

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Kardiovaskuläre Effekte von Schilddrüsenhormonen und Schilddrüsenfunktionsstörungen

Auer J, Berent R, Weber T

Porodko M, Lassnig E, Lamm G

Eber B

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2007; 14

(1-2), 5-12

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pacherneegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Grazer Gefäß- & Gerinnungstage 2025
Donnerstag, 26. Juni 2025
14:30 – 15:00

Vertiefendes Fachwissen



www.amrn.link/aerzte

AMARIN SYMPOSIUM

**Ein neuer Angriffspunkt im leitliniengerechten
Risikofaktorenmanagement von pAVK- Patient:innen**

Dr. Reinhard B. Raggam, Graz



© 2025 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Alle Rechte vorbehalten.
AMARIN Name und Logo sind Marken von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

AT-VAZ-00220, 05/2025

Kardiovaskuläre Effekte von Schilddrüsenhormonen und Schilddrüsenfunktionsstörungen

J. Auer, R. Berent, T. Weber, M. Porodko, E. Lassnig, G. Lamm, B. Eber

Kurzfassung: Schilddrüsenhormone weisen zahlreiche Effekte auf das kardiovaskuläre System auf. Eine Hypothyreose ist mit Hypercholesterinämie und Hypertonie assoziiert und kann zu manifesten kardiovaskulären Erkrankungen führen. Auch eine subklinische Hypothyreose mit normalen peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen wird mit einer Beschleunigung der Atherogenese bei älteren Frauen in Verbindung gebracht.

Patienten mit Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion zeigen charakteristische hämodynamische Veränderungen. Eine Schilddrüsenüberfunktion führt zu einem „high-output state“ mit Zunahme des Herzminutenvolumens in Ruhe und einer Abnahme des peripheren Widerstandes. Genau gegensätzliche hämodynamische Veränderungen sind in Zusammenhang mit einer Hypothyreose zu erwarten.

Sowohl die manifeste als auch eine latente Hyperthyreose ist mit einer Zunahme atrialer Rhythmusstörungen, vor allem von Vorhofflimmern, assoziiert.

Dieser Artikel gibt eine Übersicht über den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktionsstörungen und kardiovaskulären Erkrankungen.

Summary: Thyroid Hormone Action in the Heart and Cardiovascular Effects of Thyroid Disease. Thyroid hormones (TH) exert multiple effects on the heart and vascular system. Overt hypothyroidism, with its accompanying hypercholesterolemia and hypertension, has been found to be associated with cardiovascular disease. Moreover, subclinical hypothyroidism, defined as an asymptomatic state characterized by normal serum con-

centrations of free thyroxine and elevated serum concentrations of thyroid-stimulating hormone (TSH), is a strong indicator of risk for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women.

Patients with TH deficiency or excess present with relevant changes in cardiovascular hemodynamics. TH affect vascular physiology by specifically targeting the vascular endothelium. Hyperthyroidism induces a high-output state, with a marked fall in peripheral vascular resistance, whereas hypothyroidism is characterized by opposite changes. Overt and subclinical hyperthyroidism are associated with an increased risk of atrial fibrillation. The present article reviews current knowledge on cardiovascular effects of thyroid hormones and thyroid disorders. **J Kardiologie 2007; 14: 5–12.**

■ Einleitung – Historische Aspekte

Die Auswirkungen der Schilddrüsenhormone auf das Herz fanden bereits in den frühesten Beschreibungen der Hyperthyreose Erwähnung. 1785 beschrieb C. Parry erstmals die Assoziation zwischen Schilddrüsenvergrößerung und Herzinsuffizienz [1]. Diese Arbeit von Parry war ein Bericht einer Fallserie, der acht Frauen mit Schilddrüsenvergrößerung und Palpitationen beschrieb, vier davon hatten eine Herzvergrößerung.

Vor 50 Jahren beschrieb R. Graves vier Patientinnen mit Palpitationen bei Thyreotoxikose [2]. C. Basedow erwähnte ebenfalls kardiologische Aspekte der Hyperthyreose, als er 1840 drei Fälle von Struma, Palpitationen und Exophthalmus beschrieb [3]. Die kardiovaskulären Manifestationen des Myxödems wurden erst 1918 von H. Zondek beschrieben, wobei alle klassischen klinischen und elektrokardiographischen Aspekte des fortgeschrittenen Myxödems außer dem Perikarderguß Erwähnung fanden [4]. Zondek hielt darüber hinaus fest, daß die beschriebenen Veränderungen unter einer Behandlung mit einem Schilddrüsenextrakt rückbildungsfähig waren.

■ Kardiovaskuläre Mechanismen der Schilddrüsenhormone

Ein wesentlicher Aspekt der Schilddrüsenhormone resultiert aus einer Interaktion mit spezifischen Kernrezeptoren in den Kardiomyozyten. Darüber hinaus wurden rasche Schilddrüsenhormoneffekte auf Ionentransportfunktionen an isolierten Herzmuskelzellen beschrieben, die nicht von einer Beeinflus-

sung der Proteinsynthese abhängig sind. Allerdings sind extranukleäre Effekte weniger gut charakterisiert als die Interaktion der Schilddrüsenhormone mit Kernrezeptoren. Insgesamt beeinflussen Änderungen des Schilddrüsenhormonstatus die kardiale Funktion über drei Mechanismen [5–15]:

1. Das biologisch bedeutsame Trijodthyronin (T₃) übt einen direkten Effekt auf Kardiomyozyten über die Bindung an nukleäre T₃-Rezeptoren aus und beeinflusst die kardiale Genexpression.
2. T₃ beeinflusst die Sensitivität des sympathischen Nervensystems.
3. T₃ führt zu einer Beeinflussung der Kreislaufperipherie mit Zunahme der kardialen Füllung und Modifizierung der kardialen Kontraktion.

Schilddrüsenhormonwirkung durch nukleäre Rezeptoren

Direkte Effekte von T₃ auf kardiologische Funktionen werden durch eine Bindung von T₃ an seinen nukleären Rezeptor bewirkt [16]. T₃-Rezeptoren binden an ihr „Response Element“ als Monomere, Homodimere oder Heterodimere, zusammengesetzt aus einem T₃-Kernrezeptor und einem Rezeptor aus der Steroidhormon-Rezeptorfamilie [17, 18]. Der Retinoid-X-Rezeptor ist einer der bevorzugten Heterodimerisationspartner für den T₃-Rezeptor. Insgesamt binden T₃-Rezeptor-Retinoid-X-Rezeptor-Heterodimere mit hoher Affinität an das T₃-Response-Element und führen zu einer verstärkten Stimulation der Transkription von T₃-beeinflussten Genen.

Eine T₃-Thyroid-Hormonrezeptor-Ko-Aktivator-Interaktion führt zu einer gesteigerten Histonazytylierung und einer Öffnung der Chromatinstruktur, die eine verstärkte Transkription erlaubt [16, 17, 19]. Eine verstärkte Transkription von T₃-beeinflussten Genen führt zu einer Zunahme der mRNA-Menge und zu einer Translation in spezifische Proteine.

Eingelangt am 11. Oktober 2006; angenommen am 16. Oktober 2006

Aus der II. Internen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Klinikum Kremsmünster Wels

Korrespondenzadresse: OA Doz. Dr. med. Johann Auer, II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Klinikum Kremsmünster Wels, A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42; E-Mail: johann.auer@klinikum-wels.at

Thyroidhormon-beeinflußbare Gene

Die T3-abhängige Beeinflussung von kardialer Genexpression führt zu einer Modifizierung sowohl inotroper als auch lusitroper Mechanismen (Relaxation). T3 führt zu einer Verkürzung der diastolischen Relaxation (das hyperthyreote Herz relaxiert mit einer höheren Geschwindigkeit). Die Diastole ist bei Hypothyreose verlängert [20]. Die Geschwindigkeit, mit der die freie Kalziumkonzentration im myokardialen Zyklus verringert wird, ist einer der wichtigsten Effekte, der die diastolische Relaxation beeinflusst. Das für die im sarkoplasmatischen Retikulum lokalisierte Kalziumpumpe (SERCa 2) verantwortliche Gen steht unter dem Einfluß von T3. Drei T3 Response-Elemente wurden in der regulatorischen Region dieses Gens identifiziert [21–23] und T3 führt zu einer verstärkten Expression der sarkoplasmatischen Retikulum-Kalzium-ATPase (SERCa 2).

Die Freisetzung von Kalzium und die Wiederaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum sind entscheidende Determinanten für die systolische als auch die diastolische Funktion [19]. Die SERCa 2-Aktivität wird durch Phospholamban und dessen Phosphorylierungsstatus beeinflusst, der wiederum vom Schilddrüsenhormonstatus abhängig ist [24–28].

Das für den Ryanodinkanal (Kalziumkanal des sarkoplasmatischen Retikulums) kodierende Gen wird ebenfalls durch Schilddrüsenhormone hochreguliert [28]. Eine erhöhte Zahl von Ryanodinkanälen führt zu einer verstärkten Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum während der Systole. Da die Anzahl an Ryanodinrezeptoren vom Schilddrüsenhormonstatus abhängig ist, dürfte die Zunahme der kontraktilen Aktivität im Rahmen der Hyperthyreose zum größten Teil auf diesen Mechanismus zurückzuführen sein.

Einzelne Ionentransporter der Plasmamembran (Natrium-Kalium-ATPase, Natrium-Kalzium-Austauscher, spannungsabhängiger Kaliumkanal einschließlich Kv 1.5, Kv 4.2, Kv 4.3) werden sowohl auf transkriptionellem als auch auf posttranskriptionellem Niveau durch Schilddrüsenhormone reguliert. Somit wird die elektrochemische und -mechanische Kopplung des Myokards durch den Schilddrüsenhormonstatus reguliert [29, 30].

T3 führt auch zu einer Beeinflussung spezifischer kontraktiler Proteine am Herzen, wie etwa Änderung in der Zusammensetzung von Myosin-Isoenzymen und Myosin-Schwerkettenisofomen [31, 32]. T3 stimuliert die Expression des MHC- α -Gens und führt zu einer Hemmung der Expression des Myosin-Heavy- (MHC-) β -Gens [33].

Schilddrüsenhormone führen zu einer Zunahme des kardialen Aktins. Darüber hinaus kommt es bei lange bestehender Hyperthyreose zu einer Zunahme der Aktinproduktion in der Skelettmuskulatur. Die Regulation von Troponin I wird ebenfalls durch den Schilddrüsenhormonstatus beeinflusst [34].

Im Rahmen einer Schilddrüsenüberfunktion kommt es zu einer Zunahme der gesamten Proteinsynthese in den Herzmuskelzellen und somit zu einer Zunahme des Herzgewichts und einer kardialen Hypertrophie (die ebenso zu einer gesteigerten

Tabelle 1: Einfluß von Schilddrüsenhormonen auf die Expression herzspezifischer Gene (Auswahl)

Positive Regulation

- Sarkoplasmische Retikulum-Kalzium-Adenosinetriphosphatase
- Myosin-Schwerkette α
- β 1-Adrenorezeptoren
- Guanin-Nukleotid-regulatorische Proteine
- Natrium/Kalium-ATPase
- spannungsabhängige Kaliumkanäle

Negative Regulation

- T3-Kernrezeptor A1
- Myosin-Schwerketten β
- Phospholamban
- Na/Ca-Austauscher
- Adenylat-Zyklase Typ V und VI

gerten kontraktilen Funktion des Herzens beiträgt). Die durch T3 induzierte Hypertrophie ist nach Wiederherstellung einer Euthyreose vollständig reversibel (Tab. 1).

Insgesamt führt T3 zu einer Stimulation von Enzymen, die sowohl den Ionenstrom von Kalzium als auch anderer Ionen regulieren. Diese Enzyme führen zu einem ATP-Verbrauch und zu einer T3-vermittelten Zunahme des zellulären Sauerstoffverbrauchs. Im Rahmen eines Exzesses an Schilddrüsenhormonen wird in ATP gespeicherte Energie vermehrt zur Produktion von Wärme (proportional zur Kontraktionsfunktion) verwendet als im euthyreoten Zustand. Diese ineffiziente Verwendung chemischer Energie liefert eine Erklärung dafür, daß bei langbestehender schwerer Hyperthyreose eine Herzinsuffizienz resultieren kann.

Schilddrüsenhormone modifizieren die sekretorische Aktivität des Herzens. T3 führt zu einer gesteigerten Produktion von atrialer natriuretischer Peptid- (ANP-) mRNA und ANP-Protein [35, 36].

Kontraktile und elektrische Aktivität des Herzens

Die präzisen molekularen Mechanismen, die der Beeinflussung der elektrischen Aktivität des Herzens durch Schilddrüsenhormone zugrunde liegen, sind nicht vollständig geklärt. T3 führt zu einer verstärkten Rekrutierung langsam inaktivierter Natriumkanäle [37]. Die Aktivität spezifischer Kaliumkanäle (etwa des Ito-Kanals, der an der frühen Repolarisation beteiligt ist), ist im Zustand der Hypothyreose reduziert und kann durch die Behandlung mit T3 normalisiert werden [38]. Einflüsse von T3 auf andere Kaliumkanäle führen zu einer Verkürzung des Aktionspotentials. Ebenso stehen Kalziumkanäle unter dem Einfluß von T3 [39, 40].

Schilddrüsenhormonabhängige Effekte auf die Herzfrequenz werden durch eine T3-vermittelte vermehrte Expression des Schrittmacherkanals im Sinusknoten verursacht (If-Kanal).

Extranukleäre Effekte von Schilddrüsenhormonen

Extranukleäre oder nicht-genomische Effekte von Schilddrüsenhormonen benötigen keine Bildung eines Kernkomplexes. Es handelt sich dabei um sehr rasch wirksame Mechanismen. Während T3-Effekte auf Kernrezeptoren zumindest 30 bis

120 Minuten dauern, kommt es bereits innerhalb von wenigen Minuten zu einer Veränderung des Ionenflusses unter dem Einfluß von T3 [41, 42].

Extranukleäre und nukleäre Effekte von Schilddrüsenhormonen werden simultan beobachtet und interagieren miteinander. Beispielsweise führt Thyroxin (T4) zu einer nicht-genomischen Serin-Phosphorylierung des Schilddrüsenhormonrezeptors und Schilddrüsenhormone führen über den Schilddrüsenhormonrezeptor (nukleärer Effekt) zu einer Beeinflussung des SERCa2-Gens und können darüber hinaus nicht-genomische Effekte auf die Aktivität des Proteins ausüben [43–45].

Im Rahmen des „Low T3“-Zustandes beim euthyreoten kritisch kranken Menschen spielen nicht-genomische Effekte des T3 eine Rolle (Einflüsse auf den Natrium-Wasserstoff-Austauscher, „Inward rectifier“-Kaliumkanal, Aktionspotentialdauer). Im Rahmen der Ischämie/Hypoxie werden ebenfalls nicht-genomische Effekte der Schilddrüsenhormone beobachtet. Möglicherweise führt die Hypoxie *per se* zu einer Modulierung der Schilddrüsenhormonwirkung. Schilddrüsenhormone scheinen in nahe physiologischen Konzentrationen kardioprotektive Effekte auf das ischämische Herz aufzuweisen und können die Erholung der myokardialen Funktion nach kardiopulmonaler Bypassoperation begünstigen. Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang sind Effekte von T3 auf den Natrium-Wasserstoff-Austauscher [46].

Interaktion zwischen Schilddrüsenhormonen und sympathischem Nervensystem

Sympathikomimetika und Schilddrüsenhormone führen zu ähnlichen kardialen Symptomen. Sie induzieren Tachykardie und steigern die Kraft und Geschwindigkeit der kardialen Kontraktion. Die Behandlung von hyperthyreoten Patienten mit β -Adrenorezeptorblockern führt zu einer Abschwächung frequenzabhängiger Veränderungen. Diese Beobachtung führte zu der Hypothese, daß manche T3-Effekte durch eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems oder eine erhöhte Empfindlichkeit und Sensitivität des Herzmuskelgewebes auf normale sympathische Stimuli unter dem Einfluß von T3 verursacht sein könnten [47]. Es konnte allerdings gezeigt werden, daß im Rahmen einer Hyperthyreose die Katecholaminspiegel sowohl im Plasma als auch im Harn normal oder sogar etwas erniedrigt sind [48, 49].

Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, daß der Schilddrüsenhormonstatus die Sensitivität auf Einflüsse des sympathischen Nervensystems erhöht. Es konnte im Rahmen der Hyperthyreose eine erhöhte Zahl von β -Adrenorezeptoren im Herzmuskelgewebe nachgewiesen werden [50–52].

Zusätzlich führen Schilddrüsenhormone nicht nur zu einer Hochregulation der β -Adrenorezeptoren, sondern auch der assoziierten Gs-Proteine [51, 53].

Im Gegensatz zu β 1-Rezeptoren, die unter T3-Einfluß verstärkt exprimiert werden, zeigen β 2-Rezeptoren unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormonen keine geänderte Expression [54, 55].

Effekte von Schilddrüsenhormonen auf das periphere Gefäßsystem

Eine Schilddrüsenüberfunktion ist mit einer mehr als 50%igen Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes assoziiert. T3 mediert eine Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen, die primär für den peripheren Gefäßtonus verantwortlich sind [56, 57].

Eine Thyreotoxikose bewirkt eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs im peripheren Gefäßsystem und einen gesteigerten Metabolismus unterschiedlicher Organsysteme. Dies wiederum macht eine Steigerung des Herzvolumens erforderlich.

Am venösen Gefäßsystem führt eine Schilddrüsenüberfunktion zu einer Erhöhung des Gefäßtonus der Venen und zu einem verstärkten venösen Rückfluß zum Herzen [58].

Eine Schilddrüsenunterfunktion ist mit einem verminderten Cardiac-Index, einem verminderten Schlagvolumen und einem erhöhten systemischen Widerstand assoziiert. Das gesamte Blutvolumen ist bei Hypothyreose reduziert und variiert abhängig von der Reduktion basaler metabolischer Funktionen.

Die Schilddrüsenüberfunktion hat nur geringe Effekte auf den mittleren arteriellen Blutdruck, wobei eine Zunahme des systolischen Blutdrucks (durch eine Steigerung des Schlagvolumens) mit einer Abnahme des diastolischen Blutdrucks im Rahmen der peripheren Vasodilatation assoziiert ist [59–61]. Bei Hypothyreose kommt es zu einer Zunahme des diastolischen Blutdrucks. Diese diastolische Hypertonie ist nach Wiederherstellung einer Euthyreose reversibel [59, 60].

■ Kardiovaskuläre Aspekte der Hyperthyreose

Bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion kommt es häufig zu kardialen Symptomen [62–64].

1. Chronotope Effekte

Chronotope Effekte einer Schilddrüsenüberfunktion manifestieren sich mit Sinustachykardie, Vorhofflimmern und einer Verkürzung des PR-Intervalls.

2. Inotrope Effekte

Inotrope Effekte reflektieren Änderungen des systolischen Kontraktionsverhaltens des Herzens einschließlich einer Zunahme des Cardiac-Index des Schlagvolumens und der Kontraktionsgeschwindigkeit und zusätzlich einer Abnahme der Auswurfzeit (Tab. 2).

3. Lusitrope Effekte

Lusitrope Effekte manifestieren sich in Zusammenhang mit Einflüssen auf die diastolische Relaxation des Herzens.

Zusätzlich können Änderungen der Pulsqualität und der Herztöne im Rahmen der Hyperthyreose festgestellt werden.

Patienten mit Hyperthyreose werden am häufigsten in Zusammenhang mit Palpitationen bei arrhythmischer, zum Teil tachykarder Herzaktion symptomatisch. Bei schwerer Hyper-

Tabelle 2: Hämodynamische und kardiale Funktion bei manifesten Schilddrüsenfunktionsstörungen (mod. nach [65])

Parameter	Normalwert	Hyperthyreose	Hypothyreose
Blutvolumen (% normal)	100	105,5	84,5
Herzfrequenz (Schläge/min.)	72–84	88–130	60–80
System. Gefäßwiderstand (dyn × sec × cm ⁻⁵)	1500–1700	700–1200	2100–2700
Linksventrikuläre Auswurfraction (%)	> 50	> 65	≤ 60
Cardiac Output (L/min.)	4,0–6,0	> 7	< 4,5
Isovolumetrische Relaxationszeit (msec)	60–80	25–40	> 80

Copyright 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.
Adapted and translated with permission.

thyreose kann auch ohne vorbestehende kardiale Pathologie als erstes klinisches Zeichen eine Herzinsuffizienz beobachtet werden [62].

Mit zunehmendem Alter zeigt sich häufiger Vorhofflimmern in Assoziation mit Hyperthyreose [66, 67]. Bei Personen über dem 60. Lebensjahr treten im Zusammenhang mit Hyperthyreose am häufigsten Belastungsdyspnoe/Orthopnoe/paroxysmale nächtliche Dyspnoe (in 66 %), Palpitationen (in 42 %) und Angina pectoris (in 20 %) auf. Bei 69 % der Patienten fand sich ein Herzgeräusch, eine Herzfrequenz von zumindest 100 Schlägen/min. wurde bei 58 % der Patienten beobachtet. Vorhofflimmern bestand bei 45 % dieser über 60jährigen Patienten. Abnormalitäten der T-Welle (62 %) und des ST-Segments (57 %) traten häufig auf [68].

Kardiale Arrhythmien – Elektrophysiologische Grundlagen

Schilddrüsenhormone bewirken eine Beeinflussung der Erregungsbildung im Sinne chronotroper Effekte und der Erregungsleitung im Sinne dromotroper Effekte. T₃ führt zu einer Abnahme der Dauer des Aktionspotentials und der atrialen Refraktärperiode sowie zusätzlich zu einer Abnahme der Refraktärzeit des AV-Knotens [69].

Die durch T₃ induzierten elektrophysiologischen Veränderungen sind zum Teil auf Effekte der Expressionsdichte des Natriumkanals und eine Änderung der Natrium- und Kaliumpermeabilität zurückzuführen [70]. Neben Einflüssen von T₃ auf den Schrittmacherkanal (If) im Sinusknoten kommt es zu einer gesteigerten Expression des L-Typ-Kalziumkanals 1D, dem ebenso eine wichtige Funktion in der Erregungsbildung zukommt.

Bei hyperthyreoten Patienten zeigt sich eine Zunahme der Herzfrequenz sowohl im Tagesintervall als auch während des Schlafes [71].

In Holter-EKG-Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Anzahl supraventrikulärer Extrasystolen bei Patienten mit Hyperthyreose deutlich ansteigt. Dieser Effekt ist nach Wiederherstellung einer Euthyreose voll reversibel [72].

Auch die Anzahl ventrikulärer Extrasystolen nimmt bei Patienten mit Hyperthyreose zu. Unter Therapie mit Diltiazem konnte neben einer Reduktion der Herzfrequenz auch eine Abnahme ventrikulärer Extrasystolen dokumentiert werden [73].

Die zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenz bleibt bei Patienten mit Hyperthyreose erhalten, wobei allerdings die Herzfrequenzvariabilität signifikant zunimmt. Dies unterstützt die Hypothese, daß auch im Rahmen der Hyperthyreose ein Ansprechen auf adrenerge Stimuli bestehen bleibt [74].

Vorhofflimmern und Hyperthyreose

Vorhofflimmern tritt bei 2–20 % der Patienten mit Hyperthyreose auf, eine Schilddrüsenüberfunktion wird bei 5–15 % aller Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern festgestellt. Vorhofflimmern in Zusammenhang mit Hyperthyreose tritt bei älteren Patienten häufiger auf, wobei dies sowohl eine höhere intrinsische Empfindlichkeit älterer Patienten für diese Rhythmusstörung als auch eine erhöhte Prävalenz von disponierenden Begleiterkrankungen wie koronare oder myokardiale Erkrankungen reflektiert [75, 76].

In einer Untersuchung von Agner konnte gezeigt werden, daß bei hyperthyreoten Patienten über dem 60. Lebensjahr 25 % Vorhofflimmern aufwiesen. Bei den unter 60jährigen betrug die Prävalenz 5 % [77].

Patienten mit toxischem Adenom sind üblicherweise deutlich älter als Patienten mit Autoimmunhyperthyreose und weisen deshalb eine höhere Rate an Vorhofflimmern auf (43 % vs. 10 %) [77, 78].

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, daß ein supprimiertes TSH einen Risikofaktor für eine Entwicklung von Vorhofflimmern darstellt [79]. Patienten aus der Framingham-Studie, die über 60 Jahre alt und klinisch euthyreot waren, wurden über 10 Jahre hinsichtlich der Entwicklung einer Vorhofflimmerarrhythmie beobachtet. Die kumulative Inzidenz von Vorhofflimmern betrug 28 % bei Patienten mit einem TSH unter 0,1 mU/l und 11 % bei Personen mit einem TSH im Normbereich. Das relative Risiko von Patienten mit einem supprimierten TSH für das Auftreten von Vorhofflimmern betrug 3,1 % [80]. In einer eigenen retrospektiven Untersuchung fand sich Vorhofflimmern bei 2,3 % der euthyreoten Patienten, bei 12,7 % der Patienten mit subklinischer und bei 13,8 % der Patienten mit manifester Hyperthyreose [81]. Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit supprimiertem TSH (< 0,4 mU/l) war 13,3 % verglichen mit 2,3 % bei euthyreoten Kontrollpatienten (Abb. 1). Das relative Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit supprimiertem TSH und gleichzeitig normalen peripheren Schilddrüsenhormonen betrug 5,2 % verglichen mit euthyreoten Personen. Ein supprimiertes TSH-basal ist somit mit einem mehr als fünffach erhöhten Risiko für Vorhofflimmern assoziiert, ohne daß zwischen manifester und subklinischer Hyperthyreose ein signifikant unterschiedliches Risiko festgestellt werden kann [81]. Aufgrund der hohen Rate von Vorhofflimmern bei über 60jährigen Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion ist die Detektion der Schilddrüsenfunktionsstörung deshalb von besonde-

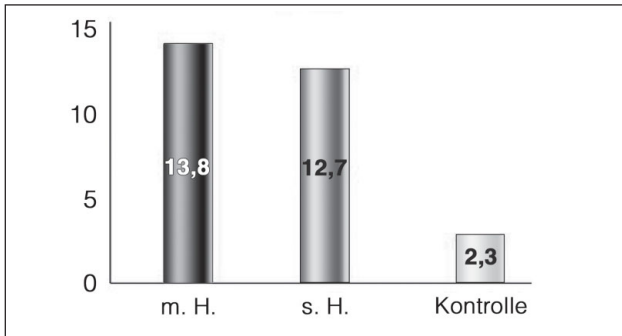


Abbildung 1: Hyperthyreose und Vorhofflimmern (m. H. = manifeste Hyperthyreose; s. H. = subklinische Hyperthyreose). Modifizierter Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier aus [81].

rer Bedeutung, weil etwa 60 % der Patienten nach Wiederherstellung einer Euthyreose spontan innerhalb von vier Monaten in Sinusrhythmus konvertieren [82]. Wichtigster Prädiktor für die Konversion in Sinusrhythmus nach Wiederherstellung einer Euthyreose ist neben dem Lebensalter die Dauer des Vorhofflimmerns [83].

Herzinsuffizienz und zerebrovaskuläre Komplikationen bei Hyperthyreose

Verglichen mit einem euthyreoten Kontrollkollektiv tritt kardiale Dekompensation bei Patienten mit Hyperthyreose und fortgeschrittenem Lebensalter häufiger auf [68, 84].

Bei Patienten mit gleichzeitig bestehender koronarer Herzkrankheit kann sich die Angina-pectoris-Symptomatik zeitgleich mit dem Auftreten einer Schilddrüsenüberfunktion verschlechtern, zumal es im Rahmen der Hyperthyreose zu einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch zumeist im Rahmen tachykarder Episoden kommt. Zusätzlich ist im Rahmen tachykarder Episoden die Dauer der Diastole und damit die Koronarperfusion reduziert, sodaß die myokardiale Sauerstoffversorgung abnimmt. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch nimmt bei Patienten mit Hyperthyreose um mehr als 30 % zu [9]. Hyperthyreose kann auch mit Angina-pectoris-Symptomen bei Patienten ohne Stenose an den großen epikardialen Gefäßen einhergehen [85].

Bei älteren Patienten können Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz auch als einzige klinische Manifestation einer Hyperthyreose auftreten.

Thyreogenes Vorhofflimmern ist übermäßig häufig mit thromboembolischen Komplikationen assoziiert (jährliche Thromboembolierate bis 15 %) [86]. Das thromboembolische Risiko in Zusammenhang mit Hyperthyreose und Vorhofflimmern steigt in Abhängigkeit vom Alter und ist bei Männern und bei Patienten mit begleitender arterieller Hypertonie häufiger [87].

Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Hyperthyreose

In einer Kohortenstudie an 7209 Patienten mit Hyperthyreose, die mit Radiojodtherapie behandelt wurden, wurde die Todesursache mit altersspezifischen Mortalitätsdaten eines euthyreoten Kontrollkollektivs verglichen [88, 89]. Während eines

Beobachtungszeitraums von 105.028 Personenjahren wurden 3611 Todesfälle beobachtet, wobei die erwartete Zahl an Todesfällen 3186 betrug. Die Exzeßmortalität war sowohl durch kardiovaskuläre als auch zerebrovaskuläre Todesursachen bedingt. Die Exzeßmortalität war besonders stark ausgeprägt im ersten Jahr nach Radiotherapie und nahm in den Folgejahren ab. Die Mortalitätszunahme im Rahmen der Hyperthyreose hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen war auf Personen jenseits des 50. Lebensjahres beschränkt.

Einzelne weitere klinische Studien konnten eine erhöhte vaskuläre Mortalität bei hyperthyreoten Patienten nach Radiotherapie nachweisen [90, 91]. Es ist anzunehmen, daß Rhythmusstörungen (vor allem Vorhofflimmern) einen wesentlichen Beitrag zu einer gesteigerten kardio- und zerebrovaskulären Mortalität leisten.

In einer Kohorte von knapp 1200 Personen über dem 60. Lebensjahr wurde der Einfluß eines supprimierten TSH auf die kardiale und zerebrovaskuläre Mortalität in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren untersucht. Im Vergleich zur erwarteten Mortalität einer Kontrollpopulation fand sich bei erniedrigtem TSH eine signifikante Zunahme der Gesamtmortalität und vor allem der kardiovaskulären Mortalität [92].

■ Kardiovaskuläre Effekte einer subklinischen Hyperthyreose

Subklinische Hyperthyreose ist definiert als ein supprimiertes TSH bei gleichzeitig normalem gesamtem und freiem T3 und T4 [93]. Ursächlich kann neben einer endogenen Schilddrüsenerkrankung auch die exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen verantwortlich sein. Die subklinische Hyperthyreose ist mit Veränderungen der kardialen Funktion und Morphologie assoziiert [94]. Diese Änderungen umfassen eine Beeinflussung der Herzfrequenz, der linksventrikulären Masse, der kardialen Kontraktilität, der diastolischen Funktion und ein Potential zur Induktion supraventrikulärer Extrasystolen und Vorhofflimmern [81, 95, 96].

Hämodynamische Veränderungen in Zusammenhang mit der subklinischen Hyperthyreose führen zu einer Zunahme der linksventrikulären Masse. Im Rahmen der Linksventrikelhypertrophie bei subklinischer Hyperthyreose wurde eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und eine gesteigerte Synthese von kontraktilen myokardialen Proteinen unter dem Einfluß der Schilddrüsenhormone nachgewiesen [97].

Bekanntermaßen ist die Linksventrikelhypertrophie ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor [95, 96] und führt zu einer negativen Beeinflussung der Füllungscharakteristika des linken Ventrikels, insbesondere bei älteren Patienten mit bereits beeinträchtigter ventrikulärer Compliance.

Subklinische Hyperthyreose ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern. Eine gesteigerte Sympathikusaktivität und der Einfluß von Schilddrüsenhormonen *per se* führt zu einer gesteigerten Erregbarkeit des Vorhofmyokards und zu einer Verkürzung der atrialen Refraktärperiode. Zusätzlich ist die Expression atrialer L-Typ-Kal-

ziumkanäle bei Patienten mit subklinischer Hyperthyreose gesteigert [98]. Patienten mit subklinischer Hyperthyreose zeigten in einer Studie mit einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren eine erhöhte vaskuläre Mortalität [96]. Insbesondere atriale Rhythmusstörungen (vor allem Vorhofflimmern) sind bei älteren Personen für die Zunahme der kardiovaskulären und zerebrovaskulären Mortalität verantwortlich. Wenngleich aus diesen Daten abgeleitet werden kann, daß die Therapie einer subklinischen Hyperthyreose vorteilhaft ist, steht der Beweis dieser Annahme im Rahmen prospektiver Studien noch aus [96]. Auch eine exogene (durch Schilddrüsenhormon induzierte) subklinische Hyperthyreose hat ähnliche Effekte auf kardiale Funktion und Struktur wie eine endogene latente Hyperthyreose. Aus klinischer Sicht ist daher anzuraten, die Schilddrüsenhormondosis so zu wählen, daß eine normale, nicht suppressierte TSH-Konzentration erreicht wird [99]. Sollte aus klinischen Gründen eine TSH-suppressive Therapie indiziert sein, so könnte eine gleichzeitige Behandlung mit β -Rezeptorblockern vorteilhaft sein.

■ Kardiovaskuläre Effekte einer Hypothyreose

Im Rahmen einer Hypothyreose können ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks, eine Abnahme der Herzfrequenz und Zeichen einer peripheren Vasokonstriktion auftreten. Myxödem als alleinige Ursache einer Herzinsuffizienz wird selten und nur bei schwerer, sehr langfristiger Schilddrüsenunterfunktion beobachtet. Zumeist weisen Patienten mit Herzinsuffizienz im Rahmen einer Hypothyreose eine zusätzliche begleitende Herzerkrankung auf. Im Rahmen einer Hypothyreose kommt es zu einer Verminderung der myokardialen Kontraktilität und zu einer Verlängerung der Diastole [6, 100].

Fallweise kann bei Patienten mit Hypothyreose eine Niederspannung im EKG als Ausdruck eines Perikardergusses nachgewiesen werden. Die Prävalenz und die Größe der Perikardergüsse sind mit der Dauer und dem Schweregrad der Hypothyreose assoziiert und bilden sich zumeist innerhalb von zwei bis drei Monaten nach adäquater Schilddrüsenhormonsubstitution zurück.

Bei Hypothyreose kommt es an der Herzmuskelzelle zu einer Verminderung der Kontraktionsgeschwindigkeit als Ausdruck einer signifikanten Kontraktionsstörung. Es findet sich eine Schwellung der Myofibrillen mit einem partiellen Verlust der Querstreifung und eine interstitielle Fibrose sowie Anreicherung von Mukopolysacchariden im Interstitium [101].

An elektrophysiologischen Charakteristika können AV-Blockierungen, Sinusbradykardie und in Einzelfällen Torsade-de-pointes-Tachykardien beobachtet werden. Zusätzlich findet sich eine Verlängerung des QT-Intervalls im Rahmen der Hypothyreose. Im Zuge einer Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie bei Patienten mit Myxödem kommt es in der Regel zu keiner signifikanten Zunahme atrialer oder ventrikulärer Extrasystolen [13].

Hypothyreose geht mit einer Störung des Cholesterinstoffwechsels im Sinne einer Hypercholesterinämie und einem Anstieg des Blutdrucks, insbesondere der diastolischen Blutdruckwerte, einher. Damit ist in Zusammenhang mit einer län-

ger bestehenden Hypothyreose mit einem Anstieg des koronaren Risikos zu rechnen.

Neben einem Anstieg des LDL-Cholesterins im Serum kommt es im Rahmen der Hypothyreose zu einer Hypertriglyzeridämie und zu einer Beeinträchtigung der Fettsäuremobilisierung.

Trotz des hohen atherogenen Risikos werden akute myokardischämische Ereignisse im Zustand der Hypothyreose selten beobachtet. Eine potentielle Erklärung dafür ist der mit dem hypothyreoten Zustand einhergehende verminderte myokardiale Sauerstoffverbrauch. Da davon auszugehen ist, daß eine Schilddrüsenhormonsubstitution das Risiko für Myokardischämie erhöht, hat sich die Empfehlung durchgesetzt, bei lange bestehender und schwerer Hypothyreose mit einer sehr niedrigen Schilddrüsenhormondosis zu beginnen und die Dosis langsam hochzutitrieren [102].

Unter einer adäquaten Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie bei Hypothyreose konnte die angiographische Progression der koronaren Herzkrankheit reduziert werden [103]. Diese Beobachtung stützt die Hypothese, daß eine adäquate Schilddrüsenhormonkonzentration einen positiven Effekt auf Atherosklerose ausübt.

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Hypothyreose ist vor Etablierung einer adäquaten Schilddrüsenhormonsubstitution eine Revaskularisation zu erwägen. Es ist allerdings im Falle einer chirurgischen Revaskularisation mit einer höheren Inzidenz intraoperativer Hypotonien und peripherer Herzinsuffizienz zu rechnen. Für die perkutane Koronarangioplastie wird kein erhöhtes periinterventionelles Risiko im Vergleich mit euthyreoten Patienten (mit Ausnahme einer geringen Zunahme der Hämatome an der Punktionsstelle) berichtet [104, 105].

■ Kardiovaskuläre Effekte der subklinischen Hypothyreose

Die subklinische Hypothyreose tritt insbesondere bei älteren Frauen relativ häufig auf [106]. Gegenwärtig bestehen keine klaren Hinweise dafür, daß die subklinische Hypothyreose zu einer manifesten kardialen Erkrankung führt. Einzelne Berichte sprechen jedoch für eine potentielle Assoziation erhöhter TSH-Konzentrationen mit gesteigerter kardiovaskulärer Morbidität und für eine diskrete Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität im Rahmen der subklinischen Hypothyreose [107–112]. Eine Beeinträchtigung der diastolischen Funktion in Ruhe und eine fehlende Anpassung der systolischen Funktion unter körperlicher Anstrengung kann in einer eingeschränkten Belastungstoleranz resultieren [107, 109]. Zusätzlich findet sich bei subklinischer Hypothyreose eine Störung der endothelialen Funktion und eine Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität [111, 113]. Unter einer Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie wurde eine Normalisierung der diastolischen Dysfunktion beschrieben [110, 111, 114–116].

Im Rahmen einer subklinischen Hypothyreose kommt es zu einer geringen Zunahme des LDL-Cholesterins und zu einer

Abnahme des HDL-Cholesterins [117]. Langzeitdaten über das tatsächliche kardiovaskuläre Risiko einer latenten Hypothyreose liegen gegenwärtig nicht vor. Die Indikationsstellung für eine Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie in Zusammenhang mit subklinischer Hypothyreose muß individuell und in Abhängigkeit der vorliegenden klinischen Symptome (potentielle Einschränkung der kardiopulmonalen Leistungsbreite) getroffen werden.

Zusammengefaßt kann festgehalten werden, daß Schilddrüsenhormone die Funktionen des Herz-Kreislauf-Systems wesentlich beeinflussen [112, 118–121]. Die Bestimmung der Schilddrüsenfunktion ist integraler Bestandteil in der Diagnostik zahlreicher kardiovaskulärer Erkrankungen.

Störungen der Schilddrüsenfunktionslage sind mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert. Weitere prospektive Daten sind erforderlich, um die prognostische Bedeutung der Wiederherstellung einer Euthyreose insbesondere bei subklinischen Störungen der Schilddrüsenfunktion eindeutig zu klären.

Literatur:

1. Parry CH. Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart. In: Collections from the unpublished medical writings of the late Caleb Hillier Parry. Underwood, London, 1825; 111–2.
2. Graves RJ. Newly observed affections of the thyroid gland in females. *London Med Surg J* 1835; 7: 516–7.
3. Von Basedow CA. Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wschr Ges Heilk* 1840; 197–220.
4. Zondek H. Das Myxödemherz. *Munch Med Wochenschr* 1918; 65: 1180–3.
5. Klein I, Levey GS. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner & Ingbar's the Thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; 596–604.
6. Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner & Ingbar's the Thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; 777–82.
7. Ladenson PW. The heart and thyroid disease. *Mt Sinai J Med* 1996; 63: 118–25.
8. Ladenson PW, Kieffer JD, Farwell AP, Ridgway EC. Modulation of myocardial L-triiodothyronine receptors in normal, hypothyroid and hyperthyroid rats. *Metabolism* 1986; 35: 5–12.
9. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88: 626–30.
10. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88: 631–7.
11. Ladenson PW. Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. *Am J Med* 1990; 88: 638–41.
12. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 1990; 88: 642–6.
13. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87: 1435–41.
14. Dillmann WH. Thyroid hormone action and cardiac contractility – a complex affair. *Endocrinology* 1996; 137: 799–801.
15. Dillmann WH. Thyroid hormones and the heart: basic mechanistic and clinical issues. *Thyroid Today* 1996; 19: 1–11.
16. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endo Rev* 1993; 24: 184–93.
17. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331: 847–53.
18. Harvey CB, Williams GR. Mechanism of thyroid hormone action. *Thyroid* 2002; 12: 441–6.
19. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31–50.
20. Mintz G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 146–50.
21. Rohrer DK, Hartong R, Dillmann WH. Influence of thyroid hormone and retinoic acid on slow sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase and myosin heavy chain alpha gene expression in cardiac myocytes. Delineation of cis-active DNA elements that confer responsiveness to thyroid hormone but not to retinoic acid. *J Biol Chem* 1991; 266: 8638–46.
22. Zarain-Herzberg A, Marques J, Sukovich D, Periasamy M. Thyroid hormone receptor modulates the expression of the rabbit cardiac sarco (endo) plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase gene. *J Biol Chem* 1994; 269: 1460–7.
23. Hartong R, Wang N, Kurokawa R, Lazar MA, Glass CK, Apriletti JW, Dillmann WH. Delineation of three different thyroid-response elements in promoter of rat sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase gene: demonstration that retinoid X receptor binds 5' to thyroid hormone receptor in response element. *J Biol Chem* 1994; 269: 13021–9.
24. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994; 75: 245–51.
25. Carr AN, Kranias EG. Thyroid hormone regulation of calcium cycling proteins. *Thyroid* 2002; 12: 453–8.
26. Ojamaa K, Kenessy A, Klein I. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart. *Endocrinology* 2000; 141: 2139–44.
27. Kiss E, Brittsan AG, Edes I, Grupp IL, Grupp G, Kranias E. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban-deficient mouse hearts. *Circ Res* 1998; 83: 608–13.
28. Arai M, Otsu K, MacLennan DH, Alpert NR, Periasamy M. Effect of thyroid hormone on the expression of mRNA encoding sarcoplasmic reticulum proteins. *Circ Res* 1991; 69: 266–76.
29. Gick GG, Melikjan J, Ismail-Beigi F. Thyroidal enhancement of rat myocardial Na, K-ATPase: preferential expression of alpha 2 activity and mRNA abundance. *J Membr Biol* 1990; 115: 273–82.
30. Ojamaa K, Sabet A, Kenessy A, Shenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999; 140: 3170–6.
31. Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* 1993; 87: 1451–60.
32. Lompre AM, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Expression of the cardiac ventricular α - and β -myosin heavy chain genes is developmentally and hormonally regulated. *J Biol Chem* 1984; 259: 6437–46.
33. Ladenson PW, Sherman SI, Baughman KL, Ray PE, Feldman AM. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5251–5.
34. Dieckman LJ, Solaro RJ. Effect of thyroid status on thin-filament Ca^{++} regulation and expression of troponin I in perinatal and adult rat hearts. *Circ Res* 1990; 67: 344–51.
35. Liang F, Webb P, Marimuthu A, Zhang S, Gardner DG. Triiodothyronine increases brain natriuretic peptide (BNP) gene transcription and amplifies endothelin-dependent BNP gene transcription and hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 15073–83.

36. Ladenson PW, Bloch KD, Seidman JG. Modulation of atrial natriuretic factor by thyroid hormone: messenger ribonucleic acid and peptide levels in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid rat atria and ventricles. *Endocrinology* 1988; 123: 652–9.
37. Dudley SC, Baumgarten CM. Bursting of cardiac sodium channels after acute exposure to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Circ Res* 1993; 73: 301–13.
38. Shimoni Y, Severson DL. Thyroid status and potassium currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: H576–H583.
39. Kim D, Smith TW, Marsh JD. Effect of thyroid hormone on slow calcium function in cultured chick ventricular cells. *J Clin Invest* 1987; 80: 88–94.
40. Götzsche LBH. L-Triiodothyronine acutely increases Ca^{2+} -uptake in the isolated, perfused rat heart. Changes in L-type Ca^{2+} -channels and β -receptors during short- and long-term hyper- and hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1994; 30: 171–9.
41. Davis PJ, Davis FB. Acute cellular actions of thyroid hormone and myocardial function. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: S16–S23.
42. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002; 12: 459–66.
43. Bottinelli R, Canepari M, Capelli V, Reggiani C. Maximum speed of shortening and ATPase activity in atrial and ventricular myocardia of hyperthyroid rats. *Am J Physiol* 1995; 269: C785–C790.
44. Tielens ET, Forder JC, Chatham JC, Marelli SP, Ladenson PW. Acute L-triiodothyronine administration potentiates inotropic responses to β -adrenergic stimulation in the isolated perfused rat heart. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 306–10.
45. Lin HY, Davis FB, Gordinier JK, Martino LJ, Davis PJ. Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells. *Am J Physiol* 1999; 276: C1014–C1024.
46. Mentzer RM Jr, Lasley RD, Jessel A, Karmazyn M. Intracellular sodium hydrogen exchange inhibition and clinical myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: S700–S708.
47. Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha- and β -adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev* 1983; 14: 378–87.
48. Coulombe P, Dusault JH, Walker P. Plasma catecholamine concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism* 1976; 25: 973–9.
49. Ratge D, Hansel-Bessey S, Wisser H. Altered plasma catecholamines and numbers of alpha- and beta-adrenergic receptors in platelets and leucocytes in hyperthyroid patients normalized under antithyroid treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 110: 75–82.
50. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Thyroid hormone modulation of agonist- β -adrenergic receptor interactions in the rat heart. *Life Sci* 1981; 28: 2529–36.
51. Hammond HK, White FC, Buxton IL, Saltzstein P, Brunton LL, Longhurst JC. Increased myocardial β -receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs. *Am J Physiol* 1987; 252: H283–H290.
52. Hohl CM, Wetzel S, Fertel RH, Wimsatt DK, Brierley GP, Altschuld RA. Hyperthyroid adult rat cardiomyocytes. I. Nucleotide content, beta- and alpha-adrenoreceptors, and cAMP production. *Am J Physiol* 1989; 257: 948–56.
53. Ransnas L, Hammond HK, Insel PA. Increased Gs in myocardial membranes from hyperthyroid pigs. *Clin Res* 1988; 36: 552A.
54. Bahouth SW. Thyroid hormones transcriptionally regulate the β 1-adrenergic receptor gene in cultured ventricular myocytes. *J Biol Chem* 1991; 266: 15863–9.
55. Bahouth SW, Cui X, Beauchamp MJ, Park EA. Thyroid hormone induces β 1-adrenergic receptor gene transcription through a direct repeat separated by five nucleotides. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 3223–37.
56. Ojamaa K, Klempner JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996; 6: 505–12.
57. Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Selke FW. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg* 1997; 85: 734–8.
58. Goldman S, Olajos M, Morkin E. Control of cardiac output in thyrotoxic calves: evaluation of changes in the systemic circulation. *J Clin Invest* 1984; 73: 358–65.
59. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and blood pressure regulation. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and treatment*. Raven Press, New York, 1994.
60. Streeten DHP, Anderson GH, Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. *Hypertension* 1988; 11: 78–83.
61. Bing RF, Briggs RS, Burden AC, Russell GI, Swales JD, Thurston H. Reversible hypertension and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1980; 13: 339–42.
62. Mohr-Kahaly S, Kahaly G, Meyer J. Cardiovascular involvement in thyroid disease. *Z Kardiol* 1996; 85: 219–31.
63. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 51–62.
64. Kahaly GJ. Thyroid and the heart. *Thyroid International* 1998; 4: 1–21.
65. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501–9.
66. Aronow WS. The heart and thyroid disease. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 219–29.
67. Nordyke RA, Gilbert FI, Harada AS. Graves' disease: influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148: 626–31.
68. Davis PJ, Davis FB. Hyperthyroidism in patients over the age of 60 years. *Medicine* 1974; 53: 161–81.
69. Diekman MJ, Harms MP, Endert E, Wieling W, Wiersinga WM. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 939–46.
70. Kim D, Smith TW. Effect of thyroid hormone on sodium pump sites, sodium content, and contractile response to cardiac glycosides in cultured chick ventricular cells. *J Clin Invest* 1984; 74: 1481–8.
71. Polikar R, Feld GK, Dittrich HC, Smith J, Nicod P. Effect of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 999–1002.
72. Northcote RJ, MacFarlane P, Kesson CM, Ballantyne D. Continuous 24-hour electrocardiography in thyrotoxicosis before and after treatment. *Am Heart J* 1986; 112: 339–44.
73. Roti E, Montermini M, Roti S, Gardini E, Robuschi G, Minelli R, Salvi M, Bentivoglio M, Guiducci U, Braverman LE. The effect of diltiazem, a calcium channel-blocking drug, on cardiac rate and rhythm in hyperthyroid patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1919–21.
74. Olshausen K, Bischoff S, Kahaly GJ, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Beyer J, Meyer J. Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism. *Am J Cardiol* 1989; 63: 930–3.
75. Kahaly GJ, Nieswandt J, Mohr-Kahaly S. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly. *Thyroid* 1998; 8: 1165–9.
76. Ronnov-Jensen V, Kirkegaard C. Hyperthyroidism – a disease of old age? *Br Med J* 1973; 1: 41–3.
77. Agner T, Almdal T, Thorsteinsson B, Agner E. A reevaluation of atrial fibrillation in thyrotoxicosis. *Dan Med Bull* 1984; 31: 157–9.
78. Mohacsi A, Worum F, Lorincz I, Nagy E, Ledövy A. Incidence of rhythm disorders in hyperthyrosis with special respect of old age form. *Acta Medica Hungarica* 1990; 47: 21–9.
79. Tenerz A, Forberg R, Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? *J Intern Med* 1990; 228: 229–33.
80. Savin CT, Geller A, Wolf P, Belanger A, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249–52.
81. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteiger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838–42.
82. Nakazawa K, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982; 72: 903–6.
83. Shimizu T, Koide S, Noh JY, Sugino K, Ito K, Nakazawa H. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid* 2002; 12: 489–93.
84. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Menard JF, Bercoff E. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 50–3.
85. Moliterno D, Debold CR, Robertson RM. Coronary vasospasm – relation to the hyperthyroid state. *Am J Med Sci* 1992; 304: 38–42.
86. Stafurkin JS, Gibberd JS, Tang FS. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Br Med J* 1972; 2: 688–90.
87. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention In Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116: 1–5.
88. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338: 712–8.
89. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Hyperthyroidism and cardiovascular morbidity and mortality. *Thyroid* 2002; 12: 483–8.
90. Goldman MB, Maloof F, Monson RR, Aschengrau A, Cooper DS, Ridgway EC. Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 969–80.
91. Hall P, Lundell G, Holm LE. Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 230–4.
92. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861–5.
93. Toft AD. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 512–6.
94. Biondi B, Palmieri E, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, Filetti S, Lombardi G, Perticone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4701–5.
95. Biondi B, Palmieri EA, Filetti S, Lombardi G, Fazio S. Mortality in elderly patients with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002; 359: 799–800.
96. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454–9.
97. Hu LW, Benvenuti LA, Liberti EA, Carneiro-Ramos MS, Barreto-Chaves ML. Thyroxine induced cardiac hypertrophy: influence of adrenergic nervous system versus renin-angiotensin system on myocyte remodeling. *Am J Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: 1473–80.
98. Kreuzberg U, Theissen P, Schicha H, Schröder F, Mehlhorn U, De Vivie ER, Boknik P, Neumann J, Grohe G, Herzig S. Single-channel activity and expression of atrial L-type Ca^{2+} channels in patients with latent hyperthyroidism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H723–H730.
99. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, Pigliari F, Mariotti S. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 159–64.
100. Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Beyer J, Meyer J. Left ventricular function analyzed by Doppler and echocardiographic methods in short-term hypothyroidism. *Am J Cardiol* 1995; 75: 645–8.
101. Pehowich DJ. Hypothyroid state and membrane fatty acid composition influence cardiac mitochondrial pyruvate oxidation. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1235: 231–8.
102. Keating FR, Parkin TW, Selby JB, Dickenson LS. Treatment of heart diseases associated with myxedema. *Prog Cardiovasc Dis* 1960; 3: 364–81.
103. Perk M, O'Neill BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol* 1997; 13: 273–6.
104. Ladenson PW, Levin AA, Ridgway EC, Daniels GH. Complications of surgery in hypothyroid patients. *Am J Med* 1984; 77: 261–6.
105. Sherman SI, Ladenson PW. Percutaneous transluminal angioplasty in hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 90: 367–70.
106. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260–5.
107. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 665–79.
108. Arem R, Rockey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1996; 6: 397–402.
109. Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, Bell GM, Hannan WJ, Muir AL, Toft AD. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q J Med* 1985; 224: 857–65.
110. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sacca L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064–7.
111. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1110–5.
112. Auer J, Eber B. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. *Acta Med Austriaca* 2003; 30: 98–9.
113. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperinos G, Marafelia P, Mantos J, Stamioatopoulos S, Koutras DA. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997; 7: 411–4.
114. Bell GM, Todd WT, Forfar JC, Martyn C, Wathen CG, Gow S, Riemersma R, Toft AD. Endorgan responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 83–9.
115. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, Sacca L, Bellastella A, Lombardi G. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 334–8.
116. Fazio S, Biondi B, Carella C, Sabatini D, Cittadini A, Panza N, Lombardi G, Sacca L. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of β -blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 79: 2222–6.
117. Mantzoros CS, Evangelopoulou K, Moses AC. Outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1995; 5: 383–7.
118. Auer J, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2003; 26: 569–73.
119. Auer J, Berent R, Eber B. Subclinical thyroid dysfunction and the heart. *Ann Int Med* 2003; 139: 865–6.
120. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 1584.
121. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Thyroid hormone and arrhythmogenic activity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 574–5.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)