Magnetfelds B₀ (gemessen in Tesla) ist ($\omega = \gamma * B_0$, mit $\gamma =$ gyromagnetisches Verhältnis; für Protonen 42,5 MHz/T).

Durch Anlegen eines zweiten Hochfrequenzmagnetfeldes, senkrecht zum äußeren Magnetfeld, können die Protonen vom parallelen in den energetisch höheren antiparallelen Zustand überführt werden. Nach Abschalten des zweiten Feldes kehren die Atomkerne, unter Abgabe der zuvor aufgenommenen Energie an benachbarte Kerne, in ihren Ausgangszustand zurück. Diese kann registriert und analysiert werden.

Unter der Relaxationszeit versteht man die zeitliche Änderung der Resonanzsignaldauer. Die Intensität des Signals ist proportional zur Zahl der angeregten Protonen und somit zur Protonendichte. Außerdem spielt die Wechselwirkung der Spins untereinander eine Rolle, was sich in der so genannten transversalen oder Spin-Spin-Relaxationszeit (T2) ausdrückt. Die longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit (T1) beschreibt die magnetische Wechselwirkung der Protonen mit ihrer Umgebung (ca. 0,05 bis 2 sec.).

Der Patient wird so gelagert, dass seine Längsrichtung mit der z-Richtung des statischen Magnetfelds übereinstimmt. Nach Erzeugung des Grundmagnetfelds wird durch eine Hochfrequenzspule eine hochfrequente Welle als Anregungsimpuls gesendet. Anschließend kann über die gleiche Spule das Relaxationssignal empfangen werden. Um eine optimale Entfernung zwischen Sender (Patient) und Empfänger (Spule) zu erreichen, existieren für bestimmte Organuntersuchungen anatomisch vorgeformte Oberflächenspulen.

Zur räumlichen Zuordnung werden zusätzlich in alle drei Raumrichtungen x, y und z zeitlich veränderbare, schwächere Magnetfelder durch die so genannten Gradientenspulen erzeugt. Die Orientierung der Schichten - transversal, sagittal, koronar oder quer - kann so frei gewählt werden, ohne die Position des Patienten zu verändern.

Die Signalabschwächung wird in entscheidendem Maße von der Inhomogenität des statischen Magnetfelds beeinflusst (ausgedrückt mit der Zeitkonstanten T2*). Dadurch ist die Präzessionsfrequenz für die einzelnen Spins leicht unterschiedlich, so dass die Phasenbeziehung der Spins untereinander sich mit der Zeit verändert und die anfänglich gemeinsame Präzession verloren geht.

Für die Untersuchung von erkrankten Geweben ist allerdings die T2-Zeit als Maß für den Zustand des Gewebes von Interesse.

Hierzu wird eine getrennte Darstellung beider Relaxationszeiten T₂ und T₂* mittels der Spin-Echo-Sequenz durchgeführt. Dabei folgt dem initialen 90°-Impuls nach einer gewissen Zeit T_E/2 ein 180°-Impuls, wodurch die Vorzeichen der Phasendifferenz umgekehrt werden. Die Wiederherstellung der phasensynchronen Bewegung führt zu einem ansteigenden und dann wieder abfallenden Signal, dem so genannten Spin-Echo. Alle Kerne zeigen nach genau der doppelten Zeit T_E wieder in die gleiche Ausgangsrichtung. Dieser Zeitpunkt stellt zugleich auch das Maximum des Signals dar.

Folgt auf den Ersten noch ein weiterer 180°-Impuls nach einer Zeit $t = n * T_E$ während der Relaxationszeit T₂, so wiederholt sich der Vorgang der Dephasierung und Refokussierung und es entsteht ein erneutes Spin-Echo (Multi-Echo-Technik).

In Anlehnung an diese Technik wurden in dieser Studie zur Anfertigung der Kurzachsenschnitte des Herzens Gradienten-Echo-Sequenzen verwendet, die die Akquisition der Aufnahmen in kürzerer Zeit erlauben. Hierbei wir das Echo unter Zu- und Abschaltung von Gradientenfeldern erzeugt (69, 91).

Für die Bildgebung wird das zu untersuchende Gewebe in viele kleine Volumina (Voxel) unterteilt, die zweidimensional als eine Summe von Bildpunkten (Pixel) dargestellt werden.

2.4.2 EKG-getriggerte Kernspintomographie des Herzens

Bei der Erstellung von kernspintomographischen Aufnahmen des Herzens ergeben sich spezielle Probleme mit Artefakten und schlechterer Bildqualität aufgrund der schnellen Bewegungen des Herzens. Wenn man die Aufnahmesequenzen durch ein EKG synchronisieren lässt (EKG-Triggerung), lassen sich solche Probleme verringern.

Hierzu wird der Patient an ein EKG angeschlossen von dem in jedem QRS-Komplex ein Triggerimpuls "R" empfangen werden kann. Nach diesem Signal kann mit variabler Verzögerung die erste Aufnahme gestartet werden. Dieser Vorgang wird beim nächsten Herzschlag wiederholt, solange bis eine komplette Schichtaufnahme fertig gestellt ist. Alle Einzelaufnahmen werden in der gleichen Phase des Herzzyklus aufgenommen, die durch die Verzögerungszeit festgelegt ist. Durch die Festlegung dieser Zeit können Aufnahmen in jeder Phase gemacht werden (34).

Im Rahmen dieser Studie wurde ein Herzzyklus in 12 Phasen unterteilt, wobei die Endsystole durchschnittlich in Phase 6-7 lag (siehe Abb. 4, Seite 19).



Abb. 4: Kurzachsenschnitte des Herzens, hier Schicht 9, Phase 1-12, Endsystole in Phase 6

2.4.3 Verwendeter Scanner an der TU München

Die kernspintomographischen Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Philips Gyroscan ACS NT Scanner (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) mit der "synergy cardiac"-Herzspule durchgeführt.

2.4.4 Ablauf der Untersuchung

Die kernspintomographische Untersuchung der Patienten fand am selben Tag nach der PET-Untersuchung statt. Die Patienten wurden im Scanner gelagert und an einen EKG-Monitor angeschlossen, der im Kernspintomographen integriert ist. Zusätzlich wurde noch ein Brustgurt zur Kontrolle der Atemtätigkeit angelegt. So kann vom Arbeitsplatz des Untersuchers die Herzfrequenz und die Atmung des Patienten kontrolliert werden, was v.a. bei den Atemanhaltemanövern für die Herzsequenzen wichtig ist.

Es wurden dann mit Hilfe von Gradienten-Echo-Sequenzen Kurzachsenschnitte des Herzens hergestellt. Durch die R-Triggerung wurde der Herzzyklus in 12 Phasen unterteilt, die Schichtdicke lag bei 8 mm. Je nach Herzgröße variierte die Anzahl der Schichten von der Herzbasis zu Spitze zwischen 10 und 12. Weitere Parameter sind in Tabelle 3 (Seite 20) dargestellt.

Jeweils vor und nach der Untersuchung wurden Herzfrequenz und Blutdruck des Patienten kontrolliert.

Parameter für "FFE-EPI-Sequenz" zur Bestimmung der LV-Funktion		
Schichten 10-12		
Schichtdicke	8 mm	
Phasen	12	
Gap	0	
TR-Zeit	667 ms	
TE-Zeit 11 ms		
Flipwinkel	30°	
Scanmatrix	2 x 128	

Tab. 3: Parameter der MR-Sequenz

2.5 Datenanalyse

2.5.1 PET

Die Daten wurden mit Hilfe der Transmissionsmessung, die vor der Tracerinjektion durchgeführt wurde, hinsichtlich der Gewebeabschwächung korrigiert. Dadurch ist es möglich, auch bei Patienten mit unterschiedlicher Konstitution vergleichbare Bilder zu gewinnen. Hierzu wird zur gemessenen regionalen Aktivität der durch die Transmissionsmessung errechnete Abschwächungskoeffizient automatisch abgezogen. Anschließend wurden die Bilder durch gefilterte Rückprojektion mit Hilfe eines Hanning Filters (0,3 cycle/pixel Cutoff-Frequenz) rekonstruiert.

2.5.1.1 Kardiale Perfusion (qualitative Analyse)

Für die qualitative Analyse wurden die Daten mit Hilfe einer Software bearbeitet, die durch einen Algorithmus in mehreren Schritten so genannte "polar maps" errechnet, anhand derer die Größe und Schwere von Perfusionsdefekten festgestellt werden kann. Diese zweidimensionale Darstellung der Aktivität stellt die Grundlage für weitere Berechnungen dar.

Sowohl die Reproduzierbarkeit als auch die Intra- und Inter-Observer Variabilität wurden untersucht und sind, verglichen mit manuellen Ansätzen, sehr viel zuverlässiger.

Der verwendete Algorithmus besteht aus vier verschiedenen Schritten:

- Zuerst wird die Herzachse in horizontaler und vertikaler Ebene in einem Schnitt, der sich ungefähr in Herzmitte befindet, manuell vom Untersucher bestimmt. Anschließend wird die innere Grenze zwischen rechtem und linkem Ventrikel mit Hilfe eines Winkels von Hand festgelegt.
- 2.) Durch ein volumetrisches Abtastverfahren wird mit Hilfe von so genannten Suchstrahlen in hemispherischer und zylindrischer Orientierung die höchste Aktivität im gesamten Volumen des linken Ventrikels gemessen. Hieraus kann die Oberfläche des Herzens berechnet werden (siehe Abb. 5, Seite 22).
- 3.) Im dritten Schritt wird die Grenze zur Klappenebene automatisch definiert, um nur das eigentlich Volumen des linken Ventrikels bzw. des Myokards des linken Ventrikels, zu erfassen.

4.) Anschließend werden innerhalb dieses neu entstandenen geschlossenen Körpers alle Voxels bestimmt, die dem linksventrikulären Myokard entsprechen und in einer "polar map" dargestellt. Diese kann man sich als die zweidimensionale Darstellung eines aufgeklappten linken Ventrikels vorstellen: der mittlere Anteil entspricht der Herzspitze, die äußeren Anteile den inferioren, septalen, lateralen und anterioren Gebieten des Myokards (siehe Abb.7, Seite 24).



Abb. 5: das volumetrische Abtastverfahren ("volumetric sampling"), das mit Hilfe von Suchstrahlen aus den 460 myokardialen Segmenten die Polar maps berechnet

Alle vier Vorgänge werden mehrfach hintereinander wiederholt (meist sind vier Berechnungen ausreichend), um Unterschiede zwischen den einzelnen Berechnungen auszugleichen.

In zuvor veröffentlichten Studien wurde gezeigt, dass die frühe Aufnahme von ¹¹C-Acetat ins Gewebe proportional zum myokardialen Blutfluss ist (43). Deshalb wurden zur Darstellung der Perfusion "polar maps" der statischen Myokardaktivität ca. 60-180 sec. nach der Tracerapplikation angefertigt. Diese wurden auf ihr Maximum normalisiert und Anteile mit unter 50% Maximalaktivität wurden als Perfusionsdefekte definiert (78).

2.5.1.2 k(mono)

In verschiedenen zuvor veröffentlichten Studien konnte gezeigt werden, dass die frühe Phase der Tracerausscheidung (des Tracer-Washouts) von ¹¹C-Acetat aus dem Myokard die direkte Oxidation des Tracers widerspiegelt (21, 22, 26). Alle wichtigen sauerstoffabhängigen Substrate des Herzens werden sofort über Acetyl-CoA in den Zitratzyklus eingeschleust. Exogen zugeführtes Acetat wird intramitochondrial zu Acetyl-CoA umgewandelt und nimmt so – über den Zitratzyklus – an der Verstoffwechselung teil. Da der Zyklus – wie bereits erwähnt – vom Sauerstoffverbrauch abhängig ist, kann der oxidative Metabolismus so mit Hilfe von radioaktiv markiertem Acetat in vivo gemessen werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass diese Korrelation von unterschiedlichen physiologischen Arbeitsvoraussetzungen des Herzens, wie z.B. die Konzentration von Substraten (u.a. Glucose und Laktat), nicht beeinflusst wird (25). Somit kann man mit Hilfe einer so genannten Clearance-Konstante k(mono) aus der Ausscheidungskurve des ¹¹C-Acetat den Sauerstoffverbrauch berechnen (3).

Hierzu wird die zuvor bestimmte "polar map" (siehe Kap. 2.5.1.1) auf den kompletten dynamischen Datensatz der PET-Untersuchung umgerechnet, so dass man Zeit-Aktivitätskurven erhält, die den gesamten Aktivitätsverlauf des Tracer-Washouts darstellen. Da, wie vorher dargestellt, der erste Anteil der Aktivitätskurve nach ca. 5-10 min. den oxidativen Metabolismus darstellt, wird dieser Anteil monoexponential berechnet, um die Konstante k(mono) zu erhalten (siehe Abb.6, Seite 24). Das Ergebnis lässt sich dann mit Hilfe einer neuen, so genannten "dynamischen polar map", darstellen (siehe Abb. 7, Seite 24).

Aus ihr lässt sich der Wert von k(mono) für den gesamten linken Ventrikel berechnen, also der globale oxidativen Metabolismus des linksventrikulären Myokards. Zusätzlich lassen sich auch getrennte Berechnungen für die anterioren, lateralen, septalen, inferioren und apicalen Anteile durchführen, um Unterschiede des Sauerstoffverbrauchs zwischen den einzelnen Anteilen des Myokards beurteilen zu können. Ein Modell für die segmentale Berechnung von regionalen Parametern des linken Ventrikels ist in Diagramm 1 (Seite 24) dargestellt.



Diagr. 1: Einteilung des linken Ventrikels in fünf Segmente



Abb. 6: monoexponentielle Berechnung der frühen Washout-Phase von ¹¹C-Acetat aus dem linksventrikulären Myokard



Abb. 7: Darstellung von k(mono) als Polar map

2.5.2 MRT

Die kernspintomographischen Bilder wurden mit der handelsüblichen Software "MASS" (MR analytical software system, University of Leiden, The Netherlands) bearbeitet, die schon in mehreren zuvor veröffentlichten Studien validiert worden ist (5, 47, 71). Hinsichtlich der globalen Korrelationskoeffizienten ergaben sich sehr gute und für die regionalen Parameter ausreichend gute Werte. Die Reproduzierbarkeit von MRT Daten mit dieser Methode hat sich als sehr zuverlässig erwiesen (13).

Es wurden in jeder Schicht des Herzens von der Spitze bis direkt unterhalb der Herzbasis und in jeder Phase des Herzzyklus manuell die Konturen des Endo- und Epicards eingezeichnet (siehe Abb.8, Seite 25).



Abb. 8: Einzeichnen der endo- und epicardialen Grenzen des linksventrikulären Myokards, hier in der Endsystole und Enddiastole

2.5.2.1 Volumina (ESV, EDV, SV, EF)

Das enddiastolische Volumen (EDV) des Herzens wurde durch die Summation der endocardialen Volumina sämtlicher Schnitte in Phase 1 errechnet (Phase 1 entspricht hierbei der Enddiastole mit dem größten endocardialen Volumen), das endsystolische Volumen (ESV) entsprechend durch die gleiche Berechnung aller Schnitte in der Phase mit dem geringsten endocardialen Volumen (entsprechend der Endsystole, meist Phase 6-7). Die Berechnung des Schlagvolumens (SV) angegeben in [ml] ergibt sich aus der Subtraktion des enddiastolischen (EDV) und des endsystolischen (ESV) Volumens. Die Ejektionsfraktion entspricht dem Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Volumen, also der Blutmenge, die der linke Ventrikel in der Systole auswirft. Sie wird in Prozent ausgedrückt.

2.5.2.2 Masse

Die linksventrikuläre Masse in [g] ergibt sich durch die Differenz zwischen epicardialem und endocardialem Volumen in der Enddiastole. Dieser Wert wird mit dem bekannten Dichtewert des Myokards von 1,05 g/ml multipliziert.

2.5.2.3 regionale Wanddicke und Wandverdickung

Für die Berechnung der regionalen Wanddicke und Wandverdickung werden drei Schnitte aus dem mittleren Ventrikelbereich ausgesucht. Dann werden über einen modifizierten "centerline" Algorithmus entlang des gesamten Umfangs dieser transaxialen Schnitte so genannte "chords" (Stränge) im Myokard als Berechnungseinheiten definiert.

Die Wanddicke lässt sich dann als durchschnittliche Länge dieser Einheiten in der Enddiastole für die vier Myokardsegmente - septal, anterior, lateral und inferior (siehe Diagr. 1, Seite 24) - berechnen.

Die Wandverdickung wird definiert als die prozentuale Zunahme der Wanddicke, bzw. die Verkürzung der "chords", von der Enddiastole zur Endsystole.

2.5.3 Berechnung der hämodynamischen Parameter

Aus den vorher beschriebenen Werten wurden das Herzzeitvolumen (cardiac output = CO), der systemische Gefäßwiderstand (systemic vascular resistance = SVR), der so genannte "Schlagvolumen-Index" (stroke volume index = SVI) und der "Schlag-Arbeits-Index" (stroke work index = SWI) berechnet.

Das Herzzeitvolumen (CO) [l/min] ergibt sich aus Multiplikation des Schlagvolumens (SV) [ml] mit der Herzfrequenz (HF) [min⁻¹]. Bei der Ermittlung der Herzfrequenz und auch des Blutdrucks wurde jeweils aus den Einzelwerten der Messungen, die bei der PETund der Kernspin-Untersuchung durch geführt worden waren, ein Mittelwert gebildet, der für alle weiteren Berechnungen verwendet wurde. Hieraus lässt sich anschließend das rate pressure product (RPP) [mmHg/min] durch die Multiplikation der Herzfrequenz und des mittleren Blutdrucks errechnen, das einen indirekten Wert für die Abschätzung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bietet (29).

Der systemische Gefäßwiderstand (SVR) [dynes*s/cm⁵] (95) wurde aus dem mittleren arteriellen Blutdruck (MBP) geteilt durch das Schlagvolumen (SV) ermittelt. SVI [ml/g] ergibt sich aus dem Schlagvolumen (SV) geteilt durch die linksventrikuläre Masse. SWI [mmHg*ml/g] zur Abschätzung der linksventrikulären Schlagarbeit wird dann aus dem Produkt von SVI und dem systolischen Blutdruck (peak systolic pressure = PSP) [mmHg] berechnet.

2.5.4 Berechnung des "work metabolic index" (WMI)

Die mechanische Effizienz des linken Ventrikels kann als die Relation zwischen der Schlagarbeit und dem Sauerstoffverbrauch definiert werden. Um diesen Wert nicht-invasiv zu ermitteln, wurden die Werte der Schlagarbeit, die aus den kernspintomographischen Daten ermittelt wurden, mit den Messungen der PET-Untersuchungen mit ¹¹C-Acetat verrechnet.

Hieraus ergibt sich der so genannte "work metabolic index" [mmHg*ml/g], der bereits zuvor für derartige Berechnungen validiert worden ist (6, 7). Er errechnet sich durch die Multiplikation des "stroke work index" (SWI) mit der Herzfrequenz (HF) geteilt durch die Clearance-Konstante k(mono).

2.5.5 Statistische Analyse

Um die Werte in Hyperthyreose und in Euthyreose vergleichen zu können, wurde der so genannte Vorzeichen-Rang-Test von Wilcoxon (Wilcoxon matched pairs signed rank test) verwendet. Dieser Test ist optimal für den Vergleich zweier unverbundener Stichproben. Seine Effizienz liegt für große und kleine Stichproben bei 95% (92).

Ein p-Wert von < 0,05 wurde als signifikant definiert.

Die Werte im Text, in den Abbildungen und Tabellen sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 SD-Hormonwerte

Die Schilddrüsenhormon-Werte zu beiden Untersuchungszeitpunkten sind in den Diagrammen 2, 3, 4 (Seite 29-30) sowie der Tabelle 4 (Seite 30) dargestellt. Die (1) hinter den Beschriftungen der x-Achse (exemplarisch fT3(1)) steht jeweils für die Untersuchung zum Zeitpunkt der Hyperthyreose, die (2) für die zweite Untersuchung in euthyreotem Stoffwechselzustand (exemplarisch fT3(2)).

Die Werte für freies Trijodthyronin (fT3) und freies Thyroxin (fT4) lagen bei der ersten Untersuchung jeweils überhalb des Normbereichs, das basale Thyroidea-stimulierende Hormon (bTSH) war supprimiert. Somit kann für alle Patienten zum Zeitpunkt der ersten Messung ein hyperthyreoter Stoffwechselzustand konstatiert werden.



Diagr. 2: Trijodthyronin



Diagr. 3: Thyroxin



Diagr. 4: TSH basal

	Hyperthyreose	Euthyreose	p-Wert
TSH basal [mU/l]	0,030 ± 0	$1,\!47\pm0,\!4$	< 0,001
fT3 [pmol/l]	10,2 ± 2,1	$\textbf{4,4} \pm \textbf{0,2}$	< 0.001
fT4 [pmol/l]	$\textbf{28}\pm\textbf{7,5}$	14,8 ± 1,3	0,019

Tab. 4: Schilddrüsenhormonwerte in Hyper- und Euthyreose

Nach der ersten Untersuchung wurden alle Patienten zur stationären Radiojodtherapie aufgenommen. In den poststationären Wochen wurden zur Therapie-Kontrolle die Schilddrüsenhormon-Werte mehrfach kontrolliert. Nach einer Zeit von durchschnittlich 98 ± 50 Tagen ließ sich bei allen Patienten wieder ein euthyreoter Stoffwechselzustand mit allen Schilddrüsenparametern im Normbereich - nachweisen. Zu diesem Zeitpunkt fand die zweite PET- und MRT-Untersuchung statt.

3.2 PET

3.2.1 Perfusion

Bei allen Patienten konnte mit Hilfe der Berechnungen von statischen "polar maps" des ¹¹C-Acetat-Uptakes und anschließender visueller Analyse eine homogene Myokard-Perfusion festgestellt werden. Hierdurch konnte bestätigt werden, dass keiner der Patienten an einer strukturellen myokardialen Vorerkrankung erkrankt war.

3.2.2 oxidativer Metabolismus (k(mono))

Die quantitative Analyse der dynamischen Polar maps des ¹¹C-Acetat-Washouts ergaben für k(mono) zum Zeitpunkt der Hyperthyreose Werte von $0,067 \pm 0,009$ [min⁻¹]. Diese sanken bei der zweiten Messung in Euthyreose auf Werte von $0,055 \pm 0,008$ [min⁻¹] ab. Diese Veränderung war mit einem p-Wert von 0,005 statistisch signifikant (siehe Diagr. 5, Seite 31).

oxidativer Metabolismus [min⁻¹]



Diagr. 5: oxidativer Metabolismus

In den Diagrammen 6 und 7 (Seite 32) sind die regionalen Werte für k(mono) sowohl für den hyperthyreoten als auch für den euthyreoten Stoffwechselzustand dargestellt. Es ließen sich keine regionalen Unterschiede für den oxidativen Metabolismus im Vergleich beider Untersuchungen feststellen.



Diagr. 6: k(mono) segmental in der Hyperthyreose



Diagr. 7: k(mono) segmental in der Euthyreose

3.3 MR

3.3.1 Volumina

Tabelle 5 (Seite 33) veranschaulicht die mit Hilfe der kernspintomographischen Aufnahmen berechneten linksventrikulären Volumina im hyperthyreoten und euthyreoten Zustand. Sowohl für das enddiastolische ($80,6 \pm 18,5$ ml zu $83,1 \pm 15,9$ ml), als auch das endsystolische Volumen ($30,1 \pm 10,1$ ml zu $33,9 \pm 8,5$ ml), ergab sich für die beiden Untersuchungszeitpunkte kein signifikanter Unterschied (p-Wert für Enddiastole = 0,57, für Endsystole = 0,11).

Demzufolge waren auch für das hieraus errechnete Schlagvolumen ($50,5 \pm 11,9$ ml zu 49,2 $\pm 9,7$ ml) keine signifikanten Unterschiede messbar (p-Wert = 0,51).

	Hyperthyreose	Euthyreose	p-Wert
Enddiastol. Volumen [ml]	$80,6 \pm 18,5$	83,1 ± 15,9	0,57
Endsystol. Volumen [ml]	$30,1 \pm 10,1$	33,9 ± 8,5	0,11
Schlagvolumen [ml]	$50,5 \pm 11,9$	$49,2 \pm 9,7$	0,51
Ejektionsfraktion [%]	$62,9\pm7,0$	59,3 ± 5,4	0,17
linksventr. Masse [g]	66,1 ± 15,2	65,9±13,0	0,88

Tab. 5: Volumina, Ejektionsfraktion und Masse

3.3.2 EF

Auch die Ejektionsfraktion (EF), die sich aus den vorher dargestellten Volumina berechnen lässt, zeigte keinen signifikanten Unterschied vom hyperthyreoten zum euthyreoten Stoffwechselzustand ($62,9 \pm 7,0\%$ zu $59,3 \pm 5,4\%$; p-Wert = 0,17).

Die Ergebnisse für die Ejektionsfraktion sind ebenfalls in Tabelle 5 (Seite 33) abgebildet.

3.3.3 Masse

Die linksventrikuläre Masse, die auch aus den kernspintomographischen Daten errechnet wurde, zeigte weder eine signifikante Zunahme, noch eine signifikante Abnahme von der Hyperthyreose zur Euthyreose ($66,1 \pm 15,2g$ zu $65,9 \pm 13,0g$; p-Wert = 0,88; siehe. Tab. 5, Seite 33).

3.3.4 regionale Wanddicke und Verdickung

Die Diagramme 8, 9, 10 und 11 (Seite 34-35) zeigen die Ergebnisse für die Veränderungen der regionalen Wanddicke und Wandverdickung des linken Ventrikels vom Zeitpunkt der ersten Untersuchung in Hyperthyreose zur zweiten Untersuchung in euthyreotem Zustand. In Diagramm 8 lässt sich erkennen, dass die Wanddicke zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung in allen vier linksventrikulären Segmenten relativ homogen war. Auch bei der zweiten Untersuchung in Euthyreose zeigten sich keine regionalen Unterschiede für die Wanddicke (siehe Diagr. 9, Seite 35).

Die Wanddicke insgesamt zeigte ebenso keine statistisch signifikante Veränderung im Vergleich beider Untersuchungen.

Dementsprechend war auch die Wandverdickung des linken Ventrikels zu beiden Untersuchungszeitpunkten homogen und veränderte sich nicht signifikant (siehe Diagr. 10 und 11, Seite 35).



Diagr. 8: Wanddicke des linken Ventrikels in der Hyperthyreose in [mm]



Diagr. 9: Wanddicke des LV in der Euthyreose in [mm]



Diagr. 10: regionale Wandverdickung des LV in der Hyperthyreose in [% von ED]



Diagr. 11: regionale Wandverdickung des LV in der Euthyreose in [% von ED]

[Anm.: da es sich um Kurzachsenschnitte handelt, konnten keine Werte für die Wanddicke und Wandverdickung der Herzspitze berechnet werden]

3.4 Hämodynamische Parameter

3.4.1 Blutdruck

Der Wert für den Blutdruck der Patienten wurde als Mittelwert aus verschiedenen Messungen ermittelt, die jeweils vor, während und nach den Untersuchungen ermittelt wurden. Im hyperthyreoten Stoffwechselzustand zeigten sich für den systolischen Blutdruck Werte von 127 ± 13 mmHg und für den diastolischen 78 ± 8 mmHg, so dass sich für alle Patienten ein normaler Blutdruckwert ergab. Im Vergleich mit dem euthyreoten Zustand ergab sich weder für den systolischen (124 ± 7 mmHg, p-Wert: 0,33) noch für den diastolischen Wert (78 ± 4 mmHg, p-Wert: 0,96) ein signifikanter Unterschied (siehe Tab. 6, Seite 36).

	Hyperthyreose	Euthyreose	p-Wert
Systol. Blutdruck [mmHg]	127 ± 13	124 ± 7	0,33
Diastol. Blutdruck [mmHg]	78 ± 8	78 ± 4	0,96
Mittl. Art. Blutdruck	94 ± 8	93 ± 4	0,51
[mmHg]			

Tab. 6: Blutdruck

3.4.2 Herzfrequenz

Auch die Herzfrequenz der Patienten ergab sich als Mittelwert verschiedener Messungen, die zusammen mit den Blutdruckmessungen durchgeführt worden waren.

Wie erwartet fanden sich im hyperthyreoten Zustand signifikant höhere Werte (78 ± 9 S/min) als im euthyreoten Zustand (67 ± 9 S/min, p-Wert: 0,007, siehe Diagr. 12, Seite 37).



Herzfrequenz

Diagr. 12: Herzfrequenz

3.4.3 Rate pressure product

Einen weiteren interessanten Wert, der aus den vorherigen berechnet wird, stellt das "rate pressure product" dar, aus dem indirekt die externe Herzarbeit abgeschätzt werden kann. Es ergaben sich folglich zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung signifikant höhere Werte $(10022 \pm 2053 \text{ mmHg/min})$ als bei der zweiten (8365 ± 1260, p-Wert: 0,007, siehe Diagr. 13, Seite 37).



rate pressure product

Diagr. 13: rate pressure product

3.4.4 Herzzeitvolumen und systemischer Widerstand

Veränderungen des Herzzeitvolumens und des systemischen Widerstands sind in den Diagrammen 14 und 15 (Seite 38) dargestellt.

Das Herzzeitvolumen zeigte vom hyperthyreoten zum euthyreoten Stoffwechselzustand eine signifikante Abnahme um ca. 15% von $3,9 \pm 0,8$ l/min auf $3,3 \pm 0,6$ l/min (p-Wert = 0,016).

Für den systemischen Widerstand ergab sich eine Zunahme um ca. 16% vom Zeitpunkt der ersten Untersuchung in Hyperthyreose zur zweiten Untersuchung in Euthyreose (1999 \pm 396 dynes*s/cm⁵ zu 2325 \pm 390 dynes*s/ cm⁵). Diese Veränderung war statistisch signifikant (p-Wert = 0,016).



Diagr. 14: Herzzeitvolumen (CO)

systemischer Gefäßwiderstand



Diagr. 15: systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

3.4.5 SWI

Der "stroke work index" (SWI) – als Maß der Schlagarbeit – , dargestellt in Diagramm 16 (Seite 39), ergab im Vergleich von hyperthyreotem und euthyreotem Stoffwechselzustand Werte ohne signifikanten Unterschied (98,3 \pm 15,6 mmHg*ml/g zu 93,1 \pm 15,4 mmHg*ml/g; p-Wert = 0,65).



Diagr. 16: stroke work index (SWI)

3.5 WMI

Der "work metabolic index" (WMI), als nicht-invasiv gemessenes Maß für die kardiale Effizienz, ergab für den ersten Untersuchungszeitpunkt in Hyperthyreose Werte von 115826 \pm 25469 mmHg*ml/g. Für den Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung in euthyreoter Stoffwechsellage ergaben sich Werte von 115910 \pm 31236 mmHg*ml/g.

Somit ergab sich für den WMI trotz einer signifikanten Abnahme des oxidativen Metabolismus keine signifikante Zu – oder Abnahme im Vergleich der beiden Untersuchungen (p-Wert = 0.80; siehe Diagr. 17, Seite 40).



"Work metabolic index"

Diagr. 17: work metabolic index (WMI)

4 DISKUSSION

4.1 Hyperthyreose und kardialer Sauerstoffverbrauch

Viele hyperthyreote Patienten leiden unter Symptomen wie Tachykardien, Herzklopfen, Belastungsdyspnoe, Schwitzen etc., die durch einen erhöhten kardiovaskulären Stress bedingt sind (39, 55, 67, 89) und auf einen gesteigerten Sauerstoffverbrauch schließen lassen (31, 58, 97, 101). Torizuka et al. führten 1995 eine PET-Studie mit ¹¹C -Acetat an Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion durch, um direkt den myokardialen oxidativen Metabolismus zu messen. Dabei konnten signifikant höhere Werte von k(mono) – als Maß für den kardialen Sauerstoffverbrauch – bei hyperthyreoten im Vergleich zu euthyreoten Patienten nachgewiesen werden. Außerdem zeigte sich eine signifikante Zunahme des "rate pressure product", das einen indirekten Anhaltspunkt für die kardiale Leistung bzw. den Sauerstoffverbrauch darstellt. Unter der Therapie mit β-Blockern (in diesem Fall Propranolol) kam es zu einem Rückgang von k(mono), allerdings auf Werte, die immer noch über denen der gesunden Probanden lagen. Das rate pressure product aber normalisierte sich nahezu vollständig unter der Medikation. Deshalb wurde die Möglichkeit eines exzessiven bzw. unphysiologischen myokardialen Sauerstoffverbrauchs bei Hyperthyreose in Erwägung gezogen (101).

In einer Untersuchung von Bengel et al. zeigte sich dagegen bei hypothyreoten Patienten ein erniedrigter myokardialer Sauerstoffmetabolismus und eine Normalisierung der Werte nach Wiedererlangen des euthyreoten Stoffwechselzustandes unter Schilddrüsenhormon-Substitution (13).

In der hier vorliegenden Studie konnte auch bei nur leichter Ausprägung der Hyperthyreose ein signifikant erhöhter myokardialer Sauerstoffverbrauch mit Hilfe von ¹¹C -Acetat in der Positronenemissionstomographie bestätigt werden. Nach Durchführung der Radiojodtherapie zeigte sich jedoch in Euthyreose ein vollständiger Rückgang auf Werte gesunder Probanden. Um weitere Aussagen bezüglich der kardialen Leistung und Effizienz bei Hyperthyreose treffen zu können, wurden im Weiteren auch die Auswirkungen der Schilddrüsenüberfunktion auf die Herzarbeit nicht-invasiv mit Hilfe der Kernspintomographie untersucht und anschließend in Relation zum myokardialen oxidativen Metabolismus gesetzt.

4.2 Einfluss von SD-Hormonen auf verschiedene hämodynamische Faktoren

Schon seit längerem ist bekannt, dass Schilddrüsenhormone starke Auswirkungen auf das Herz und das kardiovaskuläre System haben (58).

So kann eine Schilddrüsendysfunktion z.B. eine vorbestehende Herzerkrankung verschlimmern, aber wohl auch zu einer solchen führen (107). Vor allem das Auftreten von Vorhofflimmern spielt hierbei eine große Rolle. Es kommt bei hyperthyreoten Patienten zu 9-20% vor (bei über 60-Jährigen bis zu 25%), wohingegen der Anteil bei Erwachsenen der Normalbevölkerung bei lediglich 0,4% liegt (107). Die Einflüsse auf das Herz betreffen einerseits direkt das Myokard – wie z.B. die positiv inotropen und chronotropen Effekte (84) - andererseits werden sie z.B. durch den Einfluss auf das periphere Gefäßsystem verursacht (60). So findet man bei hypothyreoten Patienten typischerweise einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand, der sich durch die Therapie mit Schilddrüsenhormonen rasch wieder normalisiert (13). Bei hyperthyreoten Patienten hingegen liegt ein erniedrigter Gefäßwiderstand vor, der durch die Dilatation der kleinen peripheren Gefäße vermittelt wird (80). Dies führt zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens und des peripheren Blutflusses (60, 73). Außerdem konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass es bei Schilddrüsenüberfunktion zu einer verbesserten linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion kommt, die, zusammen mit den Veränderungen des systemischen Gefäßwiderstandes, zur Zunahme der kardialen Auswurfleistung führt (60). Auch in der hier vorliegenden Studie konnten diese Untersuchungsergebnisse bezüglich des systemischen Gefäßwiderstandes und des Herzzeitvolumens durch die nicht-invasiven Messungen bestätigt werden. Ob es allerdings aufgrund der inversen Relation zwischen dem systemischen Gefäßwiderstand und der kardialen Leistung (7, 14) zu einer weiteren Zunahme der Effizienz bei Hyperthyreose kommt – wie es bei hypothyreoten Patienten unter der Therapie mit Schilddrüsenhormonen der Fall ist (13) – oder zu einer Abnahme, kann erst in Relation zum myokardialen oxidativen Metabolismus geprüft werden, insbesondere, da ein weiterer wichtiger Faktor der unter Schilddrüsenhormoneinfluss erhöhte Energiebedarf zur Aufrechterhaltung der kardialen Mehrarbeit und zur Steigerung der Kontraktilität ist. Zusätzlich wird noch chemische Energie zur Hitzeproduktion verbraucht (96).

4 DISKUSSION

Als Ursache für die kardiovaskulären Effekte werden u.a. direkte Einflüsse der Schilddrüsenhormone, v.a. aber des Trijodthyronins (T3), auf das Herz genannt. Ca. 85% der in der Schilddrüse produzierten Hormone liegen als Tetrajodthyronin (Thyroxin, T4) vor. Die Konversion zur biologisch aktiveren Form Trijodthyronin (T3) geschieht v.a. in der Leber und der Niere, aber auch in der Hypophyse und im Gehirn. Die Aktivität von T3 wird nach der Aufnahme in die Zelle – vermutlich über spezifische Transportproteine (60) – durch die Bindung an spezifische nukleäre Rezeptoren reguliert (20).

So nimmt es Einfluss auf die Transkription von Myozyten-spezifischen Genen (35, 60), die für die Produktion von verschiedenen wichtigen strukturellen und regulatorischen Proteinen wie z.B. den Isoformen alpha und beta der schweren Myosinketten, der sarcoplasmatischen Ca-ATPase, Phospholamban, ß-Rezeptoren, Adenylatcyclase V und VI und von verschiedenen Ionen-Kanälen der Zellmembran zuständig sind (60).

Hier kann T3 auch nicht-genetische Auswirkungen auf die Herzfunktion haben. Es kann z.B. das Membranpotential bzw. die Depolarisationseigenschaften – und somit die Kontraktilität (81) – durch Veränderungen des Ionenflusses (u.a. Natrium und Calcium) sowie der Aktivierung der Phospholipid-abhängigen Proteinkinase und der Adenylatcyclase beeinflussen. Diese Vorgänge, die sich v.a. im kardialen Sarkolemm und im sarkoplasmatischen Retikulum abspielen (32, 33), führen insgesamt – auch in Verbindung mit den genetischen Vorgängen – zu einer erhöhten linksventrikulären systolischen und diastolischen Kontraktilität unter Schilddrüsenhormoneinfluss (60).

In-vitro und in-vivo Untersuchungen haben gezeigt, dass das "hyperthyreote Myokard" im Vergleich zum euthyreoten hyperkontraktil ist. In der Hypothyreose hingegen zeigt sich eine eingeschränkte systolische und diastolische Funktion (60).

Bezüglich der Effekte auf die glatte Gefäßmuskulatur zeigten Studien an isolierten Zellen aus der Aorta von Ratten eine schnellere Relaxation unter T3-Einfluss, was eher für einen nicht über Gene vermittelten Effekt sprechen würde (80).

Eine Studie von Mizuma et al. ergab, dass menschlichen Gefäßmuskelzellen ein direktes Zielobjekt für Schilddrüsenhormone darstellen und sie sogar in der Lage sind, T4 in T3 umzuwandeln, um so die zelluläre Aktivität zu steigern (74). Allerdings gibt es sicherlich auch genetische Effekte von T3 auf diese Zellen, die durch die Transkription und die damit verbundene Änderung des Phänotyps der Zellen vermittelt werden (80). Eventuell sind die Zielproteine dieser Zellen sogar denen der kardialen Myozyten ähnlich, z.B. die sarkoplasmatische Ca-ATPase, Phospholamban, Membran-Ionenkanäle etc. (35, 51, 60).

Neben diesen direkten Effekten gibt es auch indirekt verursachte Veränderungen wie die kardiale Hypertrophie unter längerfristigem SD-Hormon-Einfluss (60), die durch die Zunahme der Herzarbeit (79) aufgrund einer erhöhten Herzfrequenz und Kontraktilität (60) ausgelöst wird. Allerdings kam es in anderen Untersuchungen trotz einer Therapie mit Propranolol oder auch Captopril – und damit der Blockierung einer gesteigerten Herzarbeit unter Schilddrüsenhormoneinfluss – zu einer linksventrikulären Hypertrophie (11).

Bei den Patienten unserer Studie fanden wir wie erwartet eine signifikant erhöhte Herzfrequenz bei leichter manifester Hyperthyreose. Im Gegensatz zu den hypothyreoten Patienten ergab sich keine relevante Veränderung des Blutdrucks. Auch konnten wir in den kernspintomographischen Untersuchungen – sowohl in den globalen als auch in den regionalen Messungen – keine wesentlichen Veränderungen bezüglich der Größe oder der Masse des linken Ventrikels finden.

4.3 SD-Funktion und kardiale Effizienz

Die Berechnung der myokardialen Effizienz resultiert aus dem Zusammenhang zwischen dem myokardialen oxidativen Metabolismus und den linksventrikulären Parametern.

Eine Zunahme der Effizienz vom hypo- zum euthyreoten Zustand konnte zuvor in einer Studie von Bengel et al. – ebenfalls mit Hilfe von 11 C -Acetat in der Positronenemissionstomographie und kernspintomographischen Untersuchungen – gezeigt werden. Jedoch scheinen – zumindest leicht – erhöhte SD-Hormonwerte weder zu einer weiteren Zunahme noch zu einer Abnahme der myokardialen Effizienz zu führen (13).

Neben der nachgewiesenen Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs kommt es bei einer Hyperthyreose auch zu einer Zunahme der Herzarbeit.

Es konnte aber – im Gegensatz zu den hypothyreoten Patienten der Studie von Bengel et al. (13) – keine weitere Zunahme des "work metabolic index" bei erhöhten SD-Werten gefunden werden, obwohl es zu einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes kam. Dies könnte durch die mannigfaltigen zusätzlichen direkten Effekte der SD-Hormone – wie unter Kap. 4.2. erwähnt – erklärt werden. So könnte z.B. der Energieverlust durch die gesteigerte Enzymproduktion und die kardiale Mehrarbeit zu einer Abnahme der Effizienz führen.

Insgesamt lassen sich die unveränderten Werte für die kardiale Effizienz bei milder Hyperthyreose in der dargestellten Studie durch indirekte und direkte Effekte der SD-Hormone erklären, die sich zum einen durch eine Steigerung, zum anderen aber auch durch eine Abnahme der kardialen Leistung zeigen und einander so – zumindest teilweise – entgegenwirken bzw. aufheben.

Zusammen mit den Ergebnissen der Studie von Bengel et al. (13) kann man auf eine nichtlineare Beziehung zwischen der Schilddrüsenfunktion und der myokardialen Leistung schließen.

So ist die Effizienz in der Hypothyreose reduziert und kann durch das Überführen in einen euthyreoten Zustand durch die Gabe von Schilddrüsenhormonen verbessert werden. Dennoch scheint die Summe der Effekte von SD-Hormonen eine weitere Steigerung – zumindest bei leichter Hyperthyreose – nicht zuzulassen. Allerdings kommt es auch zu keiner Verschlechterung der myokardialen Effizienz. Ob dies auch für ausgeprägtere Formen der Hyperthyreose gilt, bleibt zumindest nach diesen Studienergebnissen unklar und könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen werden.

Allerdings gibt es bereits Studien, die versucht haben, sich die positiven Eigenschaften der Schilddrüsenhormone auf das kardiovaskuläre System therapeutisch zu Nutze zu machen, denn das Herz ist wohl mit das wichtigste Organ des menschlichen Körpers, auf das Schilddrüsenhormone einen großen Einfluss nehmen (49). Und es existiert eine zunehmende Anzahl an Herzerkrankungen beim Menschen, bei denen es zu Veränderungen des Schilddrüsenhormonhaushalts kommt. So fallen z.B. innerhalb von 48 h nach einem Myokardinfarkt (40) oder 6-24 h nach einer herzchirurgischen Operation mit dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (62) die Serumwerte von T3. Eine intravenöse Substitutionstherapie verbesserte das postoperative outcome der Patienten und die kardiale Funktion nach erfolgter Korrektur eines angeborenen komplexen Herzfehlers bei Neugeborenen ohne zusätzlich negative Effekte wie z.B. schwerwiegende Rhythmusstörungen (19, 30). Auch bei Patienten mit Kardiomyopathie wurden in bis zu 30 % erniedrigte T3-Werte gefunden. Diese scheinen mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren (45, 57). Erste Studienansätze – sowohl an Tieren mit Z.n. Myokardinfarkt (76), als auch an Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (45) – um die kardiale Funktion durch die Gabe von T3 zu verbessern, waren viel versprechend.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Abnahme der Serumwerte von T3 bei Erkrankungen, die nicht primär von der Schilddrüse ausgehen, die Herzfunktion - ebenso wie die primäre Hypothyreose (13, 60) – negativ beeinflussen können (49) und dass diese Patienten von einer Substitutionstherapie profitieren würden. Teilweise rühren die erniedrigten Werte wohl daher, dass diese schwer kranken Patienten nicht mehr in der T4 in T3 umzuwandeln (102). Daher Lage sind. ausreichend sollte eine Substitutionstherapie in diesen Fällen sinnvoller Weise durch die Gabe von T3 erfolgen (30, 49). Eine selektive Myozyten-bindende Wirkung von T3 – die sich v.a. die positiv inotrope und lusitrope Wirkung zu Nutzen machen würde – könnte eine Dauertherapie mit allen positiven Wirkungen auf die Herzfunktion und ohne unerwünschte Nebeneffekte auf den oxidativen Metabolismus - möglich machen (58). Auch ein z.B. Schilddrüsenhormon-Analogon mit selektivem Einfluss auf die glatten Gefäßmuskelzellen könnte in Zukunft eine neue Substanz in der antihypertensiven Therapie darstellen (59).

4.4 Einschränkungen der Studie

Verschiedene Einschränkungen dieser Untersuchung sollten in Betracht gezogen werden. Wenn man die Daten dieser Studie mit den Ergebnissen der hypothyreoten Patienten der Studie von Bengel et al. (13) vergleicht, muss man den unterschiedlichen Aufbau der Studien berücksichtigen. Bei der Untersuchung der hypothyreoten Patienten war die Erkrankung nur von kurzer Dauer und die Veränderungen des Schilddrüsenhormonstatus waren mehr oder weniger vorhersehbar, da diese Patienten aufgrund einer Schilddrüsenkarzinoms total thyreoidektomiert und anschließend mit SD-Hormonen behandelt wurden. In der vorliegenden Studie war eine Aussage über die absolute Dauer der SD-Funktionsstörung nur schwer zu treffen, da es möglicherweise vor der ersten Untersuchung subklinische Phasen gegeben hat. Dies könnte z.B. erklären, warum es bei den hyperthyreoten Patienten zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung keine Veränderungen der linksventrikulären Parameter gab, obwohl solche in der Studie mit hypothyreoten Patienten sehr wohl zu beobachten gewesen waren. Wichtig ist außerdem, dass es sich nur um eine leichte Ausprägung der manifesten Hyperthyreose handelte, v.a. deshalb, weil die meisten Patienten an einer SD-Autonomie litten. Die hämodynamischen Veränderungen waren teilweise auch nur leicht ausgeprägt, konnten aber mit Hilfe der kernspintomographischen Untersuchung, die sich als eine sehr gut reproduzierbare und verlässliche Untersuchung erwiesen hat (5, 13, 17, 47) dargestellt werden. Allerdings können sich bei der Berechnung der linksventrikulären Volumina bzw. der Geometrie zu niedrige Werte ergeben, da für die Analyse lediglich Kurzachsenschnitte herangezogen wurden und die basalen Abschnitte aufgrund der Nähe zur Klappenebene oftmals nicht mit verwendet werden konnten. Hierdurch könnten die unterschiedlichen Werte, z.B. für das Schlagvolumen und die Auswurfleistung, im Vergleich zu anderen Studien erklärt werden (60).

Zur PET-Untersuchung lässt sich Folgendes feststellen:

Die clearance-Rate von ¹¹C -Acetat, durch die die Konstante k(mono) dargestellt wird, könnte u.a. durch das Gesamtvorkommen an Acetat im Myokard beeinflusst werden. Frühere Studien an Tieren und an Menschen haben solche Phänomene allerdings sowohl unter physiologischen als auch unter pathophysiologischen Bedingungen untersucht und kamen zu dem Schluss, dass die Clearance-Raten von ¹¹C -Acetat in der PET-Untersuchung einen sehr zuverlässigen Marker für den myokardialen Sauerstoffverbrauch darstellen (18, 90, 97). Sie sind danach auch unabhängig von der Menge verschiedener Substrate und deren Verstoffwechselung. Es wurden allerdings keine speziellen Untersuchungen zu Veränderungen bei SD-Funktionsstörungen durchgeführt. Es ist auch wenig über den Einfluss von SD-Hormonen auf den intramyocardialen und systemischen Acetatpool bekannt. In der vorliegenden Studie wurden zwar keine Messungen des Serumacetats durchgeführt, aber die Tracer-Konzentration im Blut, die während der PET-Untersuchung gemessen wurde, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen SD-Funktions-Zuständen.

Um genaue Daten über den myokardialen Acetat-Pool und eventuelle Veränderungen zu erhalten, wären invasive Messungen notwendig gewesen, die im Rahmen dieser klinischen Studie nicht durchgeführt wurden. Eine gewisse Sicherheit dafür, dass die Veränderungen von k(mono) im hyper- und euthyreoten Zustand tatsächlich den oxidativen Metabolismus reflektieren, gibt die leichte, aber signifikante Korrelation zwischen k(mono) und dem rate pressure product als Marker für die kardiale Arbeit und bietet somit einen ungefähren Anhalt für den Sauerstoffverbrauch. Dieser scheint in beiden Schilddrüsenfunktionszuständen in ähnlicher Weise zu fallen.

Im Weiteren erlauben die nichtinvasiven Messungen des Blutdrucks in Verbindung mit den Berechnungen aus den kernspintomographischen Untersuchungen auch nur eine Schätzung der Herzarbeit. In dieser Studie an herzgesunden Patienten wurde aber auf komplexe invasive Messungen aufgrund des longitudinalen Studiendesigns mit mehrfachen Messungen verzichtet.

Außerdem sind diese nicht-invasiv ermittelten Daten für die linksventrikuläre Funktion und Effizienz zuvor bereits mit invasiven Messungen verglichen und validiert worden (6). Diese und viele andere Studien belegen die Genauigkeit und Verlässlichkeit der angewandten Methode (7, 10, 13, 14, 15).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Schilddrüsenhormone haben vielfältige Auswirkungen auf den Körper. Das Herz stellt eines der wichtigsten Organe dar, auf die der Schilddrüsenhormonstatus Einfluss nimmt.

Einerseits existieren direkte Auswirkungen, die entweder über den unmittelbaren Einfluss auf das Myokard oder z.B. über den peripheren Gefäßwiderstand vermittelt werden, wobei man wiederum über den Zellkern vermittelte genetische und nichtgenetische Effekte unterscheiden kann. Andererseits gibt es indirekte Veränderungen am Myokard, wie z.B. eine Hypertrophie, die durch die vermehrte Schlagarbeit verursacht wird.

Die Einflüsse der Schilddrüsenhormone auf das Myokard und dessen Stoffwechsel wurden bereits vielfach untersucht. Hier fanden sich u.a. in einer Studie von Bengel et al. mit Hilfe von ¹¹C-Acetat in der Positronen-Emissions-Tomographie und der Kernspintomographie ein reduzierter myokardialer Sauerstoffverbrauch sowie eine geringere kardiale Effizienz bei hypothyreoten Patienten. Nach Rückführung in einen euthyreoten Stoffwechselzustand durch die Substitution von Schilddrüsenhormonen kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Effizienz sowie einer Normalisierung des oxidativen Metabolismus. Weiterhin konnte in einer Studie von Torizuka et al. ein erhöhter Sauerstoffverbrauch bei hyperthyreoten Patienten festgestellt werden. Allerdings konnten hier noch keine Aussagen bezüglich morphologischer Veränderungen oder der Effizienz getroffen werden. So blieb unklar, ob es neben der Steigerung des Sauerstoffverbrauchs auch zu einer Verbesserung, oder aber zu einem Rückgang der kardialen Leistung kommt. In unserer Studie konnte mit ¹¹C-Acetat Hilfe von der gesteigerte oxidative Metabolismus in der Positronenemissionstomographie bestätigt werden. Außerdem fand sich in der Hyperthyreose eine Zunahme der Herzfrequenz, der kardialen Auswurfleistung und des "rate pressure product" sowie eine signifikante Abnahme des systemischen Gefäßwiderstands. Aus den nicht-invasiv gewonnenen hämodynamischen Parametern und den Ergebnissen für die linksventrikuläre Leistung wurde in Verbindung mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch der so genannte "work metabolic index" berechnet, der als indirektes Maß für die kardiale Effizienz gilt. Hierfür ergaben sich im Vergleich vom hyperthyreoten zum euthyreoten Stoffwechselzustand keine signifikanten Unterschiede. Es scheinen sich also direkte und indirekte Effekte der Schilddrüsenhormone auf das Herz, die einerseits zu einer Steigerung, andererseits zu einem Rückgang der kardialen Leistung führen, zumindest in Teilen gegenseitig aufzuheben.

Interessant sind diese Ergebnisse auch in Hinblick auf eine eventuelle Therapie mit Schilddrüsenhormonen bei schweren Krankheitszuständen oder nach schweren Herzoperationen. Hier kommt es zu einem Defizit an Trijodthyronin, wahrscheinlich aufgrund einer peripheren Synthesestörung, das – zumindest nach ersten Studienergebnissen – durch die Substitution von T3 positiv beeinflusst werden kann. Weitere Überlegungen, z.B. bzgl. eines möglichen Schilddrüsenhormon-Analogons mit selektivem Einfluss auf den peripheren Gefäßwiderstand zur Therapie eines Hypertonus – könnten in Zukunft noch interessante Themen für weitere Studien bieten.

6 ANHANG

6.1 Literaturverzeichnis

- 1. Amidi M, Leon DF, deGroot WJ, Kroetz FW, Leonard JJ; *Effect of the thyroid state on myocardial contractility and ventricular ejection rate in man*, Circ (38) 1968, 229-239
- 2. Armbrecht JJ, Buxton DB, Brunken RC, Phelps ME, Schelbert HR Regional myocardial oxygen consumption determined noninvasively in humans with [1-11C] acetate and dynamic positron tomography, Circ (80) 1989, 863-872
- 3. Armbrecht JJ, Buxton DB, Schelbert HR; Validation of [1-11C] acetate as a tracer for non-invasive assessment of oxidative metabolism with positron emission tomography in normal, ischemic, postischemic and hyperemic canine myocardium, Circ (81) 1990, 1594-1605
- 4. Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem H Comparison of low-dose dobutamine gradient-echo magnetic resonance imaging and PET with [18F] FDG in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability, Circ (91) 1995, 1006-1015
- 5. Baur LHB, Schipper-heyn JJ, van der Velde EA, van der Wall EE, Reiber JHC, van der Geest RJ, van Dijkman PRM, Gerritsen JG, van Eck-Smit BLF, Voogd PJ, Bruschke AVG; *Reproducibility of left ventricular size, shape and mass with echocardiography, magnetic resonance imaging and radionuclide angiography in patients with anterior wall infarction*, Int J Card Imag (12) 1996, 233-240
- Beanlands RSB, Bach DS, Raylman R, Armstrong WF, Wilson V, Montieth M, Moore CK, Bates E, Schwaiger M; *Acute effects of dobutamine on myocardial* oxygen consumption and cardiac efficiency measured using carbon-11 acetate kinetics in patients with dilated cardiomyopathy, J Am Coll Cardiol (22) 1993, 1389-1398
- Beanlands RS, Armstrong WF, Hicks RJ, Nicklas J, Moore C, Hutchins GD, Wolpers HG, Schwaiger M; *The effects of afterload reduction on myocardial carbon 11-labeled acetate kinetics and noninvasively estimated mechanical efficiency in patients with dilated cardiomyopathie*, J Nucl Cardiol (1) 1994, 3-16
- 8. Beanlands RSB, Schwaiger M; *Changes in myocardial oxygen consumption and efficiency with heart failure therapy measured by 11Cacetate PET*, Can J Cardiol (11) 1995, 293-300
- 9. Beanlands RS, Wolpers HG; *Applications in nonischemic heart disease and Heart failure;* "Cardiac positron emission tomography" edited by Schwaiger M, Kluwer academic publishers Boston/Dordrecht/London 1996, 311-319
- 10. Beanlands RS, Nahmias C, Gordon E, Coates G, deKemp R, Firnau G, Fallen E The effects of beta(1)-blockade on oxidative metabolism and the meta-bolic cost of ventricular work in patients with left ventricular dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, PET study, Circ (102) 2000, 2070-2075
- Bedotto JB, Gay RG, Graham SD, Morkin E, Goldman S Cardiac hypertrophy induced by thyroid hormone is independent of loading conditions and beta adrenoceptor blockade, J Pharmacol Exp Ther (248) 1989, 632-636

- 12. Bengel FM, Ueberfuhr P, Nekolla S, Ziegler SI, Reichart B, Schwaiger M Oxidative metabolism of the transplanted human heart assessed by positron emission tomography using C-11 acetate, Am J Cardiol (83) 1999, 1503-1505
- 13. Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler SI, Schwaiger M Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging, J Clin End Met (85) 2000, 1822-1827
- 14. Bengel FM, Permanetter B, Ungerer M, Nekolla S, Schwaiger M Non-invasive estimation of myocardial efficiency using positron emission tomography and carbon-11-acetate – comparison between the normal and failing human heart, Eur J Nucl Med (27) 2000, 319-326
- 15. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M Myocardial efficiency and sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation: a noninvasive study with positron emission tomography Circ (103) 2001, 1881-1886
- 16. Bengel FM, Permanetter B, Ungerer M, Nekolla SG, Schwaiger M Alterations of the sympathetic nervous system and metabolic performance of the cardiomypathic heart, Eur J Nucl Med (29) 2002, 198-202
- 17. Benjelloun H, Cranney GB, Kirk KA, Blackwell GG, Lotan CS, Pohost GM Interstudy reproducibility of biplane cine nuclear magnetic resonance measurements of left ventricular function, Am J Cardiol (67) 1991, 1413-1420
- Bergmann SR, Sobel BE; Quantification of regional myocardial oxidative utilization with positron emission tomography, Positron Emission Tomography of the heart 1992, edited by: Bergmann SE, Sobel BE, Mount Kisco, New York, Futura publishing Inc., 209-229
- 19. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, Ulmer HE, Heinrich UE *Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study*, Lan (356) 2000, 529-534
- 20. Brent GA; *The molecular basis of thyroid hormone action*, N Engl J Med (331) 1994, 847-853
- 21. Brown M, Marshall DR, Sobel BE, Bergmann SR; *Delineation of myocardial* oxygen utilization with carbon-11-labeled acetate, Circ (76) 1987, 687-696
- 22. Brown MA, Myears DW, Bergmann SR; Validity of estimates of myocardial oxydative metabolism with carbon-11 acetate and positron emission tomography despite altered patterns of substrate utilization, J Nucl Med (30) 1989, 187-193
- Buck A, Wolpers HG, Hutchins GD, Savas V, Mangner TJ, Nguyen N, Schwaiger M; Effect of carbon-11-acetate recirculation on estimates of myocardial oxygen consumption by PET, J Nucl Med (32) 1991, 1950-1957
- 24. Buser PT, Auffermann W, Holt WW, Wagner S, Kircher B, Wolfe C, Higgins CB Noninvasive evaluation of global left ventricular function with use of cine nuclear magnetic resonance, J Am Coll Cardiol (13) 1989, 1294-1300
- 25. Buxton DB, Schwaiger M, Nguyen A, Phelps ME, Schelbert HR *Radiolabeled acetate as a tracer of myocardial tricarboxylic Acid cycle flux* Circ Res (63) 1988, 628-634
- 26. Buxton DB, Nienaber CA, Luxen A, Ratib O, Hansen H, Phelps ME, Schelbert HR Noninvasive quantitation of regional myocardial oxygen consumption in vivo with [1-11C]acetate and dynamic positron emission tomography, Circ (79) 1989, 134-142

- Chan SY, Brunken RC, Phelps ME, Schelbert HR; Use of the metabolic tracer carbon-11-acetate for evaluation of regional myocardial Perfusion, J Nucl Med (32) 1991, 665-672
- 28. Chin K, Huang SC, Schelbert HR, Buxton DB; Validation of a model for [1-11C Jacetate as a tracer of cardiac oxidative metabolism, Am J Physiol (266) 1994, H1304-H1315
- 29. Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, Hoh CK, Krivokapich J, Buxton DB, Armbrecht JJ, Sun KT, Phelps ME, Schelbert HR; *A refined method for quantification of myocardial oxygen consumption rate using mean transit time with carbon-11-acetate and dynamic PET*, J Nucl Med (34) 1993, 2038-2043
- 30. Chowdhury D, Parnell VA, Ojamaa K, Boxer R, Cooper R, Klein I Usefulness of T3 treatment after surgery for complex congenital heart disease in infants and children, Am J Cardiol (84) 1999, 1107-1109
- Cohen MV, Schulman IC, Spenillo A, Surks MI; Effects of thyroid hormone on left ventricular function in patients treated for thyrotoxicosis, Am J Cardiol (48) 1981, 33-38
- 32. Davis PJ, Davis FB; Acute cellular actions of thyroid hormone and myocardial function, Ann Thorac Surg (56) 1993, S16-23
- 33. Davis PJ, Davis FB; Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart, Thyroid (12) 2002, 459-466
- 34. Dijk v. P; *ECG-triggered NMR imaging of the heart*, Diagn Imag Clin Med (53) 1984, 29-37
- 35. Dillmann WH; *Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart*, Am J Med (88) 1990, 626-630
- 36. Dillmann WH; Cardiac function in thyroid disease: clinical features and management considerations, Ann Thorac Surg (56, 1 Suppl.) 1993, S9-14
- 37. Feldman T, Borow KM, Sarne DH, Neumann A, Lang RM Myocardial mechanics in hyperthyroidism: importance of left ventricular loading conditions, heart rate and contractile state, J Am Coll Cardiol (7) 1986, 967-97
- 38. Forfar JC, Muir AL, Sawers SA, Toft AD; *Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism*, N Engl J Med (307) 1982, 1165-1169
- 39. Forfar JC, Caldwell GC; *Hyperthyroid heart disease*, Clin Endocrin Metab (14) 1985, 491-508
- 40. Franklyn JA, Gammage MD, Raymsden DB, Sheppard MC, *Thyroid status in patients after acute myocardial infarction*, Clin Sci (67) 1984, 686-590
- 41. Gomberg-Maitland M, Frishman WH; *Thyroid hormone and cardiovascular disease*, Am Heart J (135) 1998, 187-196
- 42. Graves RJ; *Newly observed affection of the thyroid gland in females*, Lond Med Surg (7)1835, 516-517
- 43. Gropler RJ, Siegel BA, Geltman EM; *Myocardial uptake of carbon-11-acetate as an indirect estimate of regional myocardial blood flow*, J Nucl Med (32) 1991, 245-251
- 44. Guyton AC; *The relationship of cardiac output and arterial pressure control*, Circ (64) 1981, 1079-1088
- 45. Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, Steimle A, Goldhaber JI, Child JS, Chopra IJ, Moriguchi JD, Hage A; *Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure*, Am J Cardiol (81) 1998, 443-447

- 46. Henes CG, Bergmann SR, Walsh MN, Sobel BE, Geltman EM Assessment of myocardial oxidative metabolic reserve with positron emission tomography and carbon-11-acetate, J Nucl Med (30) 1989, 1489-1499
- 47. Holman ER, Buller VGM, de Roos A, van der Geest RJ, Baur LHB, van der Laarse A, Bruschke AVG, Reiber JHC, van der Wall EE; *Detection and quantification of dysfunctional myocardium by magnetic resonance imaging*, Circulation (95) 1997, 924-931
- 48. Kalff V, Hicks RJ, Hutchins G, Topol E, Schwaiger M; Use of carbon-11 acetate and dynamic positron emission tomography to assess regional myocardial oxygen consumption in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolysis or coronary angioplasty, Am J Cardiol (71) 1993, 529-535
- 49. Katzeff HL, Powell SR, Ojamaa K; *Alterations in cardiac contractility and gene expression during low-T3 syndrome: prevention with T3*, Am J Physiol (273) 1997, E951-956
- 50. Kauffmann G, Moser E, Sauer R; *Radiologie, Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin*; 1996; München, Wien, Baltimore; Urban und Schwarzenberg Verlag
- 51. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I; *Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regultory effects on sarcoplasmic reticulum Ca++ transport and myocardial relaxation*, Circ Res (75) 1994, 245-251
- 52. Klein I, Hong C; *Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart*, J Clin Invest (77) 1986, 1694-1698
- 53. Klein I; *Thyroid hormone and high blood pressure*, "Endocrine mechanisms in hypertension", edited by: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, Raven Press New York 1989, 61-79
- 54. Klein I; *Thyroid hormone and blood pressure regulation*, "Hypertension: pathopysiology, diagnosis and management", edited by: Laragh JH, Brenner BM, Raven Press, New York 1990, 1661-1674
- 55. Klein I; *Thyroid hormone and the cardiovascular sytem*, Am J Med (88) 1990, 631-637
- 56. Klein I, Ojamaa K; *The cardiovascular system in hypothyroidism*, Werners and Ingbar's: the thyroid, edited by: Braverman LE, Utiger RD; Lippincott-Raven Press, Philadelphia 1996, 799-804
- 57. Klein I, Ojamaa K; *Thyroid hormone treatment of congestive heart failure*, Am J Cardiol (81) 1998, 490-491
- 58. Klein I, Ojamaa K; Thyroid hormone-targeting the heart, Endocr (142) 2001, 11-12
- 59. Klein I, Ojamaa K; *Thyroid hormone: targeting the vascular smooth muscle cell*, Cir Res (88) 2001, 260-261
- 60. Klein I, Ojamaa K; *Thyroid hormone and the cardiovascular system*, N Engl J Med. (344) 2001, 501-509
- 61. Klein LE, Sigel AV, Douglas JA, Eghbali-Webb M; Upregulation of collagen type I gene expression in the ventricular myocardium of thyroidectomized male and female rats, J Moll Cell Cardiol (28) 1996, 33-42
- 62. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, Isom OW, Krieger K; *Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery*, N Engl J Med (333) 1995, 1522-1527
- 63. Kotzerke J, Hicks RJ, Wolfe E, Herman WH, Molina E, Kuhl DE, Schwaiger M *Three-dimensional assessment of myocardial oxidative metabolism: a new approach for regional determination of PET-derived carbon-11-acetate kinetics* J Nucl Med (31) 1990, 1876-1883

- 64. Ladenson PW; *Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction*, Am J Med (88) 1990, 638-641
- 65. Levey GS; *Catecholamine sensivity, thyroid hormone and the heart*, Am J Med (50) 1971, 413-420
- 66. Levey GS; Thyroid and the heart Introduction, Am J Med (88) 1990, 625
- 67. Levey GS, Klein I; Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism, Am J Med (88) 1990, 642-64
- 68. Lotan CS, Cranney GB, Bouchard A, Bittner V, Pohost GM *The value of cine nuclear magnetic resonance imaging for assessing regional Function*, J Am Coll Cardiol (14) 1989, 1721-1729
- 69. Luiten AL; *Fundamentals of NMR imaging*, Diagn Imaging Clin Med (53) 1984, 4-12
- 70. Maddahi J, Crues J, Berman D's et al., *Noninvasive quantitation of left ventricular myocardial mass by gated NMR imaging*, Am Coll Cardiol (10) 1987, 682-92
- 71. Matheijssen NA, Baur LH, Reiber JH, vam der Velde EA, van Dijkman PR, van der Geest RJ, de Roos A, van der Wall EE; *Assessment of left ventricular volume and mass by cine magnetic resonance imaging in patients with anterior myocardial infarction intra-observer and inter-observer variability on contour detection*, Int J Card Imag (12) 1996, 11-19
- 72. Melin JA, Vanoverschelde JL, Bol A, Heyndrickx G, Wijns W The use of carbon 11-labeled acetate for assessment of aerobic metabolism J Nucl Cardiol (1) 1994, S48-57
- 73. Mintz G, Pizzarello R, Klein I; *Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment*, J Clin Endocr Metab (73) 1991, 146-150
- 74. Mizuma H, Murakami M, Mori M; *Thyroid hormone activation in human vascular smooth muscle cells: expression of type II lodothyronine deiodinase*, Circ Res (88) 2001, 313-318
- 75. Mohr-Kahaly S, Kahaly G, Meyer J; *Cardiovascular effects of thyroid hormones*, Z Kardiol (85, Suppl6) 1996, 219-231
- 76. Morkin E, Pennock GD, Raya TE, Bahl JJ, Goldman S Studies in the use of thyroid hormone analogue in the treatment of congestive heart Failure, Ann Thorac Surg (56, 1 Suppl.) 1993, S54-60
- 77. Nagel E, Lehmkuhl H, Boksch W, et al; Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high dose dobutamine stress MRI, Circ (99) 1999, 763-770
- 78. Nekolla SG, Miethaner C, Nguyen N, Ziegler SI, Schwaiger M Reproducibility of polar map generation and assessment of defect severity and extent assessment in myocardial perfusion imaging using positron emissions tomography, Eur J Nucl Med (25) 1998, 1313-1321
- 79. Ojamaa K, Samarel AM, Kupfer JM, Hong C, Klein I; *Thyroid hormone effects on* cardiac gene expression independent of cardiac growth and protein synthesis, Am J Physiol (263) 1992, E534-540
- 80. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I; Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle, Thyroid (6) 1996, 505-512
- 81. Ojamaa K, Kenessey A, Klein I; *Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart,* Endo (141) 2000, 2139-2144
- vOlshausen K, Bischoff S, Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Beyer J, Meyer J Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism, Am J Cardiol (63) 1989, 930-933

- 83. Ostertag H; Fundamentals of positron emission tomography, Radiologe (29) 1989, 315-317
- 84. Pachucki J, Hopkins J, Peeters R, Tu H, Carvalho SD, Kaulbach H, Abel ED, Wondisford FE, Ingwall JS, Larsen PR; *Type 2 Iodothyronine Deiodinase transgene expression in the mouse heart causes cardiac-specific thyrotoxicosis*, Endo (142) 2001, 13-20
- 85. Parry CH; *Collections from the unpublished papers of the late Caleb Hilliel Parry* Prog Cardiovasc Disease (2) 1825, 111-165
- 86. Peshock RM, Rokey R, Malloy GM, McNamee P, Buja LM, Parkey RW, Willerson JT; Assessment of myocardial systolic wall thickening using nuclear magnetic resonance imaging, J Am Coll Cardiol (14) 1989, 653-659
- 87. Pike VW, Eakins MN, Allan RM, Selwyn AP; *Preparation of [1-11C] Acetate an agent for the study of myocardial metabolism by positron emission tomography*, Int J Appl Radiat Isot (33) 1982, 505-512
- 88. Pluim BM, Chin JC, De Roos A, Doornbos J, Siebelink HM, Van der Laarse A, Vliegen HW, Lamerichs RM, Bruschke AV, Van der Wall EE Cardiac anatomy, function and metabolism in elite cyclists assessed by magnetic resonance imaging and spectroscopy, Eur Heart J (17) 1996, 1271-1278
- 89. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P; *The thyroid and the heart*, Circ (87) 1993, 1435-1441
- 90. Porenta G, Cherry S, Czernin J, Brunken R, Kuhle W, Hshimoto T, Schelbert HR Noninvasive determination of myocardial blood flow, oxygen consumption and efficiency in normal humans by carbon-11 acetate positron emission tomography imaging, Eur J Nucl Med (26) 1999, 1465-1474
- 91. Ramm B, Semmler W, Laniado M, *Einführung in die MR-Tomographie, Grundlagen und klinische Anwendung*, 1986, Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag, 2-35
- 92. Sachs L, Angewandte Statistik, 1997, Berlin, Springer Verlag, 410
- 93. Selwyn AP, Smith TW; Current and future directions for clinical investigation of the heart with positron emission tomography, Circ (72, 4 Suppl.) 1985, IV31-IV
- 94. Smith TJ, Murata Y, Horwitz AL, Philipson L, Refetoff S; Regulation of glycosaminoglycan synthesis by thoroid hormone in vitro; J Clin Invest (70) 1982, 1066-73
- 95. Stefadouros MA, Dougherty MJ, Grossman W, Craige E; *Determination of* systemic vascular resistance by a noninvasive technic; Circ (157) 1973, 101-107
- 96. Suga H, Tanaka N, Ohgoshi Y, Saeki Y, Nakanishi T, Futaki S, Yaku H, Goto Y Hyperthyroid dog ventricle has the same oxygen consumption versus pressurevolume area (PVA) realation as euthyroid dog, Heart vessels (6) 1991, 71-83
- 97. Sun KT, Chen K, Huang SC, Buxton DB, Hansen HW, Kim AS, Siegel S, Choi Y, Müller P, Phelps ME, Schelbert HR; Compartment model for measuring myocardial oxygen consumption using [1-11C]acetate, J Nucl Med (38) 1997, 459-466
- 98. Symons C; Thyroid heart disease, Br Heart J (41) 1979, 257-262
- 99. Tamaki N, Magata Y, Takahashi N, Kawamoto M, Torizuka T, Yonekura Y, Tadamura E, Okuda K, Ono S, Nohora R, Kambara H, Konishi J *Oxidative metabolism in the myocardium in normal subjects during dobutamine Infusion*, Eur J Nucl Med (20) 1993, 231-237
- 100. Theilen EO, Wilson WR; *Hemodynamic effects of peripheral vasoconstriction in normal and thyrotoxic Subjects*, J Appl Physiol (22) 1967, 207-210

- 101. Torizuka T, Tamaki N, Kasagi K, Misaki T, Kawamoto M, Tadamura E, Magata Y, Yonekura Y, Mori T, Konishi J; *Myocardial oxidative metabolism in hyperthyroid patients assessed by PET with carbon-11-acetate*, J Nucl Med (36) 1995, 1981-1986
- 102. Utiger RD; Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat?, N Engl J Med (333) 1995, 1562-1563
- 103. Van den Hoff J, Burchert W, Wolpers HG, Meyer GJ, Hundeshagen H; A kinetic model for cardiac PET with [1-carbon-11]-acetate; J Nucl Med (37) 1996, 521-529
- 104. Walsh MN, Geltman EM, Brown MA, Henes CG, Weinheimer CJ, Sobel BE, Bergman SR; *Noninvasive estimation of regional myocardial oxygen consumption by positron emission tomography with carbon-11 acetate in patients with myocardial infarction*, J Nucl Med (30) 1989, 1798-1808
- 105. Wienhard K, Dahlbom M, Eriksson L, Michel C, Bruckbauer T, Pietrzyk U, Heiss WD; *The ECAT-EXACT HR: Performance of a new high resolution positron scanner;* J Compu Assist Tomogr (18) 1994, 110-118
- 106. Wienhard K, Wagner R, Heiss WD; PET, Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie, 1989, Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 6-22
- 107. Woeber KA; Thyrotoxicosis and the heart, N Engl J Med (327) 1992, 94-98
- 108. Wolpers HG, Buck A, Nguyen N, Marcowitz PA, Armstrong WF, Starling MR, Hicks R, Mangner TJ, Schwaiger M; *An approach to ventricular efficiency by use* of carbon 11-labeled acetate and positron emission tomography, J Nucl Card (1) 1994, 262-269

6.2 Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

- Geburtsdatum: 23.05.76
- Geburtsort: München
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Familienstand: ledig
- Eltern: Helma Lehnert (Oberstudienrätin, Fächer: Englisch, Russisch) und Dr. Joachim Lehnert (Facharzt für Lungen- und Bronchialheilkunde)
 1 Schwester (26 Jahre, Studentin)

AUSBILDUNG

- 1982-1986 Maria-Ward-Grundschule München
- 1986-1995 Käthe-Kollwitz-Gymnasium München
- 06/95 Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
- 1995-1997 Vorklinisches Studium an der Universität Regensburg
- 08/97 Ärztliche Vorpr
 üfung
- 1997-2002 Klinisches Studium an der Technischen Universität München
- 1. Staatsexamen 08/98
- 2. Staatsexamen 03/01
- 04/01-08/01 1. PJ-Tertial in der Gynäkologischen Klinik im Klinikum Rechts der Isar in München
- 08/01-11/01 2. PJ-Tertial in der 1. Medizinischen Abteilung im Krankenhaus Bogenhausen in München
- 12/01-03/02 3. PJ-Tertial in der Chirurgischen Abteilung im Krankenhaus Bogenhausen in München
- 3. Staatsexamen 4/02
- AiP 11/02 04/04 im Krankenhaus Dritter Orden, München bei CA Dr. Weidinger, 1. Innere Abteilung

FAMULATUREN

04/98 1.Innere Abteilung im Krankenhaus Dritter Orden in München

03/99 Nuklearmedizinische Klinik des Klinikum Rechts der Isar

09/99 Abteilung für Anästhesie im Krankenhaus der Barmherzigen

Brüder in München

10/99 Abteilung für Allgemeinchirurgie im Krankenhaus Dritter Orden

03/00 Praxisfamulatur in Allgemeinarztpraxis in Blackburn, Australien

VORTRÄGE		
	• 39. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin 2001 in Hamburg	
	Vortrag im Rahmen einer Posterpräsentation: "Auswirkungen der Hyperthyreose auf oxidativen Metabolismus und Effizienz der Herzens"	
	 48th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine 2001 in Toronto, Canada 	
	Vortrag: "Effects of hyperthyroidism on cardiac oxidative metabolism and efficiency" im Rahmen des Cardiovascular young investigators symposium	
AUSZEICHNUNGEN		
	48th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine 2001 in Toronto:	
	1.Platz in der "Cardiovascular Young Investigator Competition"	

Titel des Vortrags: "Effects of hyperthyroidism on cardiac metabolism and efficiency"

6.3 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger für die Vergabe dieser Arbeit bedanken.

Sehr herzlich möchte ich Herrn PD Dr. F. Bengel für die außerordentlich gute, zuverlässige und hilfsbereite Betreuung danken, die einen wesentlichen Anteil am Gelingen meiner Promotion hatte.

Außerdem gebührt den Mitarbeiter/innen der Positronen-Emmissions-Tomographie und Kernspintomographie sowie des Zyklotrons mein Dank für die gute Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Gewinnung meiner Daten.

Meinen Eltern möchte ich für ihre stete Hilfe und Inspiration danken; meiner Mutter besonders für ihre geduldige Tätigkeit als Übersetzerin und Lektorin, meinem Vater v.a. dafür, dass er mein Interesse an der Medizin geweckt und mir mein Studium ermöglicht hat.