

Aus dem Zentrum für Kardiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Patienten mit akuter Lungenembolie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Kristina Renate Pohl  
aus Wolfenbüttel

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

**Für meine Familie**

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
1 Einleitung und Zielsetzung .....	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Zielsetzung der Arbeit .....	2
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Akute Lungembolie .....	3
2.1.1 Epidemiologie .....	3
2.1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren.....	3
2.1.3 Symptome und klinische Zeichen .....	5
2.1.4 Diagnostik und initiale Risikostratifizierung .....	5
2.1.5 Weiterführende Risikostratifizierung .....	8
2.1.6 Initiale Therapie .....	10
2.2 Schilddrüsenfunktionsstörungen .....	11
2.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	11
2.2.2 Thyreotroper Regelkreislauf .....	12
2.2.3 Symptome.....	13
2.2.4 Diagnostik .....	14
2.2.5 Schilddrüsenfunktion bei kritischer Erkrankung .....	18
3 Material und Methoden .....	19
3.1 Studiendesign.....	19
3.2 Patientenkollektiv .....	19
3.3 Studienablauf .....	20
3.4 Risikostratifizierung.....	21

3.5	Bestimmung der Routinelaborparameter.....	22
3.6	Analyse der Schilddrüsenfunktionsparameter.....	22
3.7	Definition klinischer Endpunkte.....	25
3.8	Statistik.....	25
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	27
4.2	Beschreibung des Patientenkollektivs anhand anamnestisch bekannter Schilddrüsenerkrankungen.....	27
4.3	Vormedikation mit Schilddrüsenmedikamenten der Lungenembolie-Patienten.....	31
4.4	Beschreibung des Patientenkollektivs anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion.....	32
4.4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion unterteilt in dysthyreote und euthyreote Stoffwechsellage.....	32
4.4.2	Beschreibung des Patientenkollektivs anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion unterteilt in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Stoffwechsellage.....	36
4.4.3	Beschreibung des normotensiven Patientenkollektivs anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion unterteilt in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Stoffwechsellage.....	40
4.5	TSH-Konzentrationen bei normotensiven Patienten mit Lungenembolie.....	42
4.6	Konzentration der freien Schilddrüsenhormone bei normotensiven Patienten mit Lungenembolie.....	44
4.7	Prognostische Bedeutung von Schilddrüsenhormonkonzentrationen zur Vorhersage eines komplizierten Krankenhausverlaufes.....	48
4.8	Prognostische Relevanz von Schilddrüsenhormonkonzentrationen für das Langzeitüberleben nach akuter Lungenembolie.....	53
5	Diskussion.....	58
5.1	Prognostische Bedeutung der TSH-Konzentrationen.....	58

5.2	Erniedrigte fT3-Konzentrationen sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko im Langzeitverlauf assoziiert.....	61
5.3	Prognostische Bedeutung erhöhter fT4-Plasmakonzentrationen .....	65
5.4	Erhöhte rfT3-Konzentrationen haben insbesondere im Langzeitverlauf prognostische Bedeutung bei Patienten mit Lungenembolie .....	66
5.5	Stärken und Limitationen.....	68
6	Zusammenfassung .....	69
7	Literaturverzeichnis .....	71
8	Danksagung.....	79
9	Tabellarischer Lebenslauf .....	80

## Abkürzungsverzeichnis

[s]PESI .....	(simplified) Pulmonary Embolism Severity Index
Anti-TG.....	Thyroglobulin-Antikörper
Anti-TPO .....	Thyreoperoxidase-Autoantikörper
AUC.....	area under the curve, Fläche unter der Kurve
BMI .....	Body-Mass-Index
BNP .....	brain-natriuretisches Peptid
CMIA.....	Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay
CRP.....	C-reaktives Protein
CT.....	Computertomographie
CTPA .....	computertomographische Pulmonalisangiographie
ESC.....	European Society of Cardiology
ESS .....	Euthyroid-Sick-Syndrome
ft3.....	freies Trijodthyronin
ft4.....	freies Thyroxin
GFR .....	glomeruläre Filtrationsrate
Hb .....	Hämoglobin
H-FABP.....	heart-type fatty acid-binding protein
HR .....	Hazard Ratio
hsTnT .....	hoch sensitives Troponin T
IgG .....	Immunglobulin G
IQA.....	Interquartilsabstand
KI .....	Konfidenzintervall
LE .....	Lungenarterienembolie
LV.....	linker Ventrikel
NPW.....	negativer prädiktiver Wert
NTIS.....	Non-Thyroidal-Illness-Syndrome
NT-proBNP.....	N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid
OR .....	Odds Ratio
PEITHO.....	Pulmonary Embolism Thrombolysis Study
PERGO.....	Pulmonary Embolism Registry of Göttingen
PPW .....	positiver prädiktiver Wert

rfT3 ..... reverses freies Trijodthyronin  
 RLUs ..... relative Lichteinheiten  
 ROC ..... Receiver operating characteristics  
 RR ..... relatives Risiko  
 rT3 ..... reverses Trijodthyronin  
 RV ..... rechter Ventrikel/ rechtsventrikulär  
 RVD1 ..... basaler rechtsventrikulärer Durchmesser  
 RVEDD ..... rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser  
 T3 ..... Trijodthyronin  
 T4 ..... Thyroxin  
 TBG ..... Thyroxin-bindendes Globulin  
 TG ..... Thyreoglobulin  
 TPO ..... Thyreoperoxidase  
 TRAK ..... TSH-Rezeptor-Autoantikörper  
 TRH ..... Thyreotropin Releasing Hormone  
 TSH ..... Thyreoidea-stimulierendes Hormon  
 TTE ..... transthorakale Echokardiographie  
 TVT ..... tiefe (Bein-)venenthrombose  
 VCI ..... Vena cava inferior  
 VCS ..... Vena cava superior  
 VTE ..... venöse Thromboembolie(n)



## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Virchow'sche Trias.....	4
<b>Abbildung 2:</b> Vereinfachte Darstellung des thyreotropen Regelkreislaufes .....	13
<b>Abbildung 3:</b> Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
<b>Abbildung 4:</b> Korrelation zwischen fT3 (ng/l) und hsTnT (pg/ml).....	47
<b>Abbildung 5:</b> Korrelation zwischen fT4 (ng/l) und hsTnT (pg/ml).....	47
<b>Abbildung 6:</b> TSH- (A), fT4- (B), fT3- (C) und rFT3- (D) Konzentrationen bei Patienten mit kompliziertem versus unkompliziertem Hospitalverlauf .....	50
<b>Abbildung 7:</b> ROC-Kurve für rFT3 in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen während des stationären Aufenthaltes bei normotensiven Patienten .....	52
<b>Abbildung 8:</b> ROC-Kurve für fT3 als Prädiktor für das Versterben im Langzeitverlauf .....	53
<b>Abbildung 9:</b> ROC-Kurve für rFT3 als Prädiktor für das Versterben im Langzeitverlauf .....	54
<b>Abbildung 10:</b> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Langzeitüberlebens bei Patienten mit fT3-Konzentrationen < 1,71 ng/l (rot) versus fT3-Konzentrationen ≥ 1,71 ng/l (hellblau) .....	55
<b>Abbildung 11:</b> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Langzeitüberlebens bei Patienten mit fT4-Konzentrationen > 14,80 ng/l (rot) versus fT4-Konzentrationen ≤ 14,80 ng/l (hellblau) .....	55
<b>Abbildung 12:</b> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Langzeitüberlebens bei Patienten mit rFT3-Konzentrationen > 0,53 ng/ml (rot) versus rFT3-Konzentrationen ≤ 0,53 ng/ml (hellblau) .....	56

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Wells Score zur Abschätzung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit einer akuten Lungenembolie; modifiziert nach (4) .....	7
<b>Tabelle 2:</b>	Simplified Pulmonary Embolism Servitiy Index; modifiziert nach (15) .....	9
<b>Tabelle 3:</b>	Risikostratifizierung normotensiver Patienten mit akuter Lungenembolie; modifiziert nach (15, 25) .....	9
<b>Tabelle 4:</b>	ausgewählte Laborkonstellationen bei verschiedenen Schilddrüsenfunktionsstörungen; modifiziert nach (51-53, 57).....	14
<b>Tabelle 5:</b>	Auswahl an Faktoren, die die TSH-Plasmakonzentrationen beeinflussen können, modifiziert nach (56, 60-62) .....	15
<b>Tabelle 6:</b>	Charakteristika, Symptome und Risikofaktoren der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der anamnestisch erhobenen Schilddrüsenerkrankung in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten.....	29
<b>Tabelle 7:</b>	Komorbiditäten und Schilddrüsenparameter der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der anamnestisch erhobenen Schilddrüsenerkrankung in hypothyreoten, euthyreoten und hyperthyreote Patienten.....	30
<b>Tabelle 8:</b>	Risikostratifizierung und Outcomes der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der anamnestisch erhobenen Schilddrüsenerkrankung in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten.....	31
<b>Tabelle 9:</b>	Charakteristika, Symptome und Risikofaktoren der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in euthyreote und dysthyreote Patienten.....	33
<b>Tabelle 10:</b>	Komorbiditäten und Schilddrüsenparameter der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in euthyreote und dysthyreote Patienten.....	34
<b>Tabelle 11:</b>	Risikostratifizierung und Outcomes der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in euthyreote und dysthyreote Patienten.....	35
<b>Tabelle 12:</b>	Charakteristika der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten.....	36

<b>Tabelle 13:</b>	Symptome, Risikofaktoren und Komorbiditäten der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten.....	37
<b>Tabelle 14:</b>	Schilddrüsenfunktion der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote- und hyperthyreote Patienten.....	38
<b>Tabelle 15:</b>	Risikostratifizierung und Outcomes der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten.....	39
<b>Tabelle 16:</b>	Charakteristika und Symptome der 750 normotensiven Patienten unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten.....	40
<b>Tabelle 17:</b>	Komorbiditäten und Risikostratifizierung der 750 normotensiven Patienten unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten.....	41
<b>Tabelle 18:</b>	Korrelation von TSH-Konzentrationen mit Routinelaborparametern zum Zeitpunkt der Aufnahme .....	42
<b>Tabelle 19:</b>	Outcomes der 750 normotensiven Patienten unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten.....	43
<b>Tabelle 20:</b>	Vergleich der relativen Risiken für das Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion .....	43
<b>Tabelle 21:</b>	fT4- und fT3-Konzentrationen hypothyreoter, euthyreoter und hyperthyreoter normotensiver Patienten.....	45
<b>Tabelle 22:</b>	Korrelation zwischen fT3 (ng/l) und den bei Aufnahme bestimmten Routinelaborparametern.....	46
<b>Tabelle 23:</b>	Korrelation zwischen fT4 (ng/l) und den bei Aufnahme bestimmten Routinelaborparametern.....	46
<b>Tabelle 24:</b>	Vergleich der relativen Risiken für das Auftreten eines komplizierten Krankenhausverlaufes in Abhängigkeit der fT4- und fT3-Plasmakonzentrationen (ng/l).....	48
<b>Tabelle 25:</b>	Vergleich der Schilddrüsenhormonparameter bei normotensiven Patienten mit kompliziertem versus unkompliziertem Krankenhausaufenthalt.....	49

<b>Tabelle 26:</b>	Schilddrüsenhormonkonzentrationen als Prädiktoren für das Auftreten von Komplikationen im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes.....	52
<b>Tabelle 27:</b>	Prädiktoren für das Versterben im Langzeitverlauf bei 706 normotensiven Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden.....	57

# 1 Einleitung und Zielsetzung

## 1.1 Einleitung

Die akute Lungenarterienembolie (LE) stellt einen akuten vollständigen oder partiellen Verschluss einer oder mehrerer Lungenarterien dar und wird zusammen mit der tiefen (Bein-) venenthrombose (TVT) zum Formenkreis der venösen Thromboembolien (VTE) gezählt (1).

Nach dem Myokardinfarkt und dem Schlaganfall stellen VTE die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache dar (2). Risikofaktoren wie beispielsweise eine kürzlich zurückliegende Operation, Immobilität oder aktive Tumorerkrankungen sind mittlerweile hinreichend bekannt (3) und fließen in Tests für die Vorhersage der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit mit ein (4). Schwieriger gestaltet sich die Vorhersage eines komplizierten Verlaufes oder die der Langzeitmortalität nach akuter LE. In den letzten Jahren wurden zunehmend Parameter untersucht, die die Einschätzung der Prognose nach akuter LE verbessern sollen (5). Der im klinischen Alltag häufig verwendete (simplified) Pulmonary Embolism Severity Index ([s]PESI) ist ein Prognosescore, der es erlaubt eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der 30-Tage-Mortalität zu treffen (6). Nichtsdestotrotz bleibt die Vorhersage eines komplizierten Verlaufes nach akuter LE komplex und scheint von vielen, zum Teil bislang auch unbekanntem Faktoren, abhängig zu sein. In diesem Kontext wird auch die Schilddrüsendysfunktion diskutiert (7).

Schilddrüsenhormone nehmen Einfluss auf zahlreiche Organsysteme. Sie beeinflussen unter anderem den Wärme- und Energiehaushalt, die Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit, das Herzzeitvolumen sowie eine Vielzahl weiterer Stoffwechselfvorgänge (8). Im Rahmen kritischer Erkrankungen kann es zu Veränderungen des hypothalamischen-hypophysären-thyreotropen Regelkreislaufes kommen, sodass Veränderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen messbar sind (9). Insbesondere wird dabei häufig ein Abfall des Trijodthyronin (T3) beobachtet, während das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) in der Regel im Normbereich liegt. Ebenso kann im Rahmen kritischer Erkrankungen gehäuft ein Anstieg des reversen Trijodthyronin (rT3) beobachtet werden (10). Beim Vorliegen von erniedrigten fT3-Konzentrationen in Kombination mit normwertigen TSH-Konzentrationen wird auch von einem „Low-T3-Syndrom“, „Euthyroid- Sick- Syndrome“ (ESS) oder „Non-Thyroidal- Illness-Syndrom“ (NTIS) gesprochen (10). Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist ein NTIS mit einer schlechteren Prognose assoziiert (11).

## **1.2 Zielsetzung der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wurde die prognostische Relevanz verschiedener Schilddrüsenhormonparameter auf das Outcome bei Patienten mit akuter LE untersucht. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass außerhalb des Referenzbereiches liegende Konzentrationen des TSH, des freien Trijodthyronins (fT3), des freien Thyroxins (fT4) und des freien reversen Trijodthyronins (rfT3) eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich eines komplizierten Krankenhausverlaufes bei Patienten mit akuter LE haben. Eine weitere Zielsetzung bestand darin den Einfluss außerhalb des Referenzbereiches liegender Schilddrüsenhormonkonzentrationen auf die Langzeitmortalität nach akuter LE zu untersuchen.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Akute Lungembolie**

Die LE stellt einen akuten vollständigen oder partiellen Verschluss einer oder mehrere Lungenarterien durch einen Embolus dar. Die Emboliequelle stammt dabei in den meisten Fällen aus dem Einflussgebiet der Vena cava inferior (VCI). Nur selten hat der Embolus seinen Ursprung im Flussgebiet der Vena cava superior (VCS), im rechten Vorhof oder im rechten Ventrikel (12-15). Der Embolus besteht dabei am häufigsten aus thrombotischem Material (Thromboembolie); aber auch Lipide, Luft oder Fremdmaterial kommen als Emboliequelle in Frage (1).

#### **2.1.1 Epidemiologie**

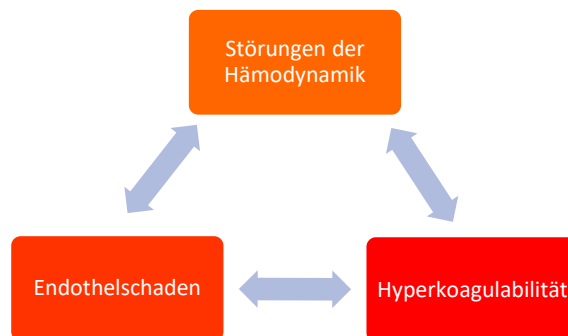
VTE, wozu die TVT und die LE zählen, stellen – wie bereits in der Einleitung erwähnt – nach dem Myokardinfarkt und dem Schlaganfall die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache dar (2). Eine akute LE ist dabei die bedrohlichste Variante einer VTE und die häufigste Ursache für Hospitalisierung und Mortalität. Daten zu den jährlichen Inzidenzraten von VTE schwanken zwischen 79 – 269 pro 100.000 Einwohner, wobei die Inzidenzraten in der asiatischen Bevölkerung niedriger und in der dunkelhäutigen Bevölkerung höher sind (3). In der europäischen Bevölkerung bewegen sich die jährlichen Inzidenzraten von VTE zwischen 104 und 183 pro 100.000 Einwohnern (16). Mit zunehmendem Lebensalter steigen die Inzidenzraten von VTE an (3, 16). In Deutschland lag die errechnete jährliche Inzidenzrate einer akuten LE zwischen 2005 und 2015 bei 99 pro 100.000 Einwohner. Während dieses Zeitraums stieg die jährliche Inzidenzrate von 85 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2005 auf 109 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2015, wohingegen ein Rückgang der stationären Fallsterblichkeitsraten beobachtet wurde (17).

#### **2.1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren**

Die Hämostase unterliegt präzisen Regulierungsmechanismen und biochemischen Vorgängen mit Aktivierung und Inhibition. Generell kann zwischen der primären (zellulären) und der sekundären (plasmatischen) Hämostase unterschieden werden. Beide Systeme führen in eine gemeinsame Endstrecke, die mit der Bildung eines stabilen Fibrinpolymergerüsts endet.

Bereits während der Phase der Blutgerinnung verhindern antithrombotische und fibrinolytische Komponenten eine überschießende Blutgerinnung. Störungen in diesem System können daher einerseits zur Thrombenbildung und andererseits zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (18).

Bereits im 19. Jahrhundert beschrieb der Pathologe Rudolf Virchow mit der Virchow'schen Trias Faktoren, die die Entstehung einer Thrombose begünstigen und die auch heute noch allgemein Anerkennung finden (19-21) (**Abbildung 1**).



**Abbildung 1:** Virchow'sche Trias

Zudem lassen sich diese Trias auch bei Betrachtung der Risikofaktoren für eine VTE wiederfinden (21). Bei der Mehrzahl der Patienten mit einer akuten LE sind Hinweise auf eine TVT nachweisbar (15, 20), sodass die Risikofaktoren einer TVT und einer LE schwierig separat betrachtet werden können (12, 13, 15).

Es sind bereits eine Vielzahl an genetischen als auch an situationsbedingten Risikofaktoren bekannt, wobei die VTE als das Resultat des Zusammenspiels und der Potenzierung einzelner Faktoren verstanden werden kann (19). Allgemein können temporäre von permanenten Risikofaktoren unterschieden werden (15); allerdings kann durch diese Unterscheidung allein noch keine Aussage hinsichtlich der Gewichtung des Risikofaktors getroffen werden. Daher ist es für den klinischen Alltag von Vorteil die verschiedenen Risikofaktoren entsprechend ihrem Chancenverhältnis (Odds Ratio) in schwache, moderate und starke Risikofaktoren zu unterteilen (21). Das Chancenverhältnis beschreibt dabei die Stärke des Zusammenhanges zwischen dem Risikofaktor und dem Auftreten einer VTE. Zu den stark prädisponierenden



Faktoren gehören unter anderem Frakturen der unteren Extremität, Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, größere Operationen und Traumata. Eine maligne Grunderkrankung, eine Herz- oder respiratorische Insuffizienz und eine Thrombophilie sind Beispiele für moderate prädisponierende Faktoren. Beispiele für schwache prädisponierende Faktoren sind Immobilisierung aufgrund langer Flugreisen oder Autofahrten, eine länger als drei Tage bestehende Bettruhe oder das Vorliegen eines Diabetes mellitus (15, 21).

### **2.1.3 Symptome und klinische Zeichen**

Eine der größten Herausforderungen bei der Diagnosestellung der akuten LE ist das Erkennen und richtige Einordnen der Symptome. Mögliche Symptome und klinische Zeichen, die auf eine LE hinweisen, sind oft unspezifisch (22) und lassen differentialdiagnostisch auch an anderen Erkrankungen denken (23), wodurch die Diagnosestellung erschwert und verzögert sein kann. Daher ist es wichtig die Symptome frühzeitig zu erkennen, um einerseits die LE als mögliche Differentialdiagnose in den Fokus zu rücken und um andererseits die klinische Vortestwahrscheinlichkeit für die weiterführende Diagnostik zu verbessern. Plötzlich einsetzende Dyspnoe, pleuritische Thoraxschmerzen und Husten (mit und ohne Hämoptysen) gehören dabei zu den Leitsymptomen der akuten LE (22, 24). Synkope oder Kollaps treten bei 8-17% der Patienten auf (19). Charakteristische klinische Zeichen sind insbesondere eine Tachykardie, Tachypnoe, Halsvenenstauung sowie klinische Zeichen einer TVT (lokale Überwärmung, Schwellung, Schmerz) (22, 24).

### **2.1.4 Diagnostik und initiale Risikostratifizierung**

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Verlegung der pulmonalen Endstrombahn variiert das Spektrum des klinischen Erscheinungsbildes einer akuten LE von asymptomatisch bis hin zum kardiogenen Schock (19). Die klinische Manifestation einer akuten LE findet auch in dem diagnostischen Algorithmus der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) Berücksichtigung (15, 25).

Bei der initialen Risikostratifizierung werden hämodynamisch stabile von hämodynamisch instabilen Patienten unterschieden. Hämodynamische Instabilität wird dabei definiert als persistierender systolischer Blutdruck unter 90mmHg oder als ein systolischer Blutdruckabfall von mindestens 40mmHg für länger als 15 Minuten, falls dieser nicht durch eine neu

aufgetretene Arrhythmie, Hypovolämie oder Sepsis zu erklären ist (15). Bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte initial eine computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA) durchgeführt werden, sofern die Patienten durch die Durchführung der CTPA nicht gefährdet werden (15, 26). Falls eine CTPA nicht sofort zur Verfügung steht oder aufgrund der Ausprägung der hämodynamischen Instabilität nicht möglich ist, sollte eine (bettseitige) transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt werden. Durch den Nachweis flottierender Thromben im rechten Atrium, im rechten Ventrikel (RV) oder in den proximalen Pulmonalarterien, kann die Diagnose der akuten LE gesichert werden (15). Der Nachweis einer RV Dysfunktion, bei gleichzeitigem Ausschluss anderer Ursachen der hämodynamischen Instabilität, gilt bei Hoch-Risikopatienten auch als ausreichend, um eine LE zu diagnostizieren und bei Abwesenheit von Kontraindikationen eine spezifische Reperfusionstherapie einzuleiten (15).

Bei hämodynamischer Stabilität und dem Verdacht auf eine akute LE steht die Sicherheit der Diagnostik und Vermeidung unnötiger Strahlenbelastung im Vordergrund. Die Kombination aus Anamnese, vorhandener Risikofaktoren und klinischer Symptomatik ermöglicht eine Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE. Das Abschätzen der Vortestwahrscheinlichkeit ist insbesondere auch für die weiterführende Diagnostik entscheidend und kann mit Hilfe von validierten Scores (beispielsweise dem Wells-Score oder dem revidierten Geneva Score) durchgeführt werden (15) (**Tabelle 1**). Ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE gering oder moderat (Drei-Stufen-Score) oder unwahrscheinlich (Zwei-Stufen-Score), ist eine anschließende Bestimmung der D-Dimer-Konzentration empfohlen, wohingegen bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit sofort eine CTPA durchgeführt werden sollte (27).

**Tabelle 1:** Wells Score zur Abschätzung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit einer akuten Lungenembolie; modifiziert nach (4)

<b>Symptome</b>	<b>Punkte</b>
Klinische Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose	3
Lungenembolie wahrscheinlicher als andere Diagnosen	3
Tachykardie (Herzfrequenz > 100/min)	1,5
Operation oder Immobilisation (> 3 Tage) innerhalb der letzten vier Wochen	1,5
Frühere Lungenembolie oder tiefe Beinvenenthrombose	1,5
Hämoptysen	1
Malignom (unter Therapie/ Behandlung innerhalb der letzten sechs Monate/ Palliativtherapie)	1
<b>Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie (Drei-Stufen-Score)</b>	
Gering	< 2
Mittel	2 – 6
Hoch	> 6
<b>Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie (Zwei-Stufen-Score)</b>	
Unwahrscheinlich	0 – 4
Wahrscheinlich	> 4

D-Dimere, als wichtiger Marker, sind Fibrinolyseprodukte; sie entstehen bei Aktivierung des endogenen Fibrinolyse-Systems, welches typischerweise bei einer Thrombose aktiviert wird mit dem Versuch den Thrombus aufzulösen. Die Plasmakonzentration der Fibrinolyseprodukte ist daher ein Parameter, der sowohl gesteigerte Gerinnungs- als auch Fibrinolyseaktivität aufzeigt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass dieser Laborparameter auch in Zusammenhang mit anderen Ereignissen oder Erkrankungen wie beispielsweise Traumata, Operationen, chronisch-entzündlichen Erkrankungen, aktiven Tumorerkrankungen, Blutungen oder physiologisch (Schwangerschaft, höheres Alter) erhöht sein kann (28). Angesichts vermehrt auftretender falsch positiver D-Dimer-Testergebnisse mit steigendem Alter, sind in den letzten Jahren zunehmend altersadjustierte D-Dimer-Grenzwerte in den Fokus gerückt. Schouten et al. konnten dabei zeigen, dass ein altersadjustierter Grenzwert für Patienten über 50 Jahren (Alter x 10 µg/l) die Spezifität des Testes erhöhen kann, ohne dabei signifikant an der Sensitivität und dem negativen prädiktiven Wert zu verlieren (29). Dieses Vorgehen konnte von Righini et al. bestätigt werden (30). Trotz der geringen Spezifität einer Erhöhung der

D-Dimer-Plasmakonzentration, kann aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes bei einem negativen Testergebnis eine VTE nahezu ausgeschlossen werden (31).

Liegen die D-Dimer-Plasmakonzentrationen oberhalb des altersentsprechenden Referenzwertes, wird zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer akuten LE die Durchführung einer CTPA empfohlen. Die CTPA stellt dabei den Goldstandard für die Diagnosesicherung einer akuten LE dar. Alternativ kann bei Vorliegen von Kontraindikationen (Kontrastmittelallergie, höhergradige Niereninsuffizienz) eine Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie durchgeführt werden (15). Vor der Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel für die CTPA ist es üblich die TSH-Plasmakonzentration zu bestimmen, um das Auftreten einer jodinduzierten Hyperthyreose oder einer thyreotoxischen Krise zu vermeiden. Bei TSH-Werten unterhalb des Referenzbereiches sollte gegebenenfalls eine Prophylaxe und Therapie mit einem Thyreostatikum erfolgen (32). Der Nachweis eines erhöhten oder erniedrigten TSH-Wertes liefert dabei einen ersten Hinweis auf das Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung und sollte durch die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone ergänzt werden. Bei Hinweisen auf eine Autoimmunthyreopathie empfiehlt es sich die Diagnostik um die Messung der Schilddrüsen-Autoantikörper zu erweitern (33).

### **2.1.5 Weiterführende Risikostratifizierung**

Bei der weiterführenden Risikostratifizierung erfolgt die Unterteilung normotensiver Patienten in Patienten mit „niedrigem“, „intermediär-niedrigem“ und „intermediär-hohem“ Risiko in den ersten 30 Tagen nach dem LE-Ereignis zu versterben. Laborchemische Ergebnisse, Befunde aus der Bildgebung sowie das Ergebnis des PESI-Scores oder der vereinfachten Version bilden dabei die Grundlage der weiterführenden Risikostratifizierung (15). In mehreren Studien konnte sowohl für den PESI- als auch für den sPESI-Score die Genauigkeit und Zuverlässigkeit zur prognostischen Einschätzung der 30-Tages-Mortalität und der daraus abzuleitenden Therapie belegt werden (5, 6). Klinische Parameter, die in den sPESI-Score mit einfließen, können in **Tabelle 2** eingesehen werden.

**Tabelle 2:** Simplified Pulmonary Embolism Severity Index; modifiziert nach (15)

Parameter	Punkte
Alter > 80 Jahre	1
Krebserkrankung (aktuell oder innerhalb der letzten sechs Monate)	1
Chronische Herz- oder Lungenerkrankung	1
Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 110$ /min)	1
Systolischer Blutdruck < 100mmHg	1
Arterielle Sauerstoffsättigung < 90%	1

LE-Patienten, deren sPESI-Score einen Wert < 1 Punkt beträgt, werden als „Niedrig-Risiko“-Patienten eingestuft. Bei Patienten mit „intermediärem-Risiko“ beträgt der sPESI-Score  $\geq 1$  Punkt (15). Das Risiko frühzeitig an einer akuten LE zu versterben liegt bei einem sPESI-Score  $\geq 1$  Punkt bei knapp 11% (5). Nachfolgend ist bei diesen Patienten eine weitere diagnostische Abklärung und Evaluation der Funktion des RV indiziert (34). Etablierte Methoden zur Evaluation einer RV Belastung beinhalten zum einen die visuelle Darstellung des RV mittels TTE (35, 36) oder Computertomographie (CT) (37). Zum anderen können erhöhte kardiale Biomarker (beispielsweise Troponin T, H-FABP, NT-proBNP) auf eine Dysfunktion des RV hinweisen (38-40). **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die Risikostratifizierung normotensiver Patienten mit akuter LE nach Empfehlung der ESC-Leitlinie (15).

**Tabelle 3:** Risikostratifizierung normotensiver Patienten mit akuter Lungenembolie; modifiziert nach (15, 25)

Risiko für	Risikoparameter			
	Hämodynamische Instabilität	PESI Klasse III-V/ sPESI $\geq 1$	RV-Dysfunktion in der TTE/ CT	Kardiale Biomarker
Intermediär-hoch	-	+	+	+
Intermediär-niedrig	-	+	eines von beiden oder keines positiv	
Niedrig	-	-	-	-

(s)PESI: (simplified) Pulmonary Embolism Severity Index; RV: rechtventrikulär; TTE: transthorakale Echokardiographie; CT: Computertomographie

### 2.1.6 Initiale Therapie

Die akute Rechtsherzbelastung ist die kritische Determinante bei Patienten mit akuter LE. Durch das Einschwemmen des Embolus in die Lungenstrombahn kommt es bei einer akuten LE zu einem plötzlichen Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast mit konsekutivem Anstieg der rechtsventrikulären Wandspannung, des rechtsventrikulären Sauerstoffverbrauchs und zum Abfall der rechtsventrikulären Koronarperfusion sowie des rechtsventrikulären Auswurfes (15, 25, 41). Bei hämodynamisch instabilen Patienten ist, neben allgemeinen kreislaufunterstützenden Maßnahmen und der sofortiger Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin, nach Bestätigung der Diagnose einer akuten LE, eine thrombolytische Therapie essenziell. Durch die systemische Thrombolysen kann die Thrombusmasse in der pulmonalen Strombahn in kurzer Zeit verringert und der pulmonalarterielle Druck gesenkt werden, wodurch eine Entlastung des RV erreicht wird. Bei Kontraindikationen gegen eine systemische Thrombolysen können alternativ chirurgische (Embolektomie) oder interventionelle Verfahren eingesetzt werden (15). Weitere Therapieoptionen wie beispielsweise eine thrombolytische Therapie mit reduzierter Dosis oder eine katheter-gestützte direkte thrombolytische Therapie erscheinen vielversprechend, bedürfen aber weiterer Investigationen (42).

Die Frage nach dem Nutzen einer thrombolytischen Therapie bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko wird kontrovers diskutiert. Der Reduzierung der Mortalität und der Kreislaufstabilisierung, stehen das erhöhte Risiko für intrakranielle und anderen (letalen) Blutungen gegenüber (43). In der Pulmonary Embolism Thrombolysis Studie (PEITHO), die den Einsatz von Tenekteplase (zusätzlich zur üblichen Therapie mit Heparin) im Vergleich zu Placebo (plus Heparin) bei normotensiven Patienten untersuchte, hatte die thrombolytische Therapie bei Patienten mit „intermediär-hohem“ Risiko keinen Einfluss auf die Langzeit-Mortalitätsraten. Ebenso wurden durch den Einsatz von Tenekteplase eine gegebenenfalls verbleibende Dyspnoe oder RV Dysfunktion nicht signifikant beeinflusst (44). Daher wird eine thrombolytische Therapie bei normotensiven Patienten nicht routinemäßig empfohlen; bei Anzeichen einer drohenden hämodynamischen Dekompensation sollte diese jedoch in Erwägung gezogen werden (15).

Normotensive Patienten mit „niedrigem“ oder „intermediär-niedrigem“ Risiko können initial mit unfraktioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux in gewichtsadaptierter Dosierung antikoaguliert werden. Für die initiale Therapie sind auch die

direkten oralen Antikoagulantien Rivaroxaban und Apixaban zugelassen (45). Nach initialer parenteraler Antikoagulation, ist auch eine Therapiefortführung mit Dabigatran oder Edoxaban möglich. Auch eine medikamentöse Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ist, im Anschluss nach vorübergehender überlappender Therapie mit Heparin, möglich (45).

## **2.2 Schilddrüsenfunktionsstörungen**

### **2.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren**

Schilddrüsenerkrankungen gehören zu den häufigsten endokrinologischen Erkrankungen. In Regionen mit suffizienter Jodzufuhr gehören autoimmune Schilddrüsenerkrankungen zu den häufigsten Ursachen von Schilddrüsenfunktionsstörungen (46). In einer Meta-Analyse, die die Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen in Europa untersuchte, lag die Prävalenz zuvor nicht diagnostizierter Schilddrüsenfunktionsstörungen bei insgesamt 6,71% (4,94% Hypothyreose, 1,72% Hyperthyreose) (47). Insgesamt sind Frauen sowohl von der Hypothyreose als auch von der Hyperthyreose häufiger betroffen als Männer. Die Prävalenz steigt zudem mit zunehmendem Lebensalter an (48, 49).

Die Ursachen für das Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen sind vielseitig. In Regionen mit suffizienter Jodzufuhr ist die chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto) die häufigste Ursache einer primären Hypothyreose. Im Verlauf dieser Autoimmunerkrankung kommt es zu einer T-Lymphozyten vermittelten Destruktion des Schilddrüsengewebes (50). Es gibt jedoch eine Vielzahl anderer Ursachen, die für das Vorliegen einer laborchemischen Schilddrüsenunterfunktion in Frage kommen. Beispielsweise eine unzureichende Substitution von Schilddrüsenersatzhormonen nach einer Thyreoidektomie oder Radiojodtherapie oder eine medikamentös-induzierte Hypothyreose durch eine Therapie mit Thyreostatika, Lithium oder Amiodaron, um nur einige mögliche beeinflussende Medikamente zu nennen. Auch eine zu hohe oder zu niedrige Jodzufuhr kann die Ursache einer primären Schilddrüsenunterfunktion sein (51). Ebenso kann aber auch eine kongenitale Hypothyreose vorliegen. In seltenen Fällen liegt die Ursache einer Hypothyreose im Hypophysenvorderlappen (sekundäre Hypothyreose) oder im Hypothalamus (tertiäre Hypothyreose) (50).

Auch bei der Hyperthyreose gibt es verschiedene Ätiologien. In Regionen mit ausreichender Jodzufuhr zählt der immunogen bedingte Morbus Basedow zu den häufigsten Ursachen einer

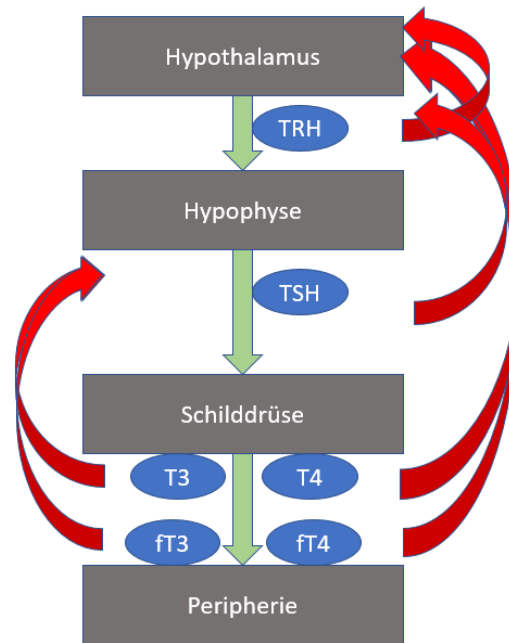
Hyperthyreose. Bei dieser Erkrankung kommt es zur Ausbildung von Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor (TRAK), die in den meisten Fällen zu einer Stimulation des TSH-Rezeptors und somit zu einer vermehrten TSH- und demzufolge zu einer vermehrten Trijodthyronin (T3)- und Thyroxin (T4)-Bildung und -Freisetzung führen (52). Ebenso kann eine hyperthyreote Stoffwechsellage auf funktionell autonome Areale in der Schilddrüse zurückzuführen sein oder passager bei einer Thyreoiditis auftreten. Seltener Ursachen für eine Hyperthyreose sind eine Gestationshyperthyreose oder eine Hyperthyreose durch paraneoplastische TSH-Produktion. Möglich ist auch eine zentrale Hyperthyreose aufgrund eines TSH-sezernierenden Hypophysenadenoms (52). Die Hyperthyreosis factitia ist eine durch exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen bedingte Hyperthyreose (52, 53).

### 2.2.2 Thyreotroper Regelkreislauf

Schilddrüsenhormone spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulation von Entwicklung, Wachstum und Stoffwechselprozessen. Die Homöostase der Schilddrüsenhormonkonzentrationen wird dabei durch den Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreislauf kontrolliert (8).

Im Hypothalamus wird das Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) gebildet und freigesetzt. Seinerseits stimuliert TRH im Hypophysenvorderlappen die Freisetzung des TSH, das wiederum die Produktion und Sekretion der peripheren Schilddrüsenhormone in der Schilddrüse anregt. Das Hauptsyntheseprodukt der Schilddrüse ist T4, wohingegen T3 vor allem extrathyroidal durch Deiodierung von T4 entsteht (8). Im Serum liegen die Schilddrüsenhormone nur zu einem geringen Anteil in freier (aktiver) Form vor und sind größtenteils an Serumproteinen gebunden. Ein Mangel an freien Schilddrüsenhormonen bewirkt eine vermehrte TRH- und TSH-Sekretion und somit eine vermehrte Synthese und Sekretion von T4 und T3. Umgekehrt bewirkt ein Überschuss an freien Schilddrüsenhormonen eine Suppression der TRH- und TSH-Produktion und -Sekretion und somit eine Reduktion der Schilddrüsenhormonsynthese (8) (**Abbildung 2**). Durch die gewebespezifische Verteilung der Deiodinasen (Enzyme, die für die Deiodierung der Schilddrüsenhormone verantwortlich sind) findet eine weitere Regulierung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen statt (54).





**Abbildung 2:** Vereinfachte Darstellung des thyreotropen Regelkreislaufes

### 2.2.3 Symptome

Die klinischen Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung sind vielfältig und oft unspezifisch. Je nach Schweregrad der Funktionsstörung sind dabei asymptomatische bis lebensbedrohliche Verläufe möglich (51, 55). Typische Symptome bei einer Unterfunktion der Schilddrüse sind beispielweise: Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen, Obstipation, Heiserkeit, trockene Haut und Haarausfall, Bradykardie, Muskelschwäche und -krämpfe sowie Zyklusanomalien und Unfruchtbarkeit (51). Demgegenüber äußert sich ein Schilddrüsenhormonüberschuss vor allem durch Symptome wie Palpitationen, Unruhegefühl, Zittern, Gewichtsverlust, erhöhte Stuhlfrequenz, Schwitzen und Wärmeempfindlichkeit, um nur einige der möglichen Symptome zu nennen. Bei einem Morbus Basedow kann zusätzlich ein Exophthalmus entstehen (52).

## 2.2.4 Diagnostik

### Thyreoidea stimulierendes Hormon

Das basale TSH ist ein zentraler Parameter in der Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Bereits latente Funktionsstörungen der Schilddrüse können durch erhöhte beziehungsweise erniedrigte TSH-Konzentrationen, bei peripherer euthyreoter Stoffwechsellage, erkannt werden (56). Eine auffällige TSH-Konzentration sollte durch eine zweite Bestimmung verifiziert sowie durch die Bestimmung der fT4- und fT3-Konzentrationen ergänzt werden, sodass latente von manifesten Funktionsstörungen unterschieden werden können (**Tabelle 4**) (51, 52). Zur Klärung der Ätiologie einer Schilddrüsenfunktionsstörung empfiehlt es sich die Diagnostik um die Bestimmung der Schilddrüsen-Autoantikörper und um die Sonographie der Schilddrüse zu ergänzen (53).

**Tabelle 4:** ausgewählte Laborkonstellationen bei verschiedenen Schilddrüsenfunktionsstörungen; modifiziert nach (51-53, 57)

	TSH	fT3	fT4
Latente primäre Hypothyreose	↑	n	n
Manifeste primäre Hypothyreose	↑	(↓)	↓
Sekundäre oder tertiäre Hypothyreose	↓	↓	↓
Latente primäre Hyperthyreose	↓	n	n
Manifeste primäre Hyperthyreose	↓	↑	↑
Sekundäre oder tertiäre Hyperthyreose	↑	↑	↑
Hyperthyreosis factitia	n	n	↑
Low-T3-Syndrome	(↓) /n	↓	in der Regel normwertig

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; fT3: freie Trijodthyronin; fT4: freies Thyroxin; ↑: erhöht; ↓: erniedrigt; n: normwertig

Probleme bei der Bestimmung des TSH-Spiegels ergeben sich vor allem durch eine Vielzahl von Einflussfaktoren. Zum einen unterliegt die TSH-Sekretion einer zirkadianen Rhythmik mit einem Maximum in den Abendstunden und zu Beginn der Nacht (56). Des Weiteren gibt es einige Medikamente, die die TSH-Konzentrationen beeinflussen können und somit zu falsch

erhöhten oder erniedrigten Messwerten führen können (56). Auch ein reduzierter Allgemeinzustand oder eine Schwangerschaft beeinflussen die TSH-Plasmakonzentrationen (18, 56, 58-61). **Tabelle 5** zeigt eine Auswahl möglicher Einflussfaktoren auf die TSH-Plasmakonzentration.

**Tabelle 5:** Auswahl an Faktoren, die die TSH-Plasmakonzentrationen beeinflussen können, modifiziert nach (56, 60-62)

<b>Erhöhung der TSH-Konzentration</b>	<b>Erniedrigung der TSH-Konzentration</b>
Reduzierter Allgemeinzustand	Frühschwangerschaft
Anabole Stoffwechsellage	Katabole Stoffwechsellage, Fasten
Übergewicht	Dopaminagonisten
Lithium	Glucocorticoide, Somatostatinanaloga
Thyrosinkinase-Inhibitoren	Metformin
Amiodaron	(Amiodaron)
Jodzufuhr	(Jodzufuhr)

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

### **Thyroxin und freies Thyroxin**

T<sub>4</sub>, auch als Tetrajodthyronin bezeichnet, ist das Hauptsyntheseprodukt der Schilddrüse, welches aber mit weitaus geringerer biologischer Aktivität als T<sub>3</sub> ausgestattet ist. Die Sekretionsrate von T<sub>4</sub> wird maßgeblich im Rahmen des thyreotropen Regelkreises durch die TSH-Sekretion reguliert (8). Im Blut hat T<sub>4</sub>, gebunden an Plasmaproteine, eine Halbwertszeit von circa sieben Tagen. Mehr als 99% des T<sub>4</sub> liegen proteingebunden, insbesondere an das Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), Transthyretin und Albumin, vor (58). Die Schilddrüsenhormone sind jedoch nur in freier Form biologisch aktiv (8, 18).

Mögliche Störfaktoren der Messergebnisse ergeben sich beispielsweise durch Medikamente, die T<sub>4</sub> und T<sub>3</sub> aus ihrer Proteinbindung verdrängen. Insbesondere Antikonvulsiva wie Carbamazepin oder Phenytoin führen bereits in therapeutischen Dosierungen zur Verdrängung von T<sub>4</sub> und T<sub>3</sub> aus den Proteinbindung. Bei der Bestimmung der freien Schilddrüsenhormonkonzentrationen treten die messbaren Effekte insbesondere bei hohen

Dosierungen beziehungsweise in geringem Umfang auf (57).

### **Trijodthyronin und freies Trijodthyronin**

T<sub>3</sub> wird im Gegensatz zu T<sub>4</sub> zu 80% in der Peripherie durch Monodejodierung an 5'-Position des äußeren Benzolringes aus T<sub>4</sub> gebildet und stammt nur zu 20% direkt aus der Schilddrüse (8, 18). Auch bei T<sub>3</sub> besteht eine hohe Bindung an Plasmaproteine. Die Halbwertszeit von T<sub>3</sub> beträgt nur etwa einen Tag, wohingegen fT<sub>3</sub> eine weitaus höhere biologische Aktivität im Vergleich zu fT<sub>4</sub> aufweist (58).

fT<sub>3</sub> bindet als lipophiles Hormon an intrazellulären Rezeptoren. Die gewebespezifische Exprimierung der T<sub>3</sub>-Rezeptoren sowie die Vielfalt der T<sub>3</sub>-responsiven Gene, ermöglichen dadurch eine sehr heterogene Wirkung des Schilddrüsenhormons (8). Zudem sind permissive Effekte, wie beispielweise die zunehmende Katecholaminempfindlichkeit vieler Zellen in Gegenwart von T<sub>3</sub>, beschrieben (18). Mögliche Einflussfaktoren auf die (f)T<sub>3</sub>-Plasmakonzentration ergeben sich, ebenso wie bei (f)T<sub>4</sub>, unter anderem durch die Verdrängung von T<sub>3</sub> aus der Plasmaproteinbindung sowie durch Faktoren, die die Deiodierung von T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub> beeinträchtigen können (57, 63).

### **Reverses Trijodthyronin**

rT<sub>3</sub> ist ebenso wie das T<sub>3</sub> ein Derivat des T<sub>4</sub>. Es entsteht durch Deiodierung an der Position 5 des inneren Benzolrings von T<sub>4</sub>. rT<sub>3</sub> ist biologisch inaktiv, da es nicht an den T<sub>3</sub>-Rezeptor der Zellen binden kann (18).

Die Deiodierung von T<sub>3</sub> zu rT<sub>3</sub> erfolgt vorrangig durch die Deiodinase Typ 3, deren Aktivität insbesondere bei schweren akuten und chronischen Erkrankungen sowie in der Embryonalzeit erhöht ist (64). Erhöhte rT<sub>3</sub>-Plasmakonzentrationen können jedoch auch im Rahmen einer Therapie mit Amiodaron, Betablockern oder Glucocorticoiden oder bei unzureichender Nahrungsaufnahme vorliegen (65).

### **Thyreoperoxidase und Auto-Antikörper**

Das Enzym Thyreoperoxidase (TPO) ist ein membranständiges Hämoprotein, das in der apikalen Zellmembran von Thyreozyten vorkommt. Es katalysiert dabei drei entscheidende Schritte bei der Synthese von Schilddrüsenhormonen: 1) die Oxidation von Jodid, 2) die Jodierung der Tyrosylreste des Thyreoglobulins und 3) die Kopplung der jodierten Tyrosylreste (18).

Bei unterschiedlichen autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen kann es zur Ausbildung von Autoantikörpern gegen das Enzym kommen. Thyreoperoxidase-Autoantikörper (Anti-TPO) sind insbesondere bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis nachweisbar. Die Wahrscheinlichkeit eine Schilddrüsenunterfunktion zu entwickeln, steigt dabei mit der Höhe der Anti-TPO-Konzentrationen (66).

### **TSH-Rezeptor-Antikörper**

TSH-Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein gekoppelten Membranrezeptoren. Der TSH-Rezeptor ist kontinuierlich aktiv und wird durch die Anwesenheit von TSH in seiner Wirkung verstärkt. Durch die Bindung von TSH an seinen Rezeptor werden verschiedene Signalkaskaden aktiviert, sodass folglich die Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone T3 und T4 sowie das Wachstum der Schilddrüse stimuliert wird (18). TSH-Rezeptoren werden nicht nur in der Schilddrüse exprimiert, sondern auch in einer Vielzahl anderer Gewebe (67).

TSH-Rezeptor-Antikörper treten insbesondere bei Morbus Basedow auf. Die Wirkung der TSH-Rezeptor-Antikörper kann dabei sowohl stimulierend, inhibierend als auch neutral sein (67). In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um stimulierende Antikörper; infolgedessen kommt es zu einer Schilddrüsenüberfunktion und einem Schilddrüsenwachstum. Zudem korreliert die Konzentration der TSH-Rezeptor-Antikörper mit der Schwere der Hyperthyreose (67).

### **Thyreoglobulin und Auto-Antikörper**

Thyreoglobulin (TG) ist ein Glykoprotein, das maßgeblich an der Schilddrüsenhormonsynthese beteiligt ist. TG wird TSH-abhängig in den Thyreozyten gebildet und in den Schilddrüsenfollikeln gespeichert. Es dient dabei nicht nur als Trägermolekül für die

Schilddrüsenhormonsynthese, sondern auch als Speicherort der Schilddrüsenhormone T3 und T4 (18). Antikörper gegen Thyreoglobulin (Anti-TG) können bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen erhöht sein (66) und dienen zudem als Tumormarker bei verschiedenen malignen Schilddrüsenerkrankungen (68-70).

### **2.2.5 Schilddrüsenfunktion bei kritischer Erkrankung**

Kritische Erkrankungen können mit Veränderungen der Schilddrüsenhormonparameter einhergehen, ohne dass hierbei eine primäre Schilddrüsenerkrankung vorliegt. Dieses Phänomen wird auch als ESS oder als NTIS bezeichnet (10). In den meisten Fällen liegen dabei erniedrigte (f)T3-Konzentrationen in Kombination mit normalen oder leicht erniedrigten TSH-Konzentrationen vor; dieser Zustand wird auch als Low-T3-Syndrom bezeichnet (9). Zusätzlich können (f)T4-Konzentrationen erhöht, erniedrigt oder normwertig und/oder rT3-Konzentrationen erhöht sein (10).

Ob diese Veränderungen im Schilddrüsenhormonmetabolismus im Rahmen kritischer Erkrankungen eine adaptive, zu vernachlässigende Begleitreaktion, eine protektive Reaktion des Körpers oder gar einen krankhaften Zustand darstellen, wird kontrovers diskutiert (9, 64, 71, 72). Verschiedene Ursachen werden für die Veränderungen im Schilddrüsenmetabolismus verantwortlich gemacht. Zum einen können akute kritische, aber auch chronische Erkrankungen mit einer veränderten Aktivität der Deiodinasen einhergehen (9, 10, 71). Deiodinasen sind Selenoenzyme, die für die Aktivierung und Inaktivierung der Iodothyronine verantwortlich sind (54, 73). Die veränderte Aktivität dieser Enzyme im Rahmen kritischer Erkrankungen kann unter anderem zu einer vermehrten Deiodierung von T4 zu rT3 und gleichzeitig zu einer verminderten Deiodierung von T4 zu T3 führen (10). Zum anderen können veränderte Serumkonzentrationen der Transportproteine, insbesondere des TBG, Albumins und Transthyretins, zu außerhalb des Referenzbereiches liegender Schilddrüsenhormonkonzentrationen führen. Hinzu kommt eine mögliche Beeinträchtigung der TRH- und TSH-Sekretion sowie Auswirkungen auf die Aktivität der nukleären Schilddrüsenhormonrezeptoren durch kritische Erkrankungen (10).

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Insgesamt wurden im Zeitraum zwischen Oktober 2005 und Oktober 2017, 916 Patienten mit bestätigter LE in die monozentrische, prospektive Kohortenstudie (Pulmonary Embolism Registry of Göttingen [PERGO]) eingeschlossen. Das Studienprotokoll wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki geführt und durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Antragsnummer: 11/5/02 und 14/6/10). Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie handelt, lagen die Entscheidungen bezüglich Diagnostik und Therapie komplett in der Verantwortung des behandelnden Arztes und wurden durch das Studienprotokoll nicht beeinflusst.

### 3.2 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten  $\geq 18$  Jahre mit objektiv bestätigter LE, die nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über den Ablauf, Nutzen und Risiken der Studie ihre informierte schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gaben. Bei gesetzlich betreuten Patienten erfolgte zudem die Aufklärung und Einwilligung des Betreuers. Von den 916 eingeschlossenen Patienten wurden 85 Patienten aus unterschiedlichen Gründen nicht bei den weiteren Analysen berücksichtigt, sodass für die finalen Analysen somit 831 Patienten (90,7%) in der Studie verblieben. Das Flussdiagramm kann in **Abbildung 3** eingesehen werden.

916 Patienten  $\geq$  18 Jahre mit objektiv bestätigter Lungenembolie wurden zwischen Oktober 2005 und Oktober 2017 in die monozentrische, prospektive Kohortenstudie PERGO eingeschlossen.

**Ausschlusskriterien:**

- 57 Fehlende TSH-Plasmakonzentration vor Durchführung der diagnostischen Computertomographie mit Pulmonalisangiographie
- 0 Widerruf der zuvor erteilten Einwilligung oder Ablehnung der Teilnahme
- 27 Andere kardiovaskuläre Erkrankungen waren für die Beschwerdesymptomatik vordergründig (z.B. Myokardinfarkt, dekompensierte Linksherzinsuffizienz, schwere pulmonale Erkrankungen)
- 1 fehlende Daten

831 Patienten wurden in die Analysen eingeschlossen

**Abbildung 3:** Ein- und Ausschlusskriterien

### 3.3 Studienablauf

Entsprechend der zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie aktuellen ESC-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der LE (25), erfolgte initial die Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE mit Hilfe des Wells Score (**Tabelle 1**). Bei Patienten mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit hinsichtlich des Vorliegens einer LE sowie bei Patienten mit einer niedrigen oder intermediären Wahrscheinlichkeit und positivem D-Dimer-Test, erfolgte die Diagnosesicherung durch ein bildgebendes Verfahren, bevorzugt durch die CTPA mit Kontrastmittelgabe. Alternative bildgebende Verfahren zur Diagnosesicherung, die insbesondere bei Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber der CTPA angewandt wurden, waren die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie oder die Pulmonalisangiographie. Bei hämodynamisch instabilen Patienten, bei denen ein radiologisches bildgebendes Verfahren aufgrund des kritischen Zustandes nicht durchgeführt werden konnte, erfolgte die Diagnosesicherung mittels einer TTE mit Nachweis von freien Thromben im rechten Vorhof, der Arteria pulmonalis und/oder im RV und/oder einer akuten RV Dysfunktion entsprechend der ESC Leitlinie (15, 25).



Im Rahmen der Routinediagnostik wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme von allen Patienten venöse Blutproben entnommen. Diese wurden im Zentrallabor der Abteilung für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen analysiert, nach standardisierten Protokollen bearbeitet und anschließend die Restblutmengen, entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls, bei -80°C eingefroren („Rückstellproben“).

Mit Hilfe eines standardisierten Datenerfassungsbogens wurden Informationen zu Risikofaktoren, Vorerkrankungen und -medikation, Symptomen, diagnostischen Ergebnissen, Therapie und Krankheitsverlauf der Patienten festgehalten.

Daten zum klinischen Langzeitverlauf wurden nach sechs Monaten durch klinische Nachuntersuchungen in der kardiologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Göttingen oder durch einen niedergelassenen Kardiologen ermittelt. Die Untersuchungsergebnisse der niedergelassenen Kardiologen wurden durch ein telefonisches Kontaktieren des jeweiligen behandelnden Hausarztes erfragt. Zudem wurde durch Kontaktaufnahme mit den entsprechenden Einwohnermeldeämtern das Langzeitüberleben beziehungsweise Versterben (Todesdatum) der Patienten ermittelt.

### **3.4 Risikostratifizierung**

Eine weitere Risikostratifizierung erfolgte bei normotensiven Patienten anhand echokardiographischer, computertomographischer und laborchemischer Ergebnisse, die auf eine RV Dysfunktion hinwiesen. Eine RV Dysfunktion in der TTE ist bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Versterben im Kurzzeitverlauf assoziiert (15, 25, 35, 74). In der vorliegenden Studie wurde eine RV Dysfunktion in der Echokardiographie definiert durch das Vorliegen einer der folgenden Parameter: (i) einer RV Dilatation (RV/LV), (ii) eines erhöhten rechtsventrikulären enddiastolischen Diameters (RVEDD) oder (iii) eines erhöhten basalen rechtsventrikulären Diameters (RVD1) (> 30 mmHg) in Kombination mit dem Fehlen eines inspiratorischen Kollapses der VCI (36). In der CTPA wurde eine RV Dysfunktion definiert als RV Dilatation ( $RV/LV \geq 1$ ) (37). Zudem wurden die etablierten kardialen Biomarker NT-proBNP und hoch sensitives Troponin T (hsTnT) für die Beurteilung einer RV Dysfunktion beziehungsweise einer myokardialen Schädigung genutzt. Als prognostisch relevant wurden dabei Plasmakonzentrationen von NT-pro BNP  $\geq 600$  pg/ml und hsTnT  $\geq 14$  pg/ml angesehen (38, 40). Anhand dieser Parameter in Kombination mit dem Ergebnis des sPESI-Scores, wurde

die Gruppe der normotensiven Patienten weiter unterteilt in Patienten mit niedrigem, intermediär-niedrigem und intermediär-hohem Risiko (siehe **Tabelle 3**). Die Risikostratifizierung der LE-Patienten wurde anhand der in diesem Zeitraum gültigen ESC-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der LE des Jahres 2014 vorgenommen (25).

### **3.5 Bestimmung der Routinelaborparameter**

Die Bestimmung der laborchemischen Routineparameter, einschließlich hsTnT- und NT-proBNP-Konzentrationen, erfolgte unabhängig von der Studienteilnahme durch die Abteilung der Klinischen Chemie der Universitätsmedizin Göttingen. Falls eine Bestimmung der hsTnT- oder NT-proBNP-Plasmakonzentrationen nicht im Rahmen der Routinediagnostik stattfand, erfolgte die Nachbestimmung aus den tiefgefrorenen Rückstellproben durch die Abteilung Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen sowie durch die Abteilung für Klinische Chemie der Universitätsmedizin in Mainz.

### **3.6 Analyse der Schilddrüsenfunktionsparameter**

Die Messung der TSH-Plasmakonzentrationen wurde im Rahmen der Routinediagnostik bei Aufnahme der Patienten mit akuter LE vor Durchführung der CTPA vorgenommen. Die Analyse der Biomarker fT3, fT4, rFT3, Anti-TPO erfolgte aus den Rückstellproben nach (möglichst) einmaligem Auftauen im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz. Falls keine Messerergebnisse der TSH-Plasmakonzentrationen aus der primären Analyse im Zentrallabor in Göttingen vorlagen, wurden auch diese aus den Rückstellproben im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz nachbestimmt. Schon bei Aufnahme bestimmte fT3-, fT4-, rFT3- und Anti-TPO-Plasmakonzentrationen wurden ebenfalls in die Datenbank übernommen, falls nicht genügend Material für Nachmessungen aus den Rückstellproben zur Verfügung stand.

## **TSH**

Die TSH-Plasmakonzentrationen wurden mit Hilfe eines zwei-Schritt Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay (CMIA) bestimmt. Im ersten Schritt werden die Proben mit einem anti- $\beta$  TSH Antikörper, der an beschichtete paramagnetische Mikropartikel gebunden ist, und dem TSH Assay Verdünnungsmittel vermischt. Nach dem Waschen wird in einem zweiten Schritt ein anti- $\alpha$  TSH Acridinium-markiertes Konjugat hinzugefügt. Danach werden die Pre-Trigger- und die Triggerlösungen dem Reaktionsansatz zugegeben. Die resultierende Chemilumineszenzreaktion wird in relativen Lichteinheiten (RLUs) gemessen. Ein direkter Zusammenhang besteht dabei zwischen der Menge an TSH in der Probe und den RLUs, die durch ein optisches System detektiert werden. TSH-Plasmakonzentrationen zwischen 0,35 – 4,94 ml U/l wurde dabei als im Referenzbereich liegend definiert.

## **Freies T3**

Die fT3-Plasmakonzentrationen wurden ebenso mit Hilfe eines zwei-Schritt CMIA gemessen. Im ersten Schritt werden die Proben und die anti-T3 beschichteten paramagnetischen Mikropartikel vermischt. Freies T3 der jeweiligen Probe bindet an die anti-T3 beschichteten Mikropartikel. Nach dem Waschen wird im zweiten Schritt ein T3 Acridinium-markiertes Konjugat hinzugefügt. Danach werden die Pre-Trigger- und die Triggerlösungen dem Reaktionsansatz zugefügt. Die resultierende Chemilumineszenzreaktion wird in RLUs gemessen. Ein inverser Zusammenhang besteht dabei zwischen der Menge an freiem T3 in der Probe und den RLUs. FT3- Plasmakonzentrationen zwischen 1,71 – 3,71 ng/l wurden dabei als im Referenzbereich liegend definiert.

## **Freies T4**

Auch die fT4-Plasmakonzentrationen wurden mit Hilfe eines zwei-Schritt CMIA ermittelt. Der erste Schritt beinhaltet die jeweiligen Proben und die anti-T4 beschichteten paramagnetischen Mikropartikel zu vermischen. Das fT4 in der Probe bindet an die anti-T4 beschichteten Mikropartikel. Nach dem Waschen wird im zweiten Schritt ein T4 Acridinium-markiertes Konjugat hinzugefügt. Danach werden die Pre-Trigger- und die Triggerlösungen dem Reaktionsansatz zugegeben. Die resultierende Chemilumineszenzreaktion wird auch hier in RLUs gemessen. Ein inverser Zusammenhang besteht dabei zwischen der Menge an freiem

T4 in der Probe und den RLUs, die durch das optische System detektiert werden. FT4-Plasmakonzentrationen zwischen 7,00 – 14,80 ng/l wurden dabei als im Referenzbereich liegend definiert.

### **Reverses T3**

Plasmakonzentrationen des rFT3 wurden mittels eines Radioimmunoassays bestimmt. Im ersten Schritt wird die Probe mit einem radioaktiv markierten Antigen (rFT3 radioaktiv markiert) sowie mit einem spezifischen Antikörper gegen rFT3 zusammengefügt. Dabei kommt es zu einer kompetitiven Reaktion zwischen dem radioaktiv markierten und dem zu messenden rFT3 der Probe um die Antikörper-Bindungsstellen sowie zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen. Nach der Inkubationszeit wird nicht gebundenes rFT3 ausgewaschen. Anschließend wird mit Hilfe eines Gammazählers die Radioaktivität der entstandenen Komplexe aus Antikörpern und radioaktiv markierten rFT3 gemessen. Die Radioaktivität zeigt sich dabei antiproportional zur rFT3-Konzentration der Probe. rFT3-Plasmakonzentrationen zwischen 0,14 – 0,30 ng/ml wurden als im Referenzbereich liegend definiert.

### **Thyreoperoxidase-Antikörper**

Die Anti-TPO-Plasmakonzentrationen wurden mit Hilfe eines zwei-Schritt CMIA bestimmt um das Vorhandensein von IgG Thyreoperoxidase-Antikörpern nachzuweisen. Im ersten Schritt wird die Probe mit Assay Verdünnungsmittel und TPO-beschichteten paramagnetischen Mikropartikeln vermischt und inkubiert. Anti-TPO der Probe (falls vorhanden) bindet dann an die TPO-beschichteten Mikropartikel. Nach dem Waschen wird im zweiten Schritt ein anti-human IgG Acridinium-markiertes Konjugat hinzugefügt. Nach einer erneuten Inkubation und Waschungsphase, werden Pre-Trigger- und Triggerlösung dem Reaktionsansatz zugefügt. Die resultierende Chemilumineszenzreaktion wird in RLUs gemessen. Ein direkter Zusammenhang besteht dabei zwischen der Menge an Anti-TPO in der Probe und den RLUs, die durch das optische System detektiert werden. Anti-TPO-Konzentrationen < 5,61 IU/ml wurden dabei, in Anlehnung an die Herstellerangaben, als nicht erhöht definiert. Konzentrationen von Anti-TPO < 0,50 IU/ml gingen mit 0,49 IU/ml in die weiteren Analysen ein.

### 3.7 Definition klinischer Endpunkte

Über den Zeitraum des Krankenhausaufenthalts der LE-Patienten wurden Beobachtungsdaten der Patienten erhoben. Der primäre Endpunkt eines komplizierten Krankenhausverlaufes wurde definiert durch das Vorliegen mindestens einer der folgenden Komplikationen: (i) Notwendigkeit einer Katecholamintherapie (ausgenommen Dobutamin bis maximal 5 µg/kg/min), (ii) endotracheale Intubation oder (iii) kardiopulmonale Reanimation. Ein Versterben in Langzeitverlauf wurde zudem als sekundärer Endpunkt definiert.

### 3.8 Statistik

Die Computer-gestützten statistischen Analysen wurde mittels der IBM SPSS Software (Version 24.0 und 25.0; Armonk, New York, USA) durchgeführt. Alle Tests waren zweiseitig und das Signifikanzniveau wurde als  $\alpha < 0,05$  definiert.

Um kontinuierliche Variablen auf das Vorliegen einer Normalverteilung zu testen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Da die kontinuierlichen Variablen keiner Normalverteilung folgten, wurden die Ergebnisse als Median mit entsprechenden 25. und 75. Perzentilen (Interquartilsabstand, IQA) dargestellt und mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests verglichen. Zum Vergleich der kategorialen Variablen wurde, in Abhängigkeit von der Stichprobengröße, der exakte Fisher-Test oder der Chi-Quadrat-Test verwendet. Um einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen zu identifizieren und deren Stärke zu beschreiben, wurde der Spearman Rho Korrelationskoeffizient ermittelt.

Zur Beurteilung der prognostischen Relevanz der Schilddrüsenhormonparameter auf einen komplizierten Krankenhausverlauf wurden univariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

Für die Berechnung der Fläche unter der Kurve (area under the curve [AUC]), bezogen auf verschiedene Endpunkte der Studie, wurden Receiver operating characteristics (ROC) Analysen durchgeführt. Der optimale Cut-Off-Wert für rT3 wurde mit Hilfe des Youden-Index bestimmt. Der errechnete Cut-off-Wert wurde durch die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktivem Wert (PPW) und negativem prädiktivem Wert (NPW) ergänzt.

Zur Ermittlung von Prädiktoren für die Langzeitmortalität wurden Cox-Regressionsanalysen vorgenommen und die Ergebnisse als Hazard Ratio (HR) mit korrespondierendem 95%-Konfidenzintervall aufgeführt. Auf Grundlage der vom Labor vorgegebenen Referenzwerte für die Schilddrüsenhormonparameter und dem errechneten Cut-off-Wert für  $rT_3$ , wurden Überlebensraten mittels Kaplan-Meier-Analysen erstellt, anhand des Log-rank Test miteinander verglichen und als Überlebenskurven graphisch dargestellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden im Zeitraum zwischen Oktober 2005 bis Oktober 2017 916 Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren mit bestätigter LE in die monozentrische prospektive Kohortenstudie PERGO eingeschlossen. Aus verschiedenen Gründen wurden 85 Patienten bei den weiteren Analysen nicht berücksichtigt, sodass für die finalen Analysen 831 Patienten (90,7%) verblieben (hierzu kann auch nochmals ein Überblick im Flussdiagramm der **Abbildung 3** gewonnen werden). Das mediane Alter des Patientenkollektivs lag bei 69 (IQA: 56-77) Jahren und setzte sich aus 434 (52,2%) Frauen und 397 (47,8%) Männern zusammen.

Die Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer LE erfolgte durch eines oder mehrere bildgebende Verfahren. Die weitaus größte Anzahl, nämlich 769 Patienten (92,5%), erhielt eine CTPA zur Diagnosesicherung, während bei 51 Patienten (6,1%) eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie und bei vier Patienten (0,5%) eine Pulmonalisangiographie als diagnostisches Verfahren genutzt wurde. Acht Patienten (1,0%) erhielten mindestens zwei bildgebende Verfahren. Der Nachweis frei flottierender Thromben im rechten Vorhof, RV oder in den proximalen Anteilen der Pulmonalarterien oder die Detektion einer akuten RV Dysfunktion bei Kreislaufinstabilität, sicherte bei zehn Patienten (1,2%) die Verdachtsdiagnose der akuten LE. Insgesamt wurde bei 506 Patienten (60,9%) innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Aufnahme eine TTE durchgeführt; davon wiesen 270 Patienten (53,4%) eine RV Dysfunktion auf. Insgesamt wiesen 570 Patienten (68,6%) eine RV Dysfunktion in der TTE oder in der CT auf.

### 4.2 Beschreibung des Patientenkollektivs anhand anamnestisch bekannter Schilddrüsenerkrankungen

Mithilfe eines standardisierten Befragungsbogens und auf Grundlage von Vorbefunden, wurden anamnestisch bekannte Schilddrüsenerkrankungen erfasst. Zum Zeitpunkt der Aufnahme war bei 173 Patienten (20,8%) eine Schilddrüsenerkrankung bekannt, davon bestand bei 151 Patienten (18,2%) eine vorbekannte Hypothyreose und bei 22 Patienten (2,6%) eine Hyperthyreose (**Tabelle 6**). Bei 658 Patienten (79,2%) war keine Schilddrüsenerkrankung vorbeschrieben. Patienten mit einer anamnetischen Hypothyreose waren häufiger weiblich (113 [74,8%] vs. 309 [47,0%];  $p < 0,001$ ) und hatten durchschnittlich

einen höheren Body-Mass-Index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (28,1 [25. bis 75. Perzentil: 25,0/ 32,0]  $\text{kg}/\text{m}^2$  vs. 27,3 [25. bis 75. Perzentil: 24,1/ 31,1]  $\text{kg}/\text{m}^2$ ;  $p= 0,042$ ), im Vergleich zu Patienten ohne anamnestische Schilddrüsenerkrankung. Im Vergleich waren Patienten mit einer bekannten Schilddrüsenüberfunktion signifikant älter als Patienten ohne vorbekannte Schilddrüsenerkrankung (76,5 [25. bis 75. Perzentil: 70,5 bis 83,3] Jahre vs. 69 [25. bis 75. Perzentil: 54 bis 77] Jahre;  $p= 0,004$ ) (**Tabelle 6**).

Es bestand kein signifikanter Unterschied im Vergleich der TSH-Plasmakonzentrationen zwischen anamnestisch hypothyreoten und euthyreoten Patienten (1,46 [25. bis 75. Perzentil: 0,75-3,34] ml U/l vs. 1,27 [25. bis 75. Perzentil: 0,80-2,15] ml U/l;  $p= 0,071$ ) (**Tabelle 7**). Patienten mit einer vorbekannten Hypothyreose wiesen häufiger erhöhte hsTnT-Plasmakonzentrationen ( $\text{hsTnT} \geq 14 \text{ pg}/\text{ml}$ ) (90 [75,6%] vs. 368 [64,7%];  $p= 0,025$ ) auf und besaßen häufiger einen sPESI-Score  $\geq 1$  Punkt (121 [80,1%] vs. 440 [66,9%];  $p= 0,001$ ) verglichen mit Patienten ohne vorbekannte Schilddrüsenerkrankung (**Tabelle 8**). Zudem kam es bei Patienten mit bekannter Schilddrüsenunterfunktion häufiger zu Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes, definiert als Notwendigkeit einer Katecholamintherapie, mechanischer Beatmung, kardiopulmonaler Reanimation oder eines LE-assoziiertes Todes, im Vergleich zu Patienten ohne vorbeschriebene Schilddrüsenerkrankung (27 [17,9%] vs. 76 [11,6%];  $p= 0,035$ ). Ein häufigeres Versterben im Langzeitverlauf war bei Patienten mit bekannter Hypothyreose, verglichen mit Patienten ohne vorbeschriebene Schilddrüsenerkrankung, jedoch nicht zu verzeichnen (46 [30,9%] vs. 196 [30,2%];  $p= 0,890$ ) (**Tabelle 8**).

Die TSH-Plasmakonzentrationen lagen bei Patienten mit vorbekannter Hyperthyreose signifikant niedriger (0,40 [25. bis 75. Perzentil: 0,17-1,23] ml U/l vs. 1,27 [25. bis 75. Perzentil: 0,80-2,15] ml U/l;  $p= 0,001$ ) verglichen mit Patienten ohne vorbestehende Schilddrüsenerkrankung (**Tabelle 7**). Des Weiteren kam es bei Patienten mit bekannter Hyperthyreose häufiger zu einem komplizierten Krankenhausaufenthalt (8 [36,4%] vs. 76 [11,6%];  $p= 0,003$ ) sowie zu einem häufigeren Versterben im Langzeitverlauf (13 [59,1%] vs. 196 [30,2%];  $p= 0,008$ ), verglichen mit Patienten ohne vorbekannte Schilddrüsenerkrankung (**Tabelle 8**). Die **Tabellen 6, 7 und 8** geben einen Überblick über die Kohorte auf Grundlage der anamnestisch erhobenen Schilddrüsenerkrankungen.



Ergebnisse

**Tabelle 6:** Charakteristika, Symptome und Risikofaktoren der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der anamnestisch erhobenen Schilddrüsenerkrankung in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten

	<b>Hypothyreot</b> <b>(n= 151)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Euthyreot</b> <b>(n= 658)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Hyperthyreot</b> <b>(n= 22)</b>
<b>Kohorte allgemein</b>					
Alter (Median IQA Jahre)	68 (60/77)	0,351	69 (54/77)	<b>0,004</b>	76,5 (70,5/83,3)
Geschlecht (weiblich)	113 (74,8%)	<b>&lt;0,001</b>	309 (47,0%)	0,483	12 (54,5%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,1 (25,0/32,0) (n= 145)	<b>0,042</b>	27,3 (24,1/31,1) (n= 625)	0,852	25,9 (23,0/34,2) (n= 20)
<b>Symptome</b>					
Thorakale Schmerzen	67 (44,4%)	0,545	308 (47,1%) (n= 654)	0,286	13 (59,1%)
Dyspnoe	124 (82,1%)	0,475	521 (79,5%) (n= 655)	1,000	18 (81,8%)
Hämoptysen	3 (2,0%)	0,601	22 (3,4%) (n= 655)	1,000	0
Synkope	29 (19,2%)	0,660	116 (17,7%) (n= 656)	0,781	3 (13,6%)
Beginn der Symptomatik < 24 Stunden	92 (61,3%) (n= 150)	0,129	357 (54,5%) (n= 655)	0,126	16 (72,7%)
<b>Risikofaktoren</b>					
Frühere tiefe Venenthrombose	36 (23,8%)	0,829	151 (23,0%) (n= 656)	0,599	6 (28,6%) (n= 21)
frühere Lungenembolie	19 (12,6%)	0,363	66 (10,1%) (n= 656)	<b>0,017</b>	6 (28,6%) (n= 21)
Operation< 4 Wochen	43 (28,5%)	<b>0,002</b>	113 (17,2%) (n= 656)	0,781	4 (18,2%)
Trauma< 4 Wochen	8 (5,3%)	0,356	24 (3,7%) (n= 656)	0,568	1 (4,5%)
Immobilisation	43 (28,5%)	0,157	151 (23,0%) (n= 656)	0,439	3 (13,6%)

IQA: Interquartilsabstand; BMI: Body-Mass-Index

Ergebnisse

**Tabelle 7:** Komorbiditäten und Schilddrüsenparameter der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der anamnestisch erhobenen Schilddrüsenerkrankung in hypothyreoten, euthyreoten und hyperthyreote Patienten

	Hypothyreot (n= 151)	p-Wert	Euthyreot (n= 658)	p-Wert	Hyperthyreot (n= 22)
<b>Komorbiditäten</b>					
Arterielle Hypertonie	104 (68,9%)	0,065	400 (60,8%)	0,118	17 (77,3%)
Malige Tumorerkrankung	38 (25,2%)	<b>0,034</b>	116 (17,7%) (n= 657)	0,400	2 (9,1%)
Diabetes mellitus	30 (19,9%)	0,159	100 (15,2%)	0,065	7 (31,8%)
Koronare Herzkrankheit	28 (18,5%)	0,757	115 (17,5%)	0,782	3 (13,6%)
Chronische Herzinsuffizienz	25 (16,6%)	0,642	99 (15,0%)	0,064	7 (31,8%)
Chronische Lungenerkrankung	13 (8,6%)	0,969	56 (8,5%)	0,428	3 (13,6%)
Chronische Niereninsuffizienz	28 (18,5%)	0,050	82 (12,5%) (n= 657)	0,508	4 (18,2%)
<b>Schilddrüsenparameter</b>					
TSH (mIU/l) (Median IQA)	1,46 (0,75/3,34)	0,071	1,27 (0,80/2,15)	<b>0,001</b>	0,40 (0,17/1,23)
fT3 (ng/l) (Median IQA)	2,3 (1,8/2,7) (n= 107)	<b>&lt;0,001</b>	2,7 (2,2/3,0) (n= 381)	0,673	2,60 (2,0/3,1) (n= 19)
fT4 (ng/l) (Median IQA)	13,0 (10,6/15,5) (n= 107)	<b>0,016</b>	12,0 (10,4/14,0) (n= 381)	0,347	12,5 (11,0/15,0) (n= 19)
Anti-TPO (IU/ml) (Median IQA)	0,49 (0,49/5,48) (n= 78)	0,241	0,49 (0,49/0,95) (n= 313)	0,826	0,49 (0,49/0,65) (n= 12)
rfT3 (ng/ml) (Median IQA)	0,39 (0,27/0,54) (n= 64)	<b>0,011</b>	0,3 (0,22/0,43) (n= 247)	0,974	0,3 (0,21/0,5) (n= 11)

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; IQA: Interquartilsabstand; fT3: freies Trijodthyronin, fT4: freies Thyroxin, Anti-TPO: Thyreoperoxidas-Autoantikörper; rfT3: reverses freies Trijodthyronin;

**Tabelle 8:** Risikostratifizierung und Outcomes der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der anamnestisch erhobenen Schilddrüsenerkrankung in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten

	<b>Hypothyreot</b> <b>(n= 151)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Euthyreot</b> <b>(n= 658)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Hyperthyreot</b> <b>(n= 22)</b>
<b>Risikostratifizierung</b>					
Tachykardie (HF $\geq$ 100/min)	42 (29,0%) (n= 145)	0,124	145 (22,9%) (n= 633)	0,813	6 (30,0%) (n= 20)
Hypoxie (SpO <sub>2</sub> < 90%)	46 (35,4%) (n= 130)	0,109	160 (28,3%) (n= 566)	0,614	7 (35,0%) (n= 20)
Hypotonie (Blutdruck systolisch< 100 mmHg)	16 (11,5%) (n= 139)	0,757	66 (10,6%) (n= 622)	0,419	1 (5,0%) (n= 20)
RV-Dysfunktion in der TTE oder CT	105 (72,9%) (n= 144)	0,795	449 (71,8%) (n= 625)	0,807	16 (76,2%) (n= 21)
hsTnT $\geq$ 14 pg/ml	90 (75,6%) (n= 119)	<b>0,025</b>	368 (64,7%) (n= 569)	0,798	12 (70,6%) (n= 17)
NT-proBNP $\geq$ 600 pg/ml	66 (60,6%) (n= 109)	0,112	260 (51,8%) (n= 502)	0,239	12 (66,7%) (n= 18)
sPESI-Class $\geq$ 1Punkt	121 (80,1%)	<b>0,001</b>	440 (66,9%)	0,651	16 (72,7%)
<b>Outcomes</b>					
Komplikationen	27 (17,9%)	<b>0,035</b>	76 (11,6%)	<b>0,003</b>	8 (36,4%)
Tod im Langzeitverlauf	46 (30,9%) (n= 149)	0,890	196 (30,2%) (n= 650)	<b>0,008</b>	13 (59,1%)

HF: Herzfrequenz; SpO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung; RV: rechtsventrikulär; TTE: transthorakale Echokardiographie; CT: Computertomographie; hsTnT: hoch sensitives Troponin T; NT-proBNP: N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid; sPESI: simplified Pulmonary Embolism severity Index

### 4.3 Vormedikation mit Schilddrüsenmedikamenten der Lungenembolie-Patienten

Insgesamt lagen bei 745 Patienten (99,3%) Angaben bezüglich einer bestehenden Therapie mit Schilddrüsenmedikamenten vor. Bei 153 Patienten (20,5%) bestand eine Vormedikation mit Schilddrüsenmedikamenten; davon nahmen 123 Patienten (16,5%) Schilddrüsenersatzhormone und 30 Patienten (4,0%) Thyreostatika ein. Von den mit Schilddrüsenmedikamenten behandelten Patienten wiesen nur 64,7% der Patienten normwertige TSH-Konzentrationen auf. Bei 17 Patienten (11,1%) bestand eine iatrogen-induzierte Hyperthyreose durch vorbestehende Medikation mit Schilddrüsenersatzhormonen; wohingegen bei ebenfalls 17 Patienten (11,1%) die bestehende

Therapie mit Schilddrüsenersatzhormonen unzureichend war. Bei einem Patienten (0,7%) bestand durch die Einnahme von Thyreostatika eine iatrogene Hypothyreose und bei 19 Patienten (12,4%) lag trotz Thyreostatikaeinnahme eine hyperthyreote Stoffwechsellaage vor.

#### **4.4 Beschreibung des Patientenkollektivs anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion**

##### **4.4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion unterteilt in dysthyreote und euthyreote Stoffwechsellaage**

Zunächst wurde das Patientenkollektiv anhand der TSH-Plasmakonzentrationen, die vor Durchführung der CTPA bestimmt wurden, in Patienten mit euthyreoter (TSH: 0,35- 4,94 ml U/l) und Patienten mit dysthyreoter Stoffwechsellaage (TSH< 0,35 ml U/l oder TSH> 4,94 ml U/l) aufgeteilt. Insgesamt wiesen bei Aufnahme 734 Patienten (88,3%) laborchemisch eine euthyreote Stoffwechsellaage auf; bei 97 Patienten (11,7%) lag die TSH-Plasmakonzentration außerhalb des Referenzbereiches. Dysthyreote Patienten waren im Durchschnitt signifikant älter als euthyreote Patienten (72 [25. bis 75. Perzentil: 61,5 bis 79] Jahre vs. 68 [25. bis 75. Perzentil: 55 bis 77] Jahre;  $p= 0,017$ ) (**Tabelle 9**).

Bei Betrachtung der Schilddrüsenparameter fanden sich bei dysthyreoten Patienten, verglichen mit euthyreoten Patienten, signifikant höhere rfT3-Plasmakonzentrationen (0,37 [25. bis 75. Perzentil: 0,28- 0,58] ng/ml vs. 0,30 [25. bis 75. Perzentil: 0,22- 0,44] ng/ml,  $p= 0,024$ ). Wohingegen kein signifikanter Unterschied der gemessenen Anti-TPO-Plasmakonzentrationen vorlag (**Tabelle 10**).

Ergebnisse

**Tabelle 9:** Charakteristika, Symptome und Risikofaktoren der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in euthyreote und dysthyreote Patienten

	Schilddrüsenfunktionsstörung (TSH < 0,35 oder > 4,94 ml U/l) (n = 97)	p-Wert	Keine Schilddrüsenfunktionsstörung (TSH: 0,35-4,94 ml U/l) (n = 734)
<b>Kohorte allgemein</b>			
Alter (Median IQA Jahre)	72 (61,5/79)	<b>0,017</b>	68 (55/77)
Geschlecht (weiblich)	56 (57,7%)	0,248	378 (51,5%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,9 (24,5/32,1) (n = 91)	0,275	27,4 (24,2/31,2) (n = 699)
<b>Symptome</b>			
Thorakale Schmerzen	39 (40,6%) (n = 96)	0,189	349 (47,7%) (n = 731)
Dyspnoe	76 (78,4%)	0,651	587 (80,3%) (n = 731)
Hämoptysen	2 (2,1%)	0,758	23 (3,1%) (n = 731)
Synkope	25 (25,8%)	<b>0,030</b>	123 (16,8%) (n = 732)
Beginn der Symptomatik < 24 Stunden	59 (60,8%)	0,331	406 (55,6%) (n = 730)
<b>Risikofaktoren</b>			
Frühere tiefe Venenthrombose	20 (20,8%) (n = 96)	0,542	173 (23,6%) (n = 732)
Frühere Lungenembolie	10 (10,4%) (n = 96)	1,000	81 (11,1%) (n = 732)
Operation < 4 Wochen	27 (28,1%) (n = 96)	<b>0,020</b>	133 (18,1%) (n = 733)
Trauma < 4 Wochen	2 (2,1%) (n = 96)	0,414	31 (4,2%) (n = 733)
Immobilisation	28 (28,9%)	0,209	169 (23,1%) (n = 732)

TSH: Thyreoida-stimulierendes Hormon; IQA: Interquartilsabstand; BMI: Body-Mass-Index

Ergebnisse

**Tabelle 10:** Komorbiditäten und Schilddrüsenparameter der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in euthyreote und dysthyreote Patienten.

	Schilddrüsenfunktionsstörung (TSH < 0,35 oder > 4,94 ml U/l) (n= 97)	p-Wert	Keine Schilddrüsenfunktionsstörung (TSH: 0,35-4,94 ml U/l) (n= 734)
<b>Komorbiditäten</b>			
Arterielle Hypertonie	69 (71,1%)	0,067	452 (61,6%)
Maligne Tumorerkrankung	25 (25,8%)	0,061	131 (17,9%) (n= 733)
Diabetes mellitus	21 (21,6%)	0,145	116 (15,8%)
Koronare Herzkrankheit	16 (16,5%)	0,767	130 (17,7%)
Chronische Herzinsuffizienz	16 (16,5%)	0,834	115 (15,7%)
Chronische Lungenerkrankungen	11 (11,3%)	0,319	61 (8,3%)
Chronische Niereninsuffizienz	16 (16,5%)	0,401	98 (13,4%) (n= 733)
<b>Schilddrüsenparameter</b>			
TSH (ml U/l) (Median IQA)	0,28 (0,11/6,31)	<b>0,005</b>	1,30 (0,84/2,15)
fT3 (ng/l) (Median IQA)	2,50 (2,05/3,10) (n= 89)	0,464	2,60 (2,20/2,93) (n= 418)
fT4 (ng/l) (Median IQA)	12,50 (10,35/15,45) (n= 89)	0,311	12,00 (10,50/14,00) (n= 418)
Anti-TPO (IU/ml) (Median IQA)	0,49 (0,49/0,58) (n= 50)	0,193	0,49 (0,49/1,22) (n= 353)
rfT3 (ng/ml) (Median IQA)	0,37 (0,28/0,58) (n= 46)	<b>0,024</b>	0,30 (0,22/0,44) (n= 276)

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; IQA: Interquartilsabstand; fT3: freies Trijodthyronin, fT4: freies Thyroxin, Anti-TPO: Thyreoperoxidas-Autoantikörper; rfT3: reverses freies Trijodthyronin;

Laborchemisch wiesen Patienten mit TSH-Konzentrationen außerhalb des Referenzbereiches, im Vergleich zu euthyreoten Patienten, häufiger hsTnT-Konzentrationen  $\geq 14$  pg/ml (63 [77,8%] vs. 407 [65,2%];  $p= 0,024$ ) und NT-proBNP-Konzentrationen  $\geq 600$  pg/ml (53 [67,9%] vs. 285 [51,7%];  $p= 0,007$ ) auf und besaßen häufiger eine sPESI-Class  $\geq 1$  Punkt (79 [81,4%] vs. 498 [67,8%];  $p= 0,006$ ) (**Tabelle 11**). Darüber hinaus wurden bei dysthyreoten Patienten häufiger Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes beobachtet

## Ergebnisse

(26 [26,8%] vs. 85 [11,6%];  $p < 0,001$ ). Dies ging mit einem höheren Versterben der dysthyreote Patienten, verglichen mit euthyreoten Patienten, im Langzeitverlauf einher (46 [47,4%] vs. 209 [28,9%];  $p < 0,001$ ) (**Tabelle 11**).

**Tabelle 11:** Risikostratifizierung und Outcomes der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in euthyreote und dysthyreote Patienten

	<b>Schilddrüsenfunktionsstörung (TSH &lt; 0,35 oder &gt; 4,94 ml U/l) (n= 97)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Keine Schilddrüsenfunktionsstörung (TSH: 0,35-4,94 ml U/l) (n= 734)</b>
<b>Risikostratifizierung</b>			
Tachykardie (HF $\geq$ 100/min)	36 (40,4%) (n= 89)	0,323	249 (35,1%) (n= 709)
Hypoxie (SpO <sub>2</sub> < 90%)	25 (30,1%) (n= 83)	0,937	188 (29,7%) (n= 633)
Hypotonie (Blutdruck systolisch < 100 mmHg)	13 (14,9%) (n= 87)	0,166	70 (10,1%) (n= 694)
RV-Dysfunktion in der TTE oder CT	70 (79,5%) (n= 88)	0,101	500 (71,2%) (n= 702)
hsTnT $\geq$ 14pg/ml	63 (77,8%) (n= 81)	<b>0,024</b>	407 (65,2%) (n= 624)
NT-proBNP $\geq$ 600 pg/ml	53 (67,9%) (n= 78)	<b>0,007</b>	285 (51,7%) (n= 551)
sPESI-Class $\geq$ 1 Punkt	79 (81,4%)	<b>0,006</b>	498 (67,8%)
<b>Outcomes</b>			
Komplikationen	26 (26,8%)	<b>&lt;0,001</b>	85 (11,6%)
Tod im Langzeitverlauf	46 (47,4%)	<b>&lt;0,001</b>	209 (28,9%) (n= 724)

HF: Herzfrequenz; SpO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung; RV: rechtsventrikulär; TTE: transthorakale Echokardiographie; CT: Computertomographie; hsTnT: hoch sensitives Troponin T; NT-proBNP: N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid; sPESI: simplified Pulmonary Embolism severity Index

#### 4.4.2 Beschreibung des Patientenkollektivs anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion unterteilt in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Stoffwechsellage

Nach vorheriger laborchemischer Unterteilung in Patienten mit euthyreoter und dysthyreoter Schilddrüsenfunktion, erfolgte die weitere Unterteilung der dysthyreoten Stoffwechsellage in hypothyreote oder hyperthyreote Patienten. Patienten mit TSH-Konzentrationen > 4,94 ml U/l wurden dabei als hypothyreot und Patienten mit TSH-Konzentrationen < 0,35 ml U/l als hyperthyreot eingruppiert. Eine Unterteilung in latente oder manifeste Hypo- oder Hyperthyreose fand nicht zusätzlich statt. Insgesamt wiesen 40 (4,8%) Patienten eine erhöhte TSH-Plasmakonzentration auf, bei 734 (88,3%) Patienten lag die TSH-Konzentration innerhalb des Referenzbereiches und bei 57 (6,9%) Patienten war die TSH-Konzentration erniedrigt (**Tabelle 14**). Insgesamt waren 434 (52,2%) der Teilnehmer weiblich und 397 (47,8%) männlich. Das mediane Alter in der hyperthyreoten Gruppe lag bei 71 (25. bis 75. Perzentil: 64 bis 78,5) Jahren und war, im Vergleich zur euthyreoten Gruppe mit 68 (25. bis 75. Perzentil: 55 bis 77) Jahren, signifikant höher ( $p=0,030$ ) (**Tabelle 12**).

**Tabelle 12:** Charakteristika der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten.

	Hypothyreot (n= 40)	p-Wert	Euthyreot (n= 734)	p-Wert	Hyperthyreot (n= 57)
<b>Kohorte allgemein</b>					
Alter (Median IQA Jahre)	74 (57,5/79)	0,216	68 (55/77)	<b>0,030</b>	71 (64/78,5)
Geschlecht (weiblich)	24 (60,0%)	0,332	378 (51,5%)	0,499	32 (56,1%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,7 (24,1/30,9) (n= 36)	0,852	27,4 (24,2/31,2) (n= 699)	0,197	28,5 (24,5/33,5) (n= 55)

IQA: Interquartilsabstand; BMI: Body-Mass-Index



Ergebnisse

**Tabelle 13:** Symptome, Risikofaktoren und Komorbiditäten der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten

	Hypothyreot (n= 40)	p-Wert	Euthyreot (n= 734)	p-Wert	Hyperthyreot (n= 57)
<b>Symptome</b>					
Thorakale Schmerzen	18 (46,2%) (n= 39)	0,847	349 (47,7%) (n= 731)	0,112	21 (36,8%)
Dyspnoe	32 (80,0%)	1,000	587 (80,3%) (n= 731)	0,572	44 (77,2%)
Hämoptysen	1 (2,5%)	1,000	23 (3,1%) (n= 731)	1,000	1 (1,8%)
Synkope	13 (32,5%)	<b>0,011</b>	123 (16,8%) (n= 732)	0,412	12 (21,1%)
Beginn der Symptomatik < 24 Stunden	27 (67,5%)	0,140	406 (55,6%) (n= 730)	0,939	32 (56,1%)
<b>Risikofaktoren</b>					
Frühere tiefe Venenthrombose	10 (25,0%)	0,849	173 (23,6%) (n= 732)	0,412	10 (17,9%) (n= 56)
Frühere Lungenembolie	5 (12,5%)	0,795	81 (11,1%) (n= 732)	0,824	5 (8,9%) (n= 56)
Operation< 4 Wochen	14 (35,0%)	<b>0,008</b>	133 (18,1%) (n= 733)	0,346	13 (23,2%) (n= 56)
Trauma< 4 Wochen	1 (2,5%)	1,000	31 (4,2%) (n= 733)	0,721	1 (1,8%) (n= 56)
Immobilisation	14 (35,0%)	0,085	169 (23,1%) (n= 732)	0,800	14 (24,6%)
<b>Komorbiditäten</b>					
Arterielle Hypertonie	26 (65,0%)	0,665	452 (61,6%)	<b>0,037</b>	43 (75,4%)
Maligne Tumorerkrankung	9 (22,5%)	0,526	131 (17,9%) (n=733)	0,057	16 (28,1%)
Diabetes mellitus	7 (17,5%)	0,824	116 (15,8%)	0,086	14 (24,6%)
Koronare Herzkrankheit	9 (22,5%)	0,404	130 (17,7%)	0,366	7 (12,3%)
Chronische Herzinsuffizienz	6 (15,0%)	1,000	115 (15,7%)	0,706	10 (17,5%)
Chronische Lungenerkrankungen	7 (17,5%)	0,075	61 (8,3%)	1,000	4 (7,0%)
Chronische Niereninsuffizienz	7 (17,5%)	0,475	98 (13,4%) (n= 733)	0,551	9 (15,8%)

Die medianen TSH- und Schilddrüsenhormonkonzentrationen können in **Tabelle 14** eingesehen werden.

**Tabelle 14:** Schilddrüsenfunktion der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote- und hyperthyreote Patienten

Schilddrüsen- parameter	Hypothyreot (n= 40)	p-Wert	Euthyreot (n= 734)	p-Wert	Hyperthyreot (n= 57)
TSH (ml U/l) (Median IQA)	7,05 (5,37/9,79)	<b>&lt;0,001</b>	1,30 (0,84/2,15)	<b>&lt;0,001</b>	0,14 (0,06/0,24)
ft3 (ng/l) (Median IQA)	2,20 (1,70/2,93) (n= 34)	<b>0,013</b>	2,60 (2,20/2,93) (n= 418)	0,350	2,60 (2,30/3,10) (n= 55)
ft4 (ng/l) (Median IQA)	10,65 (9,05/12,85) (n= 34)	<b>0,004</b>	12,00 (10,50/14,00) (n= 418)	<b>&lt;0,001</b>	13,70 (11,60/16,00) (n= 55)
Anti-TPO (IU/ml) (Median IQA)	0,49 (0,49/110,16) (n= 13)	0,435	0,49 (0,49/1,22) (n= 353)	<b>0,047</b>	0,49 (0,49/0,49) (n= 35)
rfT3 (ng/ml) (Median IQA)	0,34 (0,15/0,50) (n= 11)	0,875	0,30 (0,22/0,44) (n= 276)	0,006	0,37 (0,30/0,60) (n= 35)

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; IQA: Interquartilsabstand; ft3: freies Trijodthyronin, ft4: freies Thyroxin, Anti-TPO: Thyreoperoxidas-Autoantikörper; rfT3: reverses freies Trijodthyronin

Gemäß der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen ESC-Leitlinie (25) erfolgte die Einteilung der Studienteilnehmer in „Hochrisiko“-LE und „Nicht-Hochrisiko“-LE. Insgesamt ließen sich 81 Patienten (9,7%) der „Hochrisiko“-Gruppe und 750 Patienten (90,3%) der „Nicht-Hochrisiko“-Gruppe zuordnen. Die „Nicht-Hochrisiko“-Gruppe wurde entsprechend der empfohlenen Risikostratifizierung weiter unterteilt in 274 Patienten (33,0%) mit intermediär-hohem Risiko, 405 Patienten (48,7%) mit intermediär-niedrigem Risiko und 71 Patienten (8,5%) mit niedrigem Risiko in den ersten 30 Tagen nach dem LE-Ereignis zu versterben.

Insgesamt kam es bei 111 Patienten (13,6%) zu Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes, definiert als Notwendigkeit einer Katecholamintherapie, mechanischer Beatmung, kardiopulmonaler Reanimation oder Eintreten eines LE-assoziierten Todes. Im Langzeitverlauf verstarben insgesamt 255 (31,1%) Patienten. Sowohl hypothyreote als auch hyperthyreote Patienten verstarben verglichen mit euthyreoten Patienten häufiger

## Ergebnisse

im Langzeitverlauf (21 [52,5%] vs. 209 [28,9%];  $p=0,002$  und 25 [43,9%] vs. 209 [28,9%];  $p=0,018$ ) (**Tabelle 15**).

**Tabelle 15:** Risikostratifizierung und Outcomes der 831 Studienteilnehmer unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten

	Hypothyreot (n= 40)	p-Wert	Euthyreot (n= 734)	p-Wert	Hyperthyreot (n= 57)
<b>Risikostratifizierung</b>					
Tachykardie (HF $\geq$ 100/min)	16 (48,5%) (n= 33)	0,117	249 (35,1%) (n= 709)	1,00	20 (35,7%) (n= 56)
Hypoxie (SpO <sub>2</sub> < 90%)	18 (52,9%) (n= 34)	<b>0,004</b>	188 (29,7%) (n= 633)	<b>0,021</b>	7 (14,3%) (n= 49)
Hypotonie (Blutdruck systolisch< 100 mmHg)	10 (31,3%) (n= 32)	<b>0,001</b>	70 (10,1%) (n= 694)	0,348	3 (5,5%) (n= 55)
RV-Dysfunktion in der TTE oder in der CT	34 (87,2%) (n= 39)	<b>0,041</b>	500 (71,2%) (n= 702)	0,737	36 (73,5%) (n= 49)
hsTnT $\geq$ 14 pg/ml	22 (68,8%) (n= 32)	0,849	407 (65,2%) (n= 624)	<b>0,007</b>	41 (83,7%) (n= 49)
NT-proBNP $\geq$ 600 pg/ml	20 (71,4%) (n= 28)	0,052	285 (51,7%) (n= 551)	0,053	33 (66,0%) (n= 50)
sPESI-Class $\geq$ 1 Punkt	35 (87,5%)	<b>0,008</b>	498 (67,8%)	0,143	44 (77,2%)
<b>Outcomes</b>					
Komplikationen	15 (37,5%)	<b>&lt;0,001</b>	85 (11,6%)	0,086	11 (19,3%)
Tod im Langzeitverlauf	21 (52,5%)	<b>0,002</b>	209 (28,9%) (n= 724)	<b>0,018</b>	25 (43,9%)

HF: Herzfrequenz; SpO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung; RV: rechtsventrikulär; TTE: transthorakale Echokardiographie; CT: Computertomographie; hsTnT: hoch sensitives Troponin T; NT-proBNP: N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid; sPESI: simplified Pulmonary Embolism severity Index

#### 4.4.3 Beschreibung des normotensiven Patientenkollektivs anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion unterteilt in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Stoffwechsellage

Um mögliche Einflüsse einer hämodynamischen Instabilität auf den Schilddrüsenmetabolismus und damit auf die TSH-, fT3-, fT4- und rfT3-Konzentrationen zu reduzieren, wurden bei den weiterführenden Analysen nur normotensive Patienten mit akuter LE berücksichtigt. In dieser Subkohorte von insgesamt 750 Patienten wiesen 669 Patienten (89,2%) TSH-Konzentrationen innerhalb des Referenzbereiches auf; 28 Patienten (3,7%) wurden aufgrund erhöhter TSH-Plasmakonzentrationen der hypothyreoten Gruppe und 53 Patienten (7,1%) aufgrund erniedrigter TSH-Plasmakonzentrationen der hyperthyreoten Gruppe zugeordnet. Die **Tabellen 16** und **17** geben einen Überblick über die Charakteristika, Symptome, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und Risikostratifizierung der 750 normotensiven Patienten.

**Tabelle 16:** Charakteristika und Symptome der 750 normotensiven Patienten unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten

	Hypothyreot (n= 28)	p-Wert	Euthyreot (n= 669)	p-Wert	Hyperthyreot (n= 53)
<b>Kohorte allgemein</b>					
Alter (Median IQA Jahre)	74 (61,25/79)	0,125	68 (54/77)	<b>0,047</b>	71 (63,5/78)
Geschlecht (weiblich)	17 (60,7%)	0,359	347 (51,9%)	0,689	29 (54,7%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,0 (23,9/27,3) (n= 26)	0,882	27,3 (24,2/31,2) (n= 643)	0,189	28,5 (24,5/33,5) (n= 51)
<b>Symptome</b>					
Thorakale Schmerzen	15 (53,6%)	0,711	334 (50,0%) (n= 668)	0,086	20 (37,7%)
Dyspnoe	22 (78,6%)	0,623	546 (81,7%) (n= 668)	0,430	41 (77,4%)
Hämoptysen	1 (3,6%)	1,000	23 (3,4%) (n= 668)	1,000	1 (1,9%)
Synkope	7 (25,0%)	0,094	90 (13,5%) (n= 668)	0,532	9 (17,0%)
Beginn der Symptomatik < 24 Stunden	15 (53,6%)	0,824	342 (51,4%) (n= 665)	0,884	28 (52,8%)

IQA: Interquartilsabstand; BMI: Body-Mass-Index

Ergebnisse

**Tabelle 17:** Komorbiditäten und Risikostratifizierung der 750 normotensiven Patienten unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten

	Hypothyreot (n= 28)	p-Wert	Euthyreot (n= 669)	p-Wert	Hyperthyreot (n= 53)
<b>Risikofaktoren</b>					
Frühere tiefe Venenthrombose	7 (25,0%)	1,000	168 (25,1%)	0,406	10 (19,2%) (n= 52)
Frühere Lungenembolie	4 (14,3%)	0,556	77 (11,5%) (n= 668)	0,823	5 (9,6%) (n= 52)
Operation < 4 Wochen	11 (39,3%)	<b>0,003</b>	114 (17,0%)	0,270	12 (23,1%) (n=52)
Trauma < 4 Wochen	1 (3,6%)	1,000	28 (4,2%)	0,715	1 (1,9%) (n=52)
Immobilisation	11 (39,3%)	<b>0,036</b>	149 (22,3%)	0,709	13 (24,5%)
<b>Komorbiditäten</b>					
Arterielle Hypertonie	20 (71,4%)	0,273	409 (61,1%)	<b>0,038</b>	40 (75,5%)
Maligne Tumorerkrankung	9 (32,1%)	0,083	123 (18,4%) (n= 668)	0,078	15 (28,3%)
Diabetes mellitus	5 (17,9%)	0,789	104 (15,5%)	0,176	12 (22,6%)
Koronare Herzkrankheit	4 (14,3%)	1,000	113 (16,9%)	0,342	6 (11,3%)
Chronische Herzinsuffizienz	3 (10,7%)	0,785	99 (14,8%)	0,689	9 (17,0%)
Chronische Lungenerkrankungen	4 (14,3%)	0,272	52 (7,8%)	1,000	4 (7,5%)
Chronische Niereninsuffizienz	4 (14,3%)	0,767	82 (12,3%)	0,519	8 (15,1%)
<b>Risikostratifizierung</b>					
Tachykardie (HF ≥ 100/min)	12 (48,0%) (n= 25)	0,161	226 (34,4%) (n= 657)	0,949	18 (34,0%) (n= 53)
Hypoxie (SpO <sub>2</sub> < 90%)	8 (33,3%) (n= 24)	0,340	141 (24,7%) (n= 572)	0,207	7 (15,2%) (n= 46)
RV-Dysfunktion in der TTE oder CT	22 (81,5%) (n= 27)	0,281	449 (70,2%) (n= 640)	0,892	32 (71,1%) (n= 45)
hsTnT ≥ 14 pg/ml	15 (62,5%) (n= 24)	1,000	367 (63,3%) (n= 580)	<b>0,007</b>	39 (83,0%) (n= 47)
NT-proBNP ≥ 600 pg/ml	11 (61,1%) (n= 18)	0,478	262 (51,5%) (n= 509)	<b>0,038</b>	31 (67,4%) (n= 46)
sPESI-Class ≥ 1 Punkt	23 (82,1%)	0,068	433 (64,7%)	0,113	40 (75,5%)

HF: Herzfrequenz; SpO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung; RV: rechtsventrikulär; TTE: transthorakale Echokardiographie; CT: Computertomographie; hsTnT: hoch sensitives Troponin T; NT-proBNP: N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid; sPESI: simplified Pulmonary Embolism severity Index

#### 4.5 TSH-Konzentrationen bei normotensiven Patienten mit Lungenembolie

Bei allen Studienteilnehmern wurde vor Durchführung der CTPA die TSH-Plasmakonzentration bestimmt. Die mediane TSH-Konzentration hypothyreoter, normotensiver Patienten betrug 7,05 ml U/l (25. bis 75. Perzentil: 5,26- 12,93 ml U/l), bei euthyreoten Patienten lag sie bei 1,27 ml U/l (25. bis 75. Perzentil: 0,82- 2,06 ml U/l) und in der hyperthyreoten Gruppe bei 0,13 ml U/l (25. bis 75. Perzentil: 0,05- 0,23 ml U/l).

Routinelaborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme der LE-Patienten wurden mit den TSH-Plasmakonzentrationen in Beziehung gesetzt. Dabei bestand keine signifikante Korrelation zwischen den TSH-Plasmakonzentrationen und den NT-proBNP- oder hsTnT-Plasmakonzentrationen (**Tabelle 18**).

**Tabelle 18:** Korrelation von TSH-Konzentrationen mit Routinelaborparametern zum Zeitpunkt der Aufnahme

TSH (ml U/l)	Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho	p-Wert
hsTnT (pg/ml)	-0,068	0,082
NT-proBNP (pg/ml)	-0,067	0,111
Hb (g/dl)	0,064	0,079
Leukozyten/ $\mu$ l	0,004	0,903
GFR ml/min	0,023	0,532
D-Dimere $\mu$ g/l	-0,042	0,290
CRP mg/dl	-0,033	0,383

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; hsTnT: hoch sensitives Troponin T; NT-proBNP: N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid; Hb: Hämoglobin; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; CRP: C-reaktives Protein

Insgesamt kam es bei 52 normotensive Patienten (6,9%) zu einem komplizierten Krankenhausaufenthalt. Davon wiesen drei Patienten (5,8%) erhöhte TSH-Plasmakonzentrationen auf, bei acht Patienten (15,4%) lagen erniedrigte TSH-Plasmakonzentrationen vor und bei 41 (78,8%) Patienten lagen die TSH-Plasmakonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches. Bei hyperthyreoten Patienten kam es signifikant häufiger zu einem komplizierten Krankenhausaufenthalt verglichen mit euthyreoten Patienten (8 [15,1%] vs. 41 [6,1%];  $p= 0,021$ ), wohingegen bei Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage, im Vergleich zu Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage,

kein signifikant vermehrtes Auftreten von Komplikationen beobachtet werden konnte (3 [10,7%] vs. 41 [6,1%];  $p=0,412$ ) (**Tabellen 19**).

Auch bei Betrachtung der Langzeitmortalität zeigte sich ein signifikant höheres Versterben hyperthyreoter Patienten im Vergleich zu euthyreoten Patienten (18 [37,5%] vs. 146 [23,1%];  $p=0,025$ ). Im Gegensatz dazu verstarben hypothyreote Patienten, verglichen mit euthyreoten Patienten, nicht signifikant häufiger im Langzeitverlauf (10 [38,5%] vs. 146 [23,1%];  $p=0,071$ ) (**Tabellen 19**).

**Tabelle 19:** Outcomes der 750 normotensiven Patienten unterteilt anhand der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion in hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Patienten

Outcomes	Hypothyreot (n= 28)	p-Wert	Euthyreot (n= 669)	p-Wert	Hyperthyreot (n= 53)
Komplikationen	3 (10,7%)	0,412	41 (6,1%)	<b>0,021</b>	8 (15,1%)
Tod im Langzeitverlauf	10 (38,5%) (n= 26)	0,071	146 (23,1%) (n= 632)	<b>0,025</b>	18 (37,5%) (n= 48)

Auch beim Vergleich der relativen Risiken (RR) normotensiver Patienten wiesen hyperthyreote Patienten ein 2,5-fach (95% KI 1,218- 4,980;  $p=0,012$ ) erhöhtes RR für das Auftreten eines komplizierten Krankenhausaufenthaltes auf, im Vergleich zu Patienten deren TSH-Konzentrationen innerhalb des Referenzbereiches lagen (**Tabelle 20**).

**Tabelle 20:** Vergleich der relativen Risiken für das Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit der laborchemisch ermittelten Schilddrüsenfunktion

Komplikationen	Relatives Risiko (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
hypothyreot ⇔ euthyreot	1,838 (0,533-6,342)	0,412
hyperthyreot ⇔ euthyreot	2,463 (1,218-4,980)	<b>0,012</b>

## 4.6 Konzentration der freien Schilddrüsenhormone bei normotensiven

### Patienten mit Lungenembolie

Bei 458 normotensiven Patienten (61,1%) wurden zusätzlich die Plasmakonzentrationen der freien Schilddrüsenhormone fT4 und fT3 ermittelt. Bei 317 Patienten (42,3%) wurden außerdem die Anti-TPO-Plasmakonzentrationen und bei 297 Patienten (39,6%) weiterhin die rfT3-Konzentrationen bestimmt. Die medianen Plasmakonzentrationen und Interquartilsabstände (25. und 75. Perzentil) der hypothyreoten, hyperthyreoten und euthyreoten Gruppe sind **Tabelle 21** zu entnehmen. Der Referenzbereich für die fT3-Plasmakonzentration lag dabei zwischen 1,71 – 3,71 ng/l und für die fT4-Plasmakonzentration zwischen 7,00 – 14,80 ng/l. Insgesamt wiesen 36 Patienten (7,9%) fT3-Werte < 1,71 ng/l auf, bei 12 Patienten (2,6%) lagen die fT3-Werte > 3,71 ng/l und bei 410 Patienten (89,5%) lag die fT3-Konzentration innerhalb des Referenzbereiches. Bei den fT4-Konzentrationen fanden sich bei fünf Patienten (1,1%) Konzentrationen < 7,00 ng/l, bei 91 Patienten (19,9%) Konzentrationen > 14,80 ng/l und bei 362 Patienten (79,0%) lagen die fT4-Konzentrationen im Normbereich. Die Anti-TPO-Konzentrationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen. Hyperthyreote Patienten wiesen im Vergleich zu euthyreoten Patienten signifikant höhere rfT3-Plasmakonzentrationen auf (0,39 [25. bis 75. Perzentil: 0,30- 0,67] ng/ml vs. 0,31 [25. bis 75. Perzentil: 0,23- 0,44] ng/ml;  $p=0,007$ ) (**Tabelle 21**).



**Tabelle 21:** fT4- und fT3-Konzentrationen hypothyreoter, euthyreoter und hyperthyreoter normotensiver Patienten

Schilddrüsen- parameter	Hypothyreot (n= 28)	p-Wert	Euthyreot (n= 669)	p-Wert	Hyperthyreot (n= 53)
fT3 (ng/l) (Median IQA)	2,20 (1,78/2,93) (n= 26)	<b>0,020</b>	2,60 (2,20/3,00) (n= 381)	0,411	2,60 (2,40/3,10) (n= 51)
fT4 (ng/l) (Median IQA)	10,85 (9,13/12,78) (n= 26)	<b>0,008</b>	12,00 (10,55/14,00) (n= 381)	<b>0,002</b>	13,70 (11,60/16,00) (n= 51)
Anti-TPO > 5,6 (IU/ml)	4 (40,0%) (n= 10)	0,120	64 (19,5%) (n= 328)	0,165*	3 (9,1%) (n= 33)
Anti-TPO (IU/ml) (Median IQA)	2,44 (0,49/143,63) (n= 10)	0,136	0,49 (0,49/1,235) (n= 328)	0,039	0,49 (0,49/0,49) (n= 33)
rFT3 > 0,30 (ng/ml)	6 (66,7%) (n= 9)	0,500	128 (50,0%) (n= 256)	<b>0,024</b>	23 (71,9%) (n= 32)
rFT3 (ng/ml) (Median IQA)	0,34 (0,17/0,51) (n= 9)	0,873	0,31 (0,23/0,44) (n= 256)	<b>0,007</b>	0,39 (0,30/0,67) (n= 32)

fT3: freies Trijodthyronin; IQA: Interquartilsabstand; fT4: freies Thyroxin, Anti-TPO: Thyreoperoxidas-Autoantikörper; rFT3: reverses freies Trijodthyronin

Es erfolgte auch hier der Vergleich der fT3- und fT4-Konzentrationen mit den bei Aufnahme erhobenen Routinelaborparametern. Dabei korrelierten sowohl die fT3-Plasmakonzentrationen als auch die fT4-Plasmakonzentrationen moderat mit den bei Aufnahme gemessenen hsTnT- und NT-proBNP-Konzentrationen. Die Korrelation zwischen fT3 (ng/l) und hsTnT (pg/ml) beziehungsweise NT-proBNP (pg/ml) war dabei negativ (**Tabelle 22; Abbildung 4**), wohingegen die Korrelation zwischen fT4 und hsTnT (pg/ml) sowie zwischen fT4 (ng/l) und NT-proBNP (pg/ml) positiv ausfiel (**Tabelle 23; Abbildung 5**).

## Ergebnisse

**Tabelle 22:** Korrelation zwischen fT3 (ng/l) und den bei Aufnahme bestimmten Routinelaborparametern

<b>fT3 (ng/l)</b>	<b>Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho</b>	<b>p-Wert</b>
hsTnT (pg/ml)	-0,156	<b>0,001</b>
NT-proBNP (pg/ml)	-0,242	<b>&lt;0,001</b>
Hb (g/dl)	0,294	<b>&lt;0,001</b>
Leukozyten/ $\mu$ l	-0,089	0,059
GFR ml/min	0,074	0,199
D-Dimere $\mu$ g/l	-0,126	<b>0,014</b>
CRP mg/dl	-0,283	<b>&lt;0,001</b>

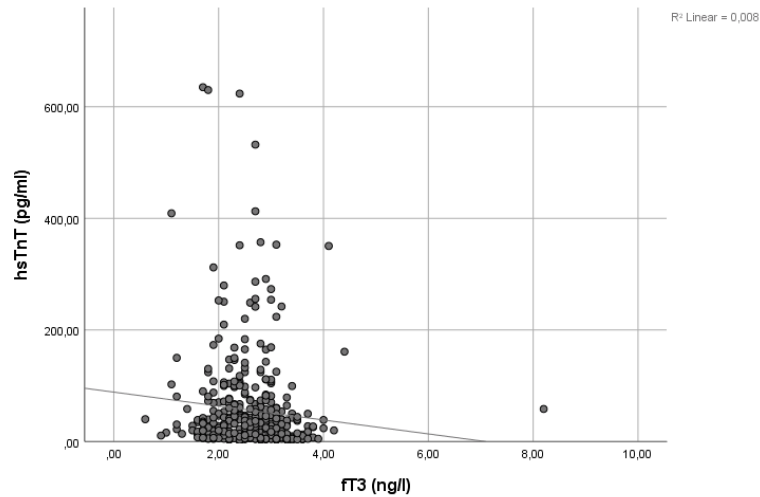
fT3: freies Trijodthyronin; hsTnT: hoch sensitives Troponin T; NT-proBNP: N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid; Hb: Hämoglobin; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; CRP: C-reaktives Protein

**Tabelle 23:** Korrelation zwischen fT4 (ng/l) und den bei Aufnahme bestimmten Routinelaborparametern

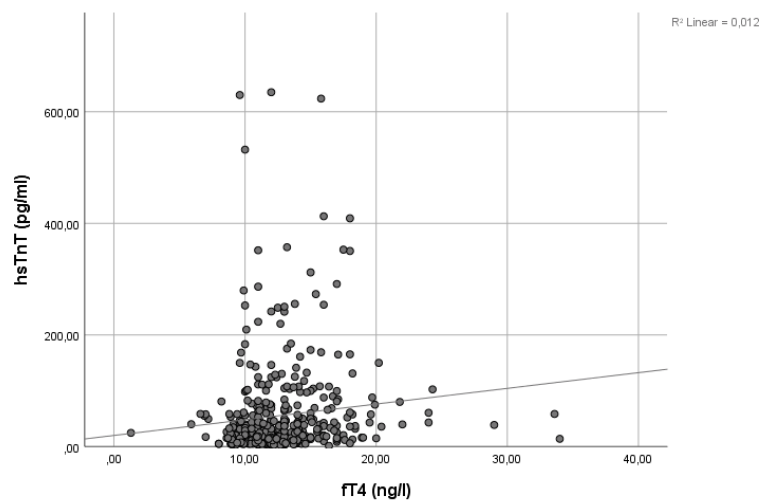
<b>fT4 (ng/l)</b>	<b>Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho</b>	<b>p-Wert</b>
hsTnT (pg/ml)	0,211	<b>&lt;0,001</b>
NT-proBNP (pg/ml)	0,237	<b>&lt;0,001</b>
Hb (g/dl)	-0,059	0,208
Leukozyten/ $\mu$ l	0,058	0,220
GFR ml/min	-0,172	<b>&lt;0,001</b>
D-Dimere $\mu$ g/l	0,025	0,629
CRP mg/dl	0,118	<b>0,016</b>

fT4: freies Thyroxin; hsTnT: hoch sensitives Troponin T; NT-proBNP: N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid; Hb: Hämoglobin; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; CRP: C-reaktives Protein

## Ergebnisse



**Abbildung 4:** Korrelation zwischen fT3 (ng/l) und hsTnT (pg/ml)



**Abbildung 5:** Korrelation zwischen fT4 (ng/l) und hsTnT (pg/ml)

Sowohl erniedrigte fT3- als auch erhöhte fT4-Plasmakonzentrationen waren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines komplizierten Krankenhausaufenthaltes verbunden (fT3: RR= 3,796 [95% KI 1,841-7,831];  $p < 0,001$ . fT4: RR= 4,546 [95% KI 2,305-8,969];  $p < 0,001$ ). Auch erniedrigte fT4-Konzentrationen waren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen verbunden, bei jedoch sehr kleiner Anzahl von Patienten mit erniedrigten fT4-Konzentrationen (n= 5) (**Tabelle 24**).

**Tabelle 24:** Vergleich der relativen Risiken für das Auftreten eines komplizierten Krankenhausverlaufes in Abhängigkeit der fT4- und fT3-Plasmakonzentrationen (ng/l)

Komplikationen	Relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervall	p-Wert
fT3 erhöht ⇔ fT3 im Referenzbereich (n= 1 Patient mit kompliziertem Krankenhausverlauf und erhöhten fT3- Werten/bei insgesamt 12 Patienten mit erhöhten fT3-Werten) ⇔ (n= 24 Patient mit kompliziertem Krankenhausverlauf und normwertigen fT3- Werten/410 LE-Patienten mit normwertigen fT3-Werten)	1,424 (0,203-9,674)	0,361
fT3 erniedrigt ⇔ fT3 im Referenzbereich (n= 8/36) ⇔ (n= 24/410)	3,796 (1,841-7,831)	<0,001
fT4 erhöht ⇔ fT4 im Referenzbereich (n= 16/91) ⇔ (n= 14/362)	4,546 (2,305-8,969)	<0,001
fT4 erniedrigt ⇔ fT4 im Referenzbereich (n= 3/5) ⇔ (n= 14/362)	15,514 (6,429-37,437)	<0,001

fT3: freies Trijodthyronin; fT4: freies Thyroxin

#### 4.7 Prognostische Bedeutung von Schilddrüsenhormonkonzentrationen zur Vorhersage eines komplizierten Krankenhausverlaufes

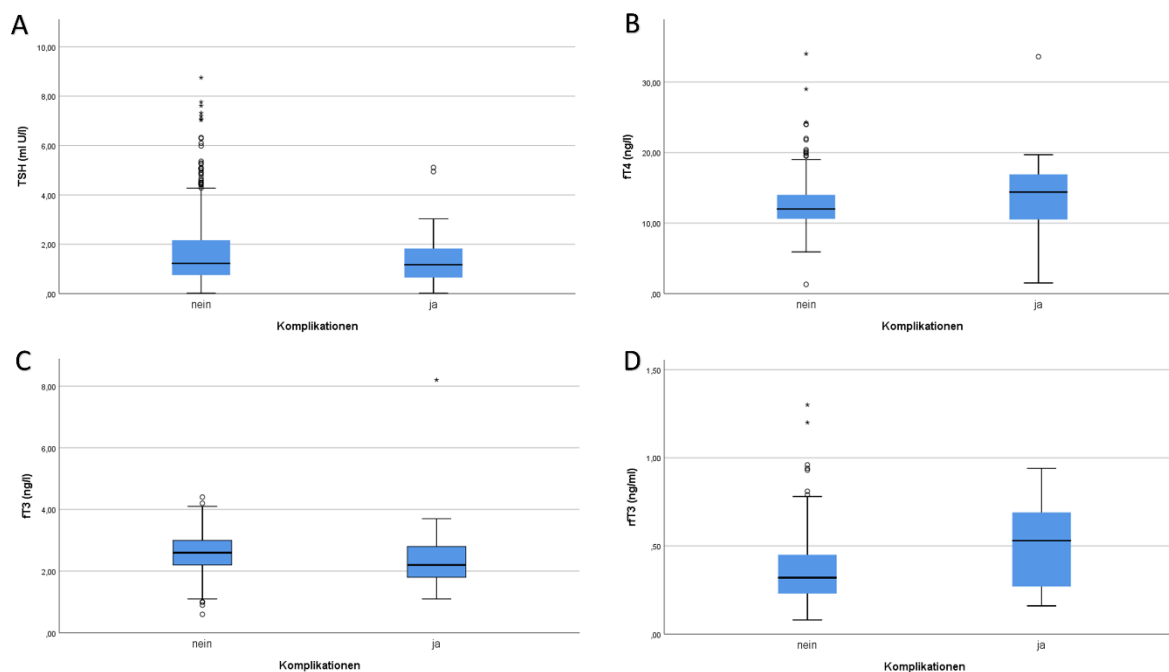
Insgesamt kam es bei 52 (6,9%) der 750 normotensiven Patienten zu Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes. 15 Patienten (2,0%) mussten im Verlauf kardiopulmonal reanimiert werden, bei 36 Patienten (4,8%) war eine Katecholamintherapie und bei 37 Patienten (4,9%) eine Intubation und Beatmung notwendig. Es verstarben 34 normotensive LE-Patienten (4,5%) während des Krankenhausaufenthalts. Es zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied der vor der CTPA erhobenen TSH-Konzentrationen im Vergleich der Patienten mit kompliziertem versus unkompliziertem Hospitalverlauf ( $p= 0,898$ ). Hingegen ergaben sich signifikante Unterschiede der gemessenen fT3-, fT4- und rT3-Konzentrationen. Ebenso wiesen Patienten mit einem komplizierten Krankenhausaufenthalt signifikant häufiger hsTnT-Konzentrationen  $\geq 14$  pg/ml und NT-pro BNP-Konzentrationen  $\geq 600$  pg/ml auf (**Tabelle 25; Abbildung 6**).

**Tabelle 25:** Vergleich der Schilddrüsenhormonparameter bei normotensiven Patienten mit kompliziertem versus unkompliziertem Krankenhausaufenthalt

<b>Parameter</b>	<b>Komplizierter Krankenhausaufenthalt (n= 52)</b>	<b>Kein komplizierter Krankenhausaufenthalt (n= 698)</b>	<b>p-Wert</b>
TSH (mU/l)	1,17 (0,64- 1,84) (n= 52)	1,23 (0,75- 2,16) (n= 698)	0,898
fT3 (ng/l)	2,20 (1,75- 2,80) (n= 33)	2,60 (2,20- 3,00) (n= 425)	<b>&lt;0,001</b>
fT4 (ng/l)	14,40 (10,30- 17,20) (n= 33)	12,00 (10,60- 14,00) (n= 425)	<b>&lt;0,001</b>
rft3 (ng/ml)	0,53 (0,27- 2,80) (n=17)	0,32 (0,23- 0,45) (n= 280)	<b>0,001</b>
hsTnT (pg/ml)	61,60 (35,60- 98,48) (n= 42)	22,30 (8,55- 57,20) (n= 609)	<b>&lt;0,001</b>
NT-proBNP (pg/ml)	2722,00 (1246,00- 9528,00) (n= 35)	627,00 (126,00- 2490,75) (n= 538)	0,058
hs-TnT $\geq$ 14 (pg/ml)	n= 41 (97,6%) (n= 42)	n= 380 (62,4%) (n= 609)	<b>&lt;0,001</b>
NT-proBNP $\geq$ 600 (pg/ml)	n= 32 (91,4%) (n= 35)	n= 272 (55,6%) (n= 538)	<b>&lt;0,001</b>

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; fT3: freies Trijodthyronin, fT4: freies Thyroxin; rft3: reverses freies Trijodthyronin; hsTnT: hochsensitives Troponin T; NT-proBNP: N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid

## Ergebnisse



**Abbildung 6:** TSH- (A), fT4- (B), fT3- (C) und rFT3- (D) Konzentrationen bei Patienten mit kompliziertem versus unkompliziertem Hospitalverlauf

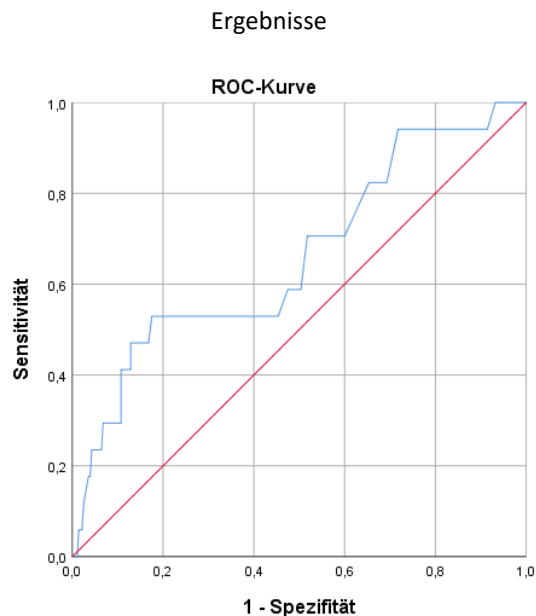
In der ROC-Analyse ergab sich, in Bezug auf das Auftreten eines komplizierten Krankenhausaufenthaltes, eine AUC von 0,554 (95% KI: 0,471- 0,637;  $p= 0,193$ ) für die TSH-Konzentration als stetige Variable. In der univariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich keine prognostische Relevanz der TSH-Konzentration als stetige Variable TSH für die Vorhersage von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes (OR 0,991 [95% KI: 0,907- 1,083];  $p= 0,840$ ). Somit konnte keine prognostische Bedeutung der TSH-Konzentration als stetige Variable für das Auftreten eines komplizierten Krankenhausaufenthaltes nachgewiesen werden. Erniedrigte TSH-Konzentrationen ( $< 0,35$  ml U/l) waren dennoch in der univariaten logistischen Regressionsanalyse mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen verbunden (OR: 2,538 [95% KI 1,172- 5,940];  $p= 0,019$ ) (**Tabelle 26**).

Bei Betrachtung der fT3- und fT4-Konzentrationen ergab sich ein signifikanter Unterschied der gemessenen Konzentrationen (fT3: 2,20 [25. bis 75. Perzentil: 1,75- 2,80] ng/l vs. 2,60 [25. bis 75. Perzentil: 2,20- 3,00] ng/l;  $p< 0,001$ . FT4: 14,40 [25. bis 75. Perzentil: 10,30- 17,20] ng/l vs. 12,00 [25. bis 75. Perzentil: 10,60- 14,00] ng/l;  $p< 0,001$ ) im Vergleich von Patienten mit kompliziertem versus unkompliziertem Krankenhausaufenthalt (**Tabelle 25**).

In der ROC-Analyse ergab sich für fT3 eine AUC von 0,650 (95% KI 0,543- 0,758;  $p= 0,004$ ) und für fT4 von 0,605 (95% KI 0,479- 0,731;  $p= 0,045$ ). In der logistischen Regressionsanalyse ergab sich für fT3 als stetige Variable eine OR von 0,620 (95% KI 0,344- 1,118;  $p= 0,112$ ) und somit keine prognostische Relevanz für die Voraussage eines komplizierten Krankenhausverlaufes. Für fT4 als stetige Variable wurde eine OR von 1,102 (95% KI 1,013- 1,199;  $p= 0,024$ ) errechnet; fT4-Konzentrationen erwiesen sich somit als geringfügig prognostisch relevant für die Vorhersage von Komplikationen nach akuter LE (**Tabelle 26**).

Bei Betrachtung der Referenzwerte waren sowohl erniedrigte fT3-Plasmakonzentrationen ( $fT3 < 1,71 \text{ ng/l}$ ) (OR: 4,537 [95% KI 1,875- 10,978];  $p= 0,001$ ) als auch erhöhte fT4-Plasmakonzentrationen ( $fT4 > 14,80 \text{ ng/l}$ ) (OR: 4,392 [95% KI 2,123- 9,085];  $p < 0,001$ ) mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines komplizierten Krankenhausverlaufes assoziiert. Ebenso waren erniedrigte fT4-Konzentrationen ( $fT4 < 7,00 \text{ ng/l}$ ) mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen verbunden (OR: 21,150 [95% KI 3,403- 131,457];  $p= 0,001$ ) bei jedoch sehr kleinem Stichprobenumfang ( $n= 5$ ) und dementsprechend breitem KI.

Für einen weiteren Schilddrüsenparameter, das rT3, wurde eine AUC von 0,661 (95% KI 0,517- 0,805;  $p= 0,026$ ) im Hinblick auf das Auftreten von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes errechnet (**Abbildung 7**). In der univariaten logistischen Regressionsanalyse ergab sich für die rT3-Konzentration als stetige Variable ein OR von 13,892 (95% KI 1,875- 102,930;  $p= 0,010$ ) für die Prädiktion eines komplizierten Krankenhausaufenthaltes, bei jedoch sehr breitem KI. Mit Hilfe des Youden-Index wurde ein optimaler Cut-Off-Wert von 0,53 ng/ml für rT3 zur Vorhersage von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes errechnet. rT3-Plasmakonzentrationen  $> 0,53 \text{ ng/ml}$  waren in der univariaten logistischen Regressionsanalyse mit einem 4,4-fach (95% KI 1,617- 12,010;  $p= 0,004$ ) erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen verbunden (**Tabelle 26**). Die Sensitivität des errechneten Cut-off-Wertes lag bei 0,529 (95% KI 0,310- 0,738), die Spezifität bei 0,825 (95% KI 0,776- 0,865) für die Prädiktion eines komplizierten Krankenhausaufenthaltes. Der positive prädiktive Wert betrug 0,155 (95% KI 0,084- 0,269) und der negative prädiktive Wert 0,967 (95% KI 0,935- 0,983).



**Abbildung 7:** ROC-Kurve für rft3 in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen während des stationären Aufenthaltes bei normotensiven Patienten

Die etablierten kardialen Biomarker (hsTnT und NT-proBNP) wiesen jedoch, im Vergleich zu den Schilddrüsenhormonparametern, eine wesentlich signifikantere prognostische Aussagekraft für einen komplizierten Krankenhausaufenthalt auf (siehe **Tabelle 26**).

**Tabelle 26:** Schilddrüsenhormonkonzentrationen als Prädiktoren für das Auftreten von Komplikationen im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes

Komplikationen	Referenzwerte und Cut-offs	Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		p-Wert
		Univariat		
TSH (ml U/l)	< 0,35	2,538	(1,172-5,940)	<b>0,019</b>
	> 4,94	1,648	(0,481-5,651)	0,427
ft3 (ng/l)	< 1,71	4,537	(1,875-10,978)	<b>0,001</b>
	> 3,71	1,176	(0,147-9,400)	0,878
ft4 (ng/l)	< 7,00	21,150	(3,403-131,457)	<b>0,001</b>
	> 14,80	4,392	(2,123-9,085)	<b>&lt;0,001</b>
Anti-TPO (IU/ml)	> 5,6	0,883	(0,291-2,681)	0,826
rft3 (ng/ml)	> 0,30	2,234	(0,767-6,510)	0,141
	> 0,53	4,407	(1,617-12,010)	<b>0,004</b>
hsTnT (pg/ml)	≥ 14,00	24,708	(3,376-180,839)	<b>0,002</b>
NT-proBNP (pg/ml)	≥ 600,00	10,431	(3,156-34,476)	<b>&lt;0,001</b>

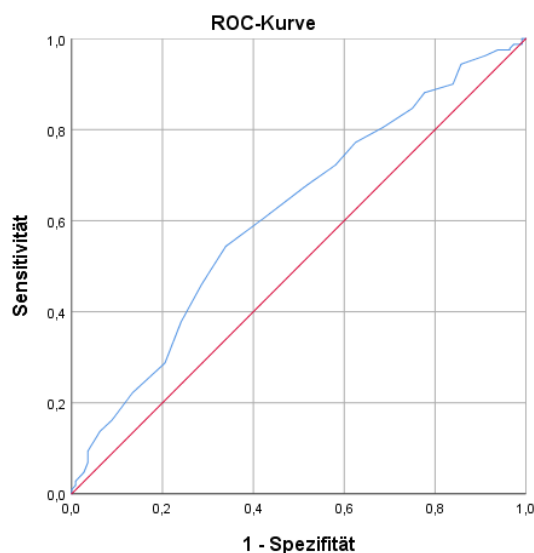
TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; ft3: freies Trijodthyronin, ft4: freies Thyroxin; Anti-TPO: Thyreoperoxidas-Autoantikörper; rft3: reverses freies Trijodthyronin; hsTnT: hoch sensitives Troponin T; NT-proBNP: N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid



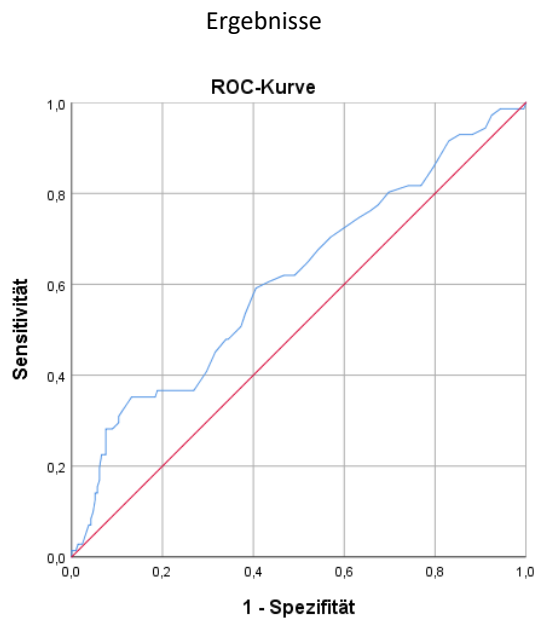
#### 4.8 Prognostische Relevanz von Schilddrüsenhormonkonzentrationen für das Langzeitüberleben nach akuter Lungenembolie

Von den insgesamt 750 normotensiven LE-Patienten überlebten 716 Patienten (95,5%) den Krankenhausaufenthalt. Von zehn Patienten (1,4%) konnten aus unterschiedlichen Gründen keine Langzeitverlaufsdaten erhoben werden, sodass für die Analysen des Langzeitüberlebens 706 (98,6%) Patienten berücksichtigt wurden. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug dabei 807 (25. bis 75. Perzentil: 249- 1901) Tage. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben 174 Patienten (24,6%), davon wiesen 146 Patienten (83,9%) eine euthyreote, zehn Patienten (5,8%) eine hypothyreote und 18 Patienten (10,3%) eine hyperthyreote Stoffwechsellaage auf.

Für die verschiedenen Schilddrüsenlaborparameter wurden ROC-Analysen berechnet, um eine Aussage über deren prognostische Wertigkeit im Hinblick auf das Langzeitüberleben zu erhalten. Für TSH zeigte sich dabei eine AUC von 0,520 (95% KI 0,467- 0,572;  $p= 0,438$ ), für fT3 von 0,613 (95% KI 0,553- 0,674;  $p< 0,001$ ) (**Abbildung 8**), für fT4 von 0,560 (95% KI 0,494- 0,625;  $p= 0,061$ ), für rT3 von 0,611 (95% KI 0,533- 0,689;  $p= 0,005$ ) (**Abbildung 9**) und für Anti-TPO von 0,505 (95% KI 0,435- 0,575,  $p= 0,888$ ). Es wurde mit Hilfe des Youden-Index ein optimaler rT3 Cut-Off-Wert von 0,53 ng/ml errechnet.



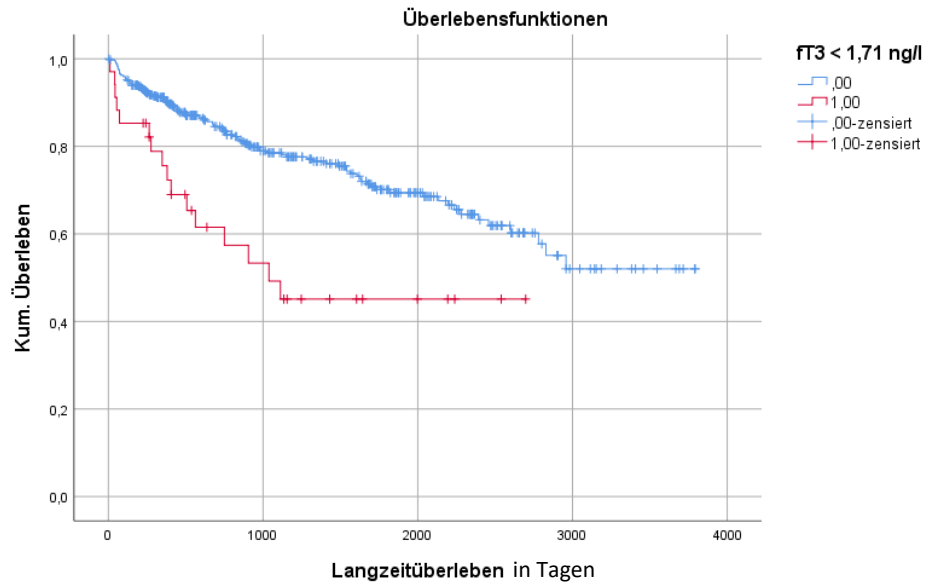
**Abbildung 8:** ROC-Kurve für fT3 als Prädiktor für das Versterben im Langzeitverlauf



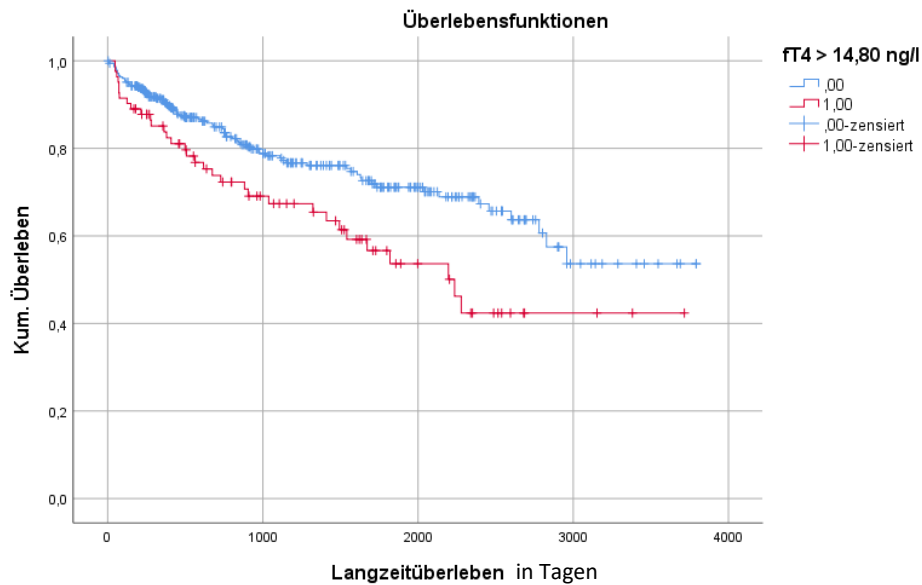
**Abbildung 9:** ROC-Kurve für rFT3 als Prädiktor für das Versterben im Langzeitverlauf

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven wurde das Überleben im Langzeitverlauf graphisch dargestellt. Mittels des Logrank-Tests konnte gezeigt werden, dass Patienten mit fT3-Plasmakonzentrationen  $< 1,71 \text{ ng/l}$  ( $p < 0,001$ ), fT4-Konzentrationen  $> 14,80 \text{ ng/l}$  ( $p = 0,006$ ) oder rFT3-Konzentrationen  $> 0,53 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,001$ ) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Versterben im Langzeitverlauf aufwiesen, im Vergleich zu Patienten deren fT3-Konzentrationen  $\geq 1,71 \text{ ng/l}$  beziehungsweise deren fT4-Konzentrationen  $\leq 14,80 \text{ ng/l}$  oder rFT3-Konzentrationen  $\leq 0,53 \text{ ng/ml}$  lagen. Dabei trennten sich die Überlebenskurven von Patienten deren fT3-Plasmakonzentration  $< 1,71 \text{ ng/l}$  lag im Vergleich zu Patienten deren fT3-Plasmakonzentration  $\geq 1,71 \text{ ng/l}$  lag schon früh (**Abbildung 10**); ähnliches galt für LE-Patienten stratifiziert für fT4-Konzentrationen  $> 14,8 \text{ ng/l}$  versus  $\leq 14,8 \text{ ng/l}$  (**Abbildung 11**). Noch prägnanter stellten sich die Überlebenskurven bei Betrachtung der rFT3-Konzentrationen dar (**Abbildung 12**).

## Ergebnisse

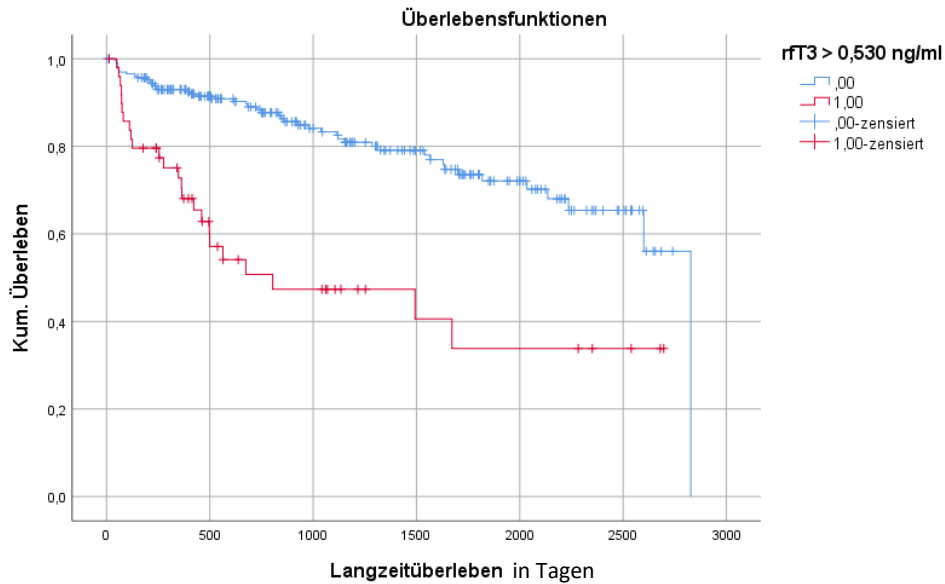


**Abbildung 10:** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Langzeitüberlebens bei Patienten mit ft3-Konzentrationen < 1,71 ng/l (rot) versus ft3-Konzentrationen  $\geq$  1,71 ng/l (hellblau)



**Abbildung 11:** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Langzeitüberlebens bei Patienten mit ft4-Konzentrationen > 14,80 ng/l (rot) versus ft4-Konzentrationen  $\leq$  14,80 ng/l (hellblau)

## Ergebnisse



**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Langzeitüberlebens bei Patienten mit rft3-Konzentrationen > 0,53 ng/ml (rot) versus rft3-Konzentrationen ≤ 0,53 ng/ml (hellblau)

Des Weiteren wurden univariate Cox-Regressionsanalysen berechnet, um die prognostische Relevanz von Schilddrüsenparametern im Hinblick auf ein vermehrtes Versterben im Langzeitverlauf zu untersuchen. Sowohl ft4-Plasmakonzentrationen > 14,80 ng/l (HR: 1,748 [95% KI 1,164- 2,625]; p= 0,007) als auch ft3-Plasmakonzentrationen < 1,71 ng/l (HR: 2,514 [95% KI 1,478- 4,279]; p= 0,001) waren dabei mit einem erhöhten Risiko für ein Langzeitversterben verbunden. Ebenso waren rft3-Konzentrationen > 0,30 ng/ml mit einem 1,9-fach (95% KI 1,159- 3,065; p= 0,011) und rft3-Konzentrationen > 0,53 ng/ml (errechneter rft3 Cut-off-Wert) sogar mit einem 3,6-fach (95% KI 2,171- 5,892; p< 0,001) erhöhten Risiko für ein Versterben im Langzeitverlauf assoziiert. Weitere Prädiktoren, die mit einem erhöhten Risiko für die Langzeitmortalität verbunden waren, sind in **Tabelle 27** dargestellt.

## Ergebnisse

**Tabelle 27:** Prädiktoren für das Versterben im Langzeitverlauf bei 706 normotensiven Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden

Parameter	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
TSH ml U/l	1,014 (0,986- 1,044)	0,325
TSH < 0,35 ml U/l (n= 48)	1,713 (1,111- 2,643)	<b>0,015</b>
TSH > 4,94 ml U/l (n= 26)	1,634 (0,912- 2,927)	0,099
fT3 ng/l (n= 432)	0,480 (0,352- 0,653)	<b>&lt;0,001</b>
fT3 < 1,71 ng/l (n= 34)	2,514 (1,478- 4,279)	<b>0,001</b>
fT3 > 3,71 ng/l (n= 10)	0,225 (0,031- 1,620)	0,138
fT4 ng/l	1,036 (0,981- 1,094)	0,209
fT4 < 7,00 ng/l (n= 3)	6,723 (1,652- 27,361)	<b>0,008</b>
fT4 > 14,80 ng/l (n= 82)	1,748 (1,164- 2,625)	<b>0,007</b>
rft3 ng/ml (n= 283)	6,608 (2,500- 17,467)	<b>&lt;0,001</b>
rft3 > 0,30 ng/ml (n= 148)	1,885 (1,159- 3,065)	<b>0,011</b>
rft3 > 0,53 ng/ml (n= 50)	3,577 (2,171- 5,892)	<b>&lt;0,001</b>
Anämie (n= 246)	2,327 (1,727- 3,134)	<b>&lt;0,001</b>
Koronare Herzkrankheit (n= 118)	1,808 (1,280- 2,554)	<b>0,001</b>
Chronische Lungenerkrankung (n= 96)	1,242 (1,020- 1,514)	<b>0,031</b>
Krebserkrankung (n= 132)	5,130 (3,784- 6,955)	<b>&lt;0,001</b>

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; fT3: freies Trijodthyronin, fT4: freies Thyroxin; rft3: reverses freies Trijodthyronin

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der prognostische Stellenwert verschiedener Schilddrüsenhormonparameter (TSH, fT4, fT3, rFT3) bei Patienten mit akuter LE hinsichtlich eines komplizierten Krankenhausverlaufes sowie der Langzeitmortalität untersucht.

### 5.1 Prognostische Bedeutung der TSH-Konzentrationen

In den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens wird das Glykoprotein TSH produziert und sezerniert (56). Die TSH-Produktion und -Sekretion wird durch das im Hypothalamus gebildete Hormon TRH stimuliert. Seinerseits stimuliert TSH wiederum die Bildung und Freisetzung der peripheren Schilddrüsenhormone T3 und T4 (8) (**Abbildung 2**). Erhöhte TSH-Konzentrationen sind dabei ein erster Hinweis auf das Vorliegen einer Unterfunktion der Schilddrüse; erniedrigte TSH-Konzentrationen weisen hingegen auf eine Schilddrüsenüberfunktion hin. Auffällige Messergebnisse sollten durch eine Zweitmessung verifiziert und durch die Messung der peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen ergänzt werden (51, 52).

Schilddrüsenhormone üben Einfluss auf diverse Organfunktion aus; insbesondere auch auf das kardiovaskuläre System (75). Ob Schilddrüsenfunktionsstörungen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen wird bislang kontrovers diskutiert (76). Hinweise für eine erhöhte Mortalität bestehen insbesondere beim Vorliegen einer Schilddrüsenüberfunktion (77-79), wohingegen in nicht allen Studien das Vorhandensein einer Schilddrüsenunterfunktion mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert war (79-82). Insbesondere aber bei älteren Patienten ( $\geq 60$  beziehungsweise  $\geq 65$  Jahre) scheint das Vorliegen einer Schilddrüsendysfunktion mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden zu sein (83, 84). Laulund et al. zeigten zudem, dass nicht nur das Vorhandensein einer Schilddrüsendysfunktion an sich, sondern auch der Zeitraum, über den eine Dysfunktion besteht, einen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko hat. Das Mortalitätsrisiko stieg dabei alle sechs Monate um den Faktor 1,09 (95% KI: 1,08-1,10,  $p < 0,0001$ ) bei Patienten mit einem erniedrigten beziehungsweise 1,03 (95% KI: 1,02- 1,04,  $p < 0,001$ ) bei Patienten mit einem erhöhten TSH-Wert an (79). Durch die unterschiedliche Berücksichtigung von Vorerkrankungen und schädlichem Gesundheitsverhalten (Rauchen, Alkohol), die auch Ursache eines erhöhten Mortalitätsrisikos sein können, wurde ein Vergleich der bisherigen

Studienergebnisse erschwert (76-84). Die Evidenz bezüglich eines bestehenden Kausalzusammenhangs zwischen einer Schilddrüsendysfunktion und einem erhöhten Mortalitätsrisiko ist daher bislang gering (76).

Ob eine Schilddrüsendysfunktion einen prognostischen Stellenwert bei Patienten mit akuter LE besitzt, war unter anderem die wichtigste Fragestellung der vorliegenden Arbeit. Dazu wurde bei mehr als 800 Patienten mit akuter LE die TSH-Plasmakonzentration zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und somit vor Durchführung der CTPA gemessen. Um zusätzlich mögliche Einflüsse einer hämodynamischen Instabilität auf die Schilddrüsenhormonparameter auszuschließen, wurden zudem für einen Teil der Analysen hämodynamisch instabile Patienten ausgeschlossen, sodass der Einfluss der Schilddrüsendysfunktion in 750 normotensiven Patienten gesondert analysiert wurde. Bei den normotensiven LE-Patienten waren 7,1% von einer hyperthyreoten und 3,7% von einer hypothyreoten Stoffwechsellage betroffen. Da davon auszugehen ist, dass während des akuten LE-Ereignisses die aktuellen laborchemischen Veränderungen einer Schilddrüsendysfunktion mehr Einfluss auf das Outcome haben als ausgeglichene anamnestische Schilddrüsenenerkrankungen, wurden diese laborchemischen Deviationen als Gruppeneinteilung der Studiengruppen zu Grunde gelegt. Hyperthyreote Patienten wiesen im Vergleich zu euthyreoten Patienten eine höhere Rate an Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes auf, währenddessen eine hypothyreote Stoffwechsellage im Vergleich zu einer euthyreoten Stoffwechsellage mit keiner signifikant höheren Rate an Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes in Zusammenhang stand. Der Vergleich der TSH-Konzentrationen von Patienten mit kompliziertem versus unkompliziertem Hospitalverlauf zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In Übereinstimmung ließ auch die ROC-Analyse eine fehlende Trennschärfe für TSH als stetige Variable (AUC 0,554;  $p=0,193$ ) für die Prädiktion von Komplikationen beobachten. Somit konnte keine prognostische Bedeutung der TSH-Konzentration als stetige Variable für das Auftreten eines komplizierten Krankenhausaufenthaltes nachgewiesen werden. Demgegenüber wiesen hyperthyreote Patienten im Vergleich zu euthyreoten Patienten bei Betrachtung des RR ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen auf, während dies nicht im Vergleich hypothyreoter versus euthyreoter Patienten zutrifft (**Tabelle 20**).

Auch bei Betrachtung der Langzeitmortalität war die Rate an hyperthyreoten Patienten, die im Langzeitverlauf verstarben, verglichen mit euthyreoten Patienten, 14,4% höher. Zudem verstarben im Langzeitverlauf 15,4% mehr Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage im Vergleich zu euthyreoten Patienten, wenn auch sich dieser Anstieg der Langzeitmortalität bei Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage als nicht signifikant zeigte. Trotz dieser interessanten Ergebnisse offenbarte die ROC-Analyse eine fehlende Trennschärfe für TSH als stetige Variable (AUC: 0,520;  $p=0,438$ ) zur Identifikation von Patienten mit einer erhöhten Mortalität. Dennoch stellten erniedrigte TSH-Konzentrationen in der univariaten Cox-Regressionsanalyse einen Prädiktor für das Versterben im Langzeitverlauf dar (HR: 1,713 [95% KI 1,111- 2,643];  $p=0,015$ ), während dies nicht auf das Vorliegen erhöhter TSH-Konzentrationen zutraf (HR: 1,634 [95% KI 0,912- 2,927];  $p=0,099$ ).

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass der TSH-Spiegel durch verschiedene endogene und exogene Faktoren beeinflusst werden kann. Zum einen unterliegt die TSH-Sekretion einer zirkadianen Rhythmik mit einem Höhepunkt in den Abendstunden und nachts. Ebenso kann eine unzureichende Nahrungszufuhr, eine schwere Erkrankung oder ein reduzierter Allgemeinzustand Auswirkungen auf den TSH-Spiegel haben (56). Auch eine übermäßige Jodzufuhr, sei es alimentär oder durch beispielsweise stark jodhaltige Medikamente wie Amiodaron oder jodhaltiges Kontrastmittel, kann die Schilddrüsenhormonsynthese beeinflussen (32). Zum anderen gibt es verschiedene Medikamente, die die Schilddrüsenfunktion sowie die Konzentration der Schilddrüsenparameter auf verschiedenen Ebenen beeinflussen können (63). Beispielsweise können Dopaminagonisten, Glucocorticoide, Somatostatinanaloga und Metformin zu einer verminderten TSH-Sekretion in der Adenohypophyse führen. Ebenso können Lithium und Immun-Checkpoint-Inhibitoren die Schilddrüsenfunktion auf unterschiedliche Weise beeinflussen (63, 85). Auch eine Konkurrenz zwischen Medikamenten (Furosemid, Salicylate, Heparin, Phenytoin, Carbamazepin) und Schilddrüsenhormonen um die Bindungsstellen an Transportproteinen, kann auf die Konzentration der peripheren Schilddrüsenhormone Einfluss nehmen. Des Weiteren können Medikamente wie Amiodaron, Glucocorticoide, Propranolol, und Propylthiouracil die Konversion von T4 zu T3 hemmen (57, 63, 85). Schließlich kann auch eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen zu einer (gewollten) Veränderung der TSH-Konzentrationen führen; wobei vor der Blutentnahme eingenommene



Levothyroxinpräparate vor allem zu einer Erhöhung der fT4-Konzentration führen können (65).

Von den mit Schilddrüsenmedikamenten behandelten Patienten wiesen nur 64,7% der Patienten normwertige TSH-Konzentrationen auf. Ähnliche Ergebnisse zeigte „The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study“, in der nur bei rund 60% der Patienten, die Schilddrüsenmedikamente einnahmen, normwertige TSH-Konzentrationen vorlagen (86). Der hohe Anteil an Patienten mit einer iatrogen-induzierten Hyperthyreose könnte eine Ursache dafür sein, dass in der untersuchten Kohorte deutlich mehr Patienten eine hyperthyreote Stoffwechsellage (7,1%) aufwiesen, verglichen mit Daten aus Studien zur Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen (47, 49, 86).

## **5.2 Erniedrigte fT3-Konzentrationen sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko im Langzeitverlauf assoziiert**

T3 entsteht überwiegend durch periphere Deiodierung von T4 und wird nur zu einem geringen Anteil von der Schilddrüse selbst sezerniert. Das Hormon übt zahlreiche genomische und nicht-genomische Effekte auf Organe und Stoffwechselforgänge aus, insbesondere auch auf das Herz-Kreislauf-System (8). Schilddrüsenhormone tragen beispielsweise zu einer vermehrten Expression von  $\beta_1$ -Rezeptoren bei; sie beeinflussen die Expression verschiedener Ionenkanäle sowie die Expression der Natrium/Kalium-ATPase und der Calcium-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums (75). Diese und weitere Effekte führen zu einer erhöhten Katecholaminempfindlichkeit des Herzens, einer gesteigerten Kontraktilität, einem erhöhtem Schlagvolumen und zu einer gesteigerten Herzfrequenz (HF) (87). Des Weiteren führen verschiedene Mechanismen zu einer Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes sowie zu einer Erhöhung des Blutvolumens, sodass insgesamt das Herzzeitvolumen gesteigert wird (75, 87, 88). Eine Beeinflussung des kardiovaskulären Systems durch eine Schilddrüsenfunktionsstörung ist daher nachvollziehbar.

Kritische Erkrankungen können mit Veränderungen der Schilddrüsenhormonparameter einhergehen, ohne dass dabei eine primäre Schilddrüsenfunktionsstörung vorliegt. Dieses Phänomen wird auch als ESS oder als NTIS bezeichnet (10). In den meisten Fällen liegen dabei erniedrigte (f)T3-Konzentrationen in Kombination mit normwertigen oder leicht erniedrigten TSH-Konzentrationen vor; der Zustand wird auch als Low-T3-Syndrom bezeichnet. Ebenso

kann ein Anstieg der rT3-Konzentrationen beobachtet werden (9, 10). Verschiedene Ursachen werden für die Veränderungen des Schilddrüsenmetabolismus im Rahmen kritischer Erkrankungen verantwortlich gemacht. So sind unter anderem eine verminderte TRH- und TSH-Sekretion, ein Abfall der Serumkonzentrationen der Schilddrüsen-Transportproteine, Veränderungen im Schilddrüsenhormontransport in periphere Gewebe, Veränderungen der Aktivität der nukleären Schilddrüsenhormonrezeptoren sowie eine veränderte Aktivität der Deiodinasen beschrieben (10). Deiodinasen sind Selenoenzyme, die Schilddrüsenhormone durch unterschiedliche Deiodierung aktiveren oder inaktivieren (10, 54). Die Verteilung und Aktivität der drei Deiodinase ist dabei gewebeabhängig. Deiodinase Typ D1 und D2 katalysieren insbesondere die Deiodierung von T4 zu T3, während die Deiodinase Typ D3 für die inaktivierende Deiodierung von T4 zu rT3 verantwortlich ist (10). Die Deiodinase Typ D1 katalysiert zudem die Deiodierung von rT3 zu T2 (71). Verschiedene Ursachen, unter anderem akute und chronische Erkrankungen, können mit einer verminderten Aktivität der Deiodinase Typ D1 sowie mit einer erhöhten Aktivität der Deiodinase Typ D3 in unterschiedlichen Geweben einhergehen (10), sodass vermehrt rT3 anstatt T3 gebildet und gleichzeitig weniger rT3 zu T2 deiodiert wird (71).

Der prognostische Stellenwert eines Low-T3-Syndroms wurde bereits in unterschiedlichen Studien und bei verschiedenen Erkrankungen untersucht. In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse, die das Vorliegen eines NTIS bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersuchte, war das Vorliegen eines NTIS ein unabhängiger Prognoseparameter und zudem mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert (11). Ebenso zeigte sich bei Patienten mit einem akuten cerebralen Insult (89), einer ambulant erworbenen Pneumonie (90), einer chronischen Niereninsuffizienz (91) und bei Verbrennungen (92), dass das Vorliegen eines Low-T3-Syndroms beziehungsweise erniedrigter (f)T3-Konzentrationen mit einer schlechteren Prognose verbunden war. Auch wenn in dieser Arbeit per se nicht von einem Low-T3-Syndrom gesprochen werden kann, da die Analysen ausschließlich auf der Betrachtung der fT3-Konzentrationen beruhen und die TSH-Konzentrationen nicht mit einbezogen wurden, so wurde dennoch das Hauptaugenmerk des Syndroms – erniedrigte fT3-Konzentrationen – als Schlüsselparameter erfasst.

Es bestand daher die Annahme, dass erniedrigte fT3-Plasmakonzentrationen auch einen prognostischen Stellenwert hinsichtlich eines komplizierten Krankenhausaufenthaltes sowie in Bezug auf die Langzeitmortalität bei Patienten mit akuter LE besitzen. Bei 458 (61,1%)

normotensiven Patienten wurden, neben den TSH-Plasmakonzentrationen, auch die Konzentrationen der freien Schilddrüsenhormone  $ft_3$  und  $ft_4$  bestimmt. Die  $ft_3$ -Konzentrationen lagen bei 89,5% im Normbereich; bei 2,6% der Patienten waren die  $ft_3$ -Konzentrationen erhöht und bei 7,9% der Patienten erniedrigt. Die bei Aufnahme gemessenen  $ft_3$ -Konzentrationen unterschieden sich signifikant im Vergleich von Patienten mit kompliziertem versus unkompliziertem Krankenhausverlauf. In der ROC-Analyse ergab sich eine moderate Trennschärfe (AUC 0,650) für  $ft_3$  als stetige Variable für die Prädiktion eines komplizierten Hospitalverlaufes nach akuter LE. Jedoch waren erniedrigte  $ft_3$ -Konzentrationen mit einem 4,5-fach erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes verbunden; bei stark streuendem KI bleibt die klinische Relevanz jedoch wagen (**Tabelle 26**). Auch im Langzeitverlauf ergab sich in der ROC-Analyse eine mäßige Trennschärfe (AUC 0,613) für  $ft_3$  als stetige Variable für die Prädiktion der Langzeitmortalität nach akuter LE (**Abbildung 8**). Patienten mit akuter LE und erniedrigten  $ft_3$ -Konzentrationen wiesen ein 2,5-fach erhöhtes Risiko auf im Langzeitverlauf zu versterben (**Tabelle 27**). Somit konnte eine prognostische Relevanz erniedrigter  $ft_3$ -Konzentrationen für die Prädiktion der Langzeitmortalität nach akuter LE gezeigt werden.

Des Weiteren wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme gemessene Routinelaborparameter mit den  $ft_3$ -Plasmakonzentrationen in Korrelation gesetzt. Die Serumkonzentrationen der bei Aufnahme gemessenen kardialen Biomarker NT-proBNP und hsTnT korrelierten negativ mit den  $ft_3$ -Plasmakonzentrationen (NT-proBNP:  $\rho = -0,242$ ;  $p < 0,001$ ; hsTnT:  $\rho = -0,156$ ;  $p = 0,001$ ). NT-proBNP gehört zur Familie der natriuretischen Peptide und entsteht durch Spaltung von proBNP in das biologisch aktive BNP und das inaktive NT-proBNP. Die Synthese und Sekretion erfolgt dabei vor allem in den Ventrikeln bei Zunahme der myokardialen Wandspannung (93). Bei Patienten mit akuter LE sind erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen mit einem häufigeren Auftreten einer RV Dysfunktion sowie einer höheren 30-Tages-Mortalität assoziiert (40). Pfister et al. untersuchten nicht nur den Zusammenhang, sondern auch die prognostische Bedeutung von Schilddrüsenhormon- und NT-proBNP-Konzentrationen bei 615 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, bestand auch bei Pfister et al. eine negative Korrelation zwischen den  $ft_3$ - und NT-proBNP-Konzentrationen. Ebenso erwiesen sich  $ft_3$ -Konzentrationen als Prädiktoren für die Mortalität. Die Arbeit von Pfister et al. wies darüber hinausgehend eine Verbesserung der Risikostratifizierung unter Einbeziehung der  $ft_3$ -Konzentrationen, verglichen mit NT-proBNP

alleine, nach (94). Auch bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die sich einer Koronarangiographie unterzogen, bestand eine negative Korrelation zwischen den gemessenen fT3- und NT-proBNP-Konzentrationen. Ferner war das Vorliegen niedriger fT3-Konzentrationen ( $< 2,5$  pg/ml) mit einer schlechteren Prognose verbunden. Im Langzeitverlauf wiesen Patienten mit niedrigen fT3-Konzentrationen in Kombination mit erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen ( $> 802,7$  pg/ml) die schlechteste Prognose auf (95).

Wie in Kapitel 2.2.4 und 5.1 bereits erwähnt, muss bei der Interpretation der Laborbefunde beachtet werden, dass auch durch die Einnahme von Medikamenten die Schilddrüsenhormonkonzentrationen beeinflusst werden können. So können beispielsweise Amiodaron, Glucocorticoide, Propranolol, jodhaltige Kontrastmittel und Propylthiouracil die Konversion von T4 zu T3 hemmen und in Folge zu erniedrigten T3- und (leicht) erhöhten T4-Werte führen (57, 63, 65, 85). Ebenso können Fasten und Zustände der Mangelernährung die Aktivität der Deiodinase Typ 1 und somit die Konversion von T4 zu T3 hemmen (10). Auch eine Konkurrenz zwischen Medikamenten (unter anderem Furosemid, Salicylate, Heparin, Phenytoin, Carbamazepin) und Schilddrüsenhormonen um die Bindungsstellen an Transportproteinen, kann zu Veränderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen führen (57, 63, 65). Lithium kann zudem die Freisetzung der Schilddrüsenhormone negativ beeinflussen (63). Da im Gegensatz zur Bestimmung der Gesamthormonkonzentrationen bei einer Bestimmung der freien Hormonkonzentrationen die messbaren Einflüsse vieler Medikamenten nur bei hohen Dosierungen oder in geringem Umfang auftreten (57), wurde in der vorliegenden Arbeit die Messung der freien Schilddrüsenhormonkonzentrationen als Kernparameter ausgewählt.

Ein weiterer Einflussfaktor, der bei der Betrachtung der Ergebnisse zu berücksichtigen ist, ist das Bestehen von Vorerkrankungen. Insbesondere Erkrankungen von Leber und Nieren, Organen, die entscheidend am Metabolismus der Schilddrüsenhormone beteiligt sind, können zu Veränderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen führen (64). Ebenso sind Aberrationen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen beim Vorliegen von chronischen Lungenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, psychiatrischen Erkrankungen und Infektionskrankheiten beschrieben (64). Auch in der vorliegenden Arbeit hatte das Vorhandensein von Vorerkrankungen Einfluss auf die Langzeitmortalität. Prädiktoren für ein Versterben im Langzeitverlauf waren unter anderem das Vorliegen einer

Tumorerkrankungen, einer koronaren Herzkrankheit und/oder einer Lungenerkrankung (**Tabelle 27**).

Zusammenfassend kann daher durch die vorliegende Studie nicht abschließend entschieden werden, ob erniedrigte fT3-Konzentrationen direkt mit einem erhöhten Risiko für ein Versterben im Langzeitverlauf nach akuter LE assoziiert sind. Vielmehr ist fT3 als „universaler Parameter“ für einen reduzierten Allgemeinzustand und damit verbunden als Prädiktor für das Versterben im Langzeitverlauf zu sehen. Zur Verbesserung der Identifizierung von normotensiven Patienten mit akuter LE, die ein erhöhtes Risiko für ein Versterben im Langzeitverlauf aufweisen, sollte eine Kombination der etablierten kardialen Biomarker und fT3 in Betracht gezogen werden (94).

### **5.3 Prognostische Bedeutung erhöhter fT4-Plasmakonzentrationen**

Während der Zusammenhang zwischen erniedrigten fT3-Konzentrationen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko bereits bei verschiedenen Erkrankungen untersucht wurde, gibt es nur wenige Daten, die den Einfluss erhöhter fT4-Konzentrationen auf die Prognose und Mortalität beschreiben. Auffällig war in Studien, dass insbesondere zu Beginn akuter Erkrankungen erhöhte T4-Konzentrationen laborchemisch gemessen werden können (10). Bei länger bestehender Erkrankung können unterschiedliche Stoffwechselforgänge zu einem Abfall der fT4-Konzentrationen hin zu normwertigen oder erniedrigten Konzentrationen führen (10, 96).

Ataoglu et al. untersuchten den Einfluss verschiedener Schilddrüsenhormonkonstellationen auf das Mortalitätsrisiko von 1164 hospitalisierten Patienten. Dabei waren sowohl erhöhte fT4-Konzentrationen als auch erniedrigte fT3-Konzentrationen mit einem erhöhten Langzeitmortalitätsrisiko verbunden. Patienten, bei denen sowohl erhöhte fT4-Konzentrationen als auch erniedrigte fT3-Konzentrationen vorlagen, wiesen die höchste Mortalitätsrate auf (97). In einer prospektiven Kohortenstudie, die den Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten untersuchte, die sich einer Koronarangiographie unterziehen mussten, wurden die Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Quartilen unterteilt. Mit dem höchsten Mortalitätsrisiko waren dabei sowohl fT3-Konzentrationen der untersten Quartile als auch fT4-Konzentrationen der obersten Quartile assoziiert (98).

Auch in der vorliegenden Arbeit waren erhöhte fT4-Konzentrationen bei normotensiven Patienten mit akuter LE mit einer schlechteren Prognose verbunden. Im Vergleich von Patienten mit kompliziertem versus unkompliziertem Krankenhausaufenthalt wiesen Patienten mit einem komplizierten Verlauf signifikant höhere fT4-Konzentrationen auf (14,40 ng/l vs. 12,00 ng/l;  $p < 0,001$ ) (**Tabelle 25**). Die ROC-Analyse ergab mit einer AUC von 0,605 nur eine moderate Trennschärfe für fT4 als stetige Variable, um einen komplizierten Krankenhausaufenthalt vorherzusagen. Prägnanter stellen sich die Ergebnisse außerhalb des Referenzbereiches liegender fT4-Konzentrationen dar. Erhöhte fT4-Konzentrationen waren mit einem 4,4-fach (95% KI 2,123-9,085;  $p < 0,001$ ) erhöhten Risiko für das Auftreten eines komplizierten Krankenhausverlaufes assoziiert. Ebenso waren erniedrigte fT4-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen verbunden (OR: 21,150 [95% KI 3,403-131,457];  $p = 0,001$ ) (**Tabelle 26**). Bei sehr niedriger Ereignisrate und sehr breitem KI sind die Ergebnisse aber mit Vorsicht zu interpretieren. Eine validere Aussagekraft scheinen erhöhte fT4-Konzentrationen für die Prädiktion der Langzeitmortalität nach akuter LE zu besitzen (HR: 1,748 [1,164- 2,625];  $p = 0,007$ ) (**Tabelle 27**). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist der mögliche Einfluss von Medikamenten auf die fT4-Konzentrationen zu bedenken (siehe Kapitel 2.2.4, 5.1 und 5.2). Insbesondere können kurz vor der Blutentnahme eingenommene Schilddrüsenhormone zu einem transienten Anstieg der fT4-Konzentrationen führen (65).

#### **5.4 Erhöhte rT3-Konzentrationen haben insbesondere im Langzeitverlauf prognostische Bedeutung bei Patienten mit Lungenembolie**

Neben einer Erniedrigung der fT3-Konzentrationen können akute und chronische Erkrankungen auch mit einer Erhöhung der rT3-Konzentrationen einhergehen (10). RT3 entsteht durch die Deiodierung von T4 – katalysiert durch die Deiodinase Typ D3, die insbesondere bei kritischen Erkrankungen aktiv ist (10) – und ist ein biologisch inaktives Hormon (18). Dass nicht nur erniedrigte fT3-Konzentrationen, sondern auch erhöhte rT3-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für ein Versterben im Langzeitverlauf assoziiert sind, konnte unter anderem bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (99) und terminaler Niereninsuffizienz (100) gezeigt werden.

Friberg et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen erhöhten rT3-Konzentrationen und der Mortalität bei 331 Patienten mit akutem Myokardinfarkt. In der Kohorte wiesen etwa die

Hälfte der Patienten (165 Patienten) bei Aufnahme rT3-Konzentrationen  $> 0,41$  nmol/l auf. Innerhalb des ersten Jahres nach akutem Infarkt verstarben 40 (24%) Patienten, deren rT3-Konzentrationen  $> 0,41$  nmol/l lagen, wohingegen nur 13 (7,8%) Patienten mit niedrigeren rT3-Konzentrationen aus dem Leben schieden. rT3-Konzentrationen  $> 0,41$  nmol/l waren dabei mit einem dreifach erhöhten Risiko für ein Versterben innerhalb des ersten Jahres nach akutem Myokardinfarkt assoziiert (99).

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer Subkohorte von 297 normotensiven Patienten mit akuter LE die Konzentrationen des rfT3 bestimmt. Dabei wiesen 157 Patienten (52,9%) rfT3-Konzentrationen  $> 0,30$  ng/ml und 140 Patienten (47,1%) darunter liegende rfT3-Konzentrationen auf. Die Einteilung erfolgte auf Grundlage des vom Labor festgelegten Grenzwertes.

Im Hinblick auf die Prädiktion eines komplizierten Krankenhausaufenthaltes wurde für rfT3 als stetige Variable in der ROC-Analyse eine AUC von 0,661 ( $p= 0,026$ ) errechnet (**Abbildung 7**). Mit Hilfe des Youden-Index wurde ein an das Patientenkollektiv optimierter Cut-Off-Wert von 0,53 ng/ml bestimmt. Es konnte zwar eine Signifikanz in der binären logistischen Regressionsanalyse für den optimierten rfT3-Grenzwert als Prädiktor für einen komplizierten Krankenhausaufenthalt gezeigt werden, jedoch zeigte sich das KI dabei sehr breit (OR: 4,407 [95% KI 1,617-12,010],  $p= 0,004$ ) (**Tabelle 26**). Die klinische Relevanz erhöhter rfT3-Werte (rfT3  $> 0,53$  ng/ml) für die Prädiktion eines komplizierten Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit akuter LE ist daher aus den vorliegenden Studienergebnissen schwer abzuleiten. Eine bessere prognostische Aussagekraft bewies der optimierte rfT3-Grenzwert für die Prädiktion der Langzeitmortalität. RfT3-Konzentrationen  $> 0,53$  ng/ml war hier mit einem 3,6-fach (95% KI 2,171- 5,892;  $p < 0,001$ ) erhöhten Risiko für ein Versterben im Langzeitverlauf assoziiert (**Tabelle 27**).

Obwohl es unklar bleibt inwieweit rfT3-Konzentrationen durch andere (kritische) (Vor)-Erkrankungen und Medikamente beeinflusst wurden (65), stellten erhöhte rfT3-Konzentrationen in der vorliegenden Arbeit einen geeigneter Parameter für die Prädiktion der Langzeitmortalität bei normotensiven Patienten mit akuter LE dar.

## 5.5 Stärken und Limitationen

Verschiedene Faktoren sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Mit in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die Schilddrüsenhormonpräparate oder Thyreostatika einnahmen. Gerade eine Levothyroxineinnahme kurz vor der Blutentnahme kann zu falsch hohen fT4-Konzentrationen führen. Auch der Einfluss anderer Medikamente, wie beispielsweise Amiodaron, wurde bei den Analysen nicht berücksichtigt (63, 65).

Da die TSH-Konzentrationen vor Durchführung der CTPA bestimmt wurden, konnte eine Beeinflussung der Ergebnisse durch eine Kontrastmittelgabe ausgeschlossen werden, auch wenn dadurch die zirkadiane und pulsatile Rhythmik der TSH-Sekretion unberücksichtigt blieb (56). Da die Beeinflussung der Schilddrüsenparameter durch die Kontrastmittelgabe als deutlich schwerwiegender eingeschätzt werden muss, als die Nicht-Beachtung der zirkadianen und pulsatischen Rhythmik der Sekretion, erschien dies als der sinnvollste Methodikansatz.

Es bleibt weiterhin zu erwähnen, dass das Einfrieren und Wiederauftauen, welches bei manchen Proben für die Nachbestimmung einzelner Parameter notwendig war, einen Einfluss auf die Messergebnisse gehabt haben könnte.

Zu bedenken ist zudem, dass der Cut-off-Wert von 0,53 ng/ml für rT3 mittels ROC-Analyse und Youden-Index errechnet wurde, sodass eine prospektive Studie zur Verifizierung des in dieser Arbeit ermittelten Cut-off-Wertes notwendig erscheint.

Trotz dieser angeführten Limitierungen konnten die Ergebnisse der aktuellen Studie eindrucksvoll aufzeigen, dass die Risikostratifizierung von normotensiven LE-Patienten durch die Bestimmung von laborchemischen Schilddrüsenparametern verbessert werden kann. Trotzdem bleibt anzumerken, dass größere prospektive Beobachtungsstudien mit hämodynamisch stabilen Patienten, die keine die Schilddrüsenfunktion beeinflussenden Medikamente einnehmen, notwendig sind, um die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu bestätigen. Ebenso empfiehlt es sich in nachfolgenden Studien alle notwendigen Schilddrüsenhormonparameter direkt bei Aufnahme zu bestimmen, um so einen etwaigen Informationsverlust durch Einfrieren und Wiederauftauen der Proben zu minimieren.



## 6 Zusammenfassung

Kritische Erkrankungen können mit Veränderungen des hypothalamischen-hypophysären-thyreotropen Regelkreislaufes einhergehen und somit zu Veränderungen der messbaren Schilddrüsenhormonkonzentrationen führen.

In diesem Zusammenhang wurde geprüft, ob verschiedene, außerhalb des Referenzbereiches liegenden Schilddrüsenhormonparameter einen prognostischen Stellwert 1) bezüglich eines komplizierten Krankenhausverlaufes bei normotensiven Patienten mit akuter LE aufweisen und/oder 2) als Prädiktoren für die Vorsage der Langzeitmortalität bei normotensiven LE-Patienten geeignet sind.

Bei insgesamt 750 normotensiven Patienten mit akuter LE wurden vor Durchführung der CTPA die TSH-Plasmakonzentrationen bestimmt; bei 458 Patienten konnten zusätzlich die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 bestimmt werden und bei weiteren 297 Patienten lagen zudem Messergebnisse des rfT3 vor. Die medianen Plasmakonzentrationen der bei Aufnahme bestimmten fT3-, fT4- und rfT3-Konzentrationen unterschieden sich signifikant im Vergleich von Patienten mit einem komplizierten versus unkomplizierten Krankenhausaufenthalt; wohingegen kein signifikanter Unterschied der gemessenen TSH-Konzentrationen zwischen den Gruppen bestand. In der ROC-Analyse zeigten TSH-Konzentrationen keine gute Trennschärfe für die Prädiktion eines komplizierten Krankenhausverlaufes. Dennoch kam es bei hyperthyreoten Patienten signifikant häufiger zu einem komplizierten Krankenhausaufenthalt, verglichen mit euthyreoten Patienten; wohingegen bei Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage, im Vergleich zu Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage, kein signifikant vermehrtes Auftreten von Komplikationen beobachtet werden konnte. Auch im Langzeitverlauf verstarben signifikant mehr Patienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellage verglichen mit Patienten, die eine euthyreote Stoffwechsellage aufwiesen. Ebenso verstarben – wenn auch nicht signifikant – mehr hypothyreote Patienten im Langzeitverlauf, verglichen mit euthyreoten Patienten.

In der ROC-Analyse zeigten fT3 und fT4 als stetige Variablen jeweils eine moderate Trennschärfe für die Prädiktion eines komplizierten Krankenhausverlaufes. In Bezugnahme auf die Referenzwerte waren sowohl erniedrigte fT3-Plasmakonzentrationen als auch erhöhte fT4-Plasmakonzentrationen mit einem 4,5-fach (95% KI 1,875-10,978;  $p= 0,001$ ) beziehungsweise 4,4-fach (95% KI 2,123-9,085;  $p< 0,001$ ) erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen während des Krankenhausverlaufes assoziiert.

Ebenso besaß rT3 als stetige Variable nur eine moderate Trennschärfe für die Prädiktion eines komplizierten Krankenhausverlaufes. Mit Hilfe des Youden-Index wurde ein optimierter Cut-Off-Wert von 0,53 ng/ml errechnet. rT3-Konzentrationen > 0,53 ng/ml waren mit einem 4,4-fach (95% KI 1,617- 12,010;  $p= 0,004$ ) erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen während des stationären Aufenthaltes verbunden (**Tabelle 26**). Insgesamt zeigten sich die KI der Schilddrüsenparameter für die Prädiktion eines komplizierten Krankenhausverlaufes stark streuend, sodass eine klinische Relevanz der Ergebnisse unklar bleibt.

Eine bessere Performance wiesen die Schilddrüsenhormonparameter als Prädiktoren hinsichtlich der Langzeitmortalität nach akuter LE auf. In der Cox-Regressionsanalyse waren sowohl erhöhte rT3-Konzentrationen (HR: 3,577 [95% KI 2,171- 5,892];  $p < 0,001$ ) als auch erniedrigte fT3-Konzentrationen (HR: 2,514 [95% KI 1,478- 4,279],  $p= 0,001$ ) und in geringerem Ausmaß auch erhöhte fT4-Konzentrationen (HR: 1,748 [95% KI 1,164- 2,625],  $p= 0,007$ ) und erniedrigte TSH-Konzentrationen (HR: 1,713 [95% KI 1,111- 2,643],  $p= 0,015$ ) mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Versterben im Langzeitverlauf assoziiert. Ferner erhöhten chronische Erkrankungen wie beispielweise eine koronare Herzerkrankung, eine chronische Lungenerkrankung oder eine Krebserkrankung das Risiko für die Langzeitmortalität der LE-Patienten.

Auch wenn fT3 und rT3 am ehesten als globale Marker zu verstehen sind, weisen die Ergebnisse daraufhin, dass insbesondere diese beiden Schilddrüsenparameter – neben oder in Kombination mit den etablierten Biomarkern – möglicherweise dazu beitragen könnten, normotensiven Patienten mit akuter LE besser zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko aufweisen im Langzeitverlauf zu versterben. Eine Bestätigung der Ergebnisse in weiteren Studien erscheint sinnvoll und notwendig. Dennoch tragen die Ergebnisse dieser Studie dazu bei, etablierte Methoden der Risikostratifizierung zu optimieren und weiterzuentwickeln.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin 2019: De Gruyter; 2019.
2. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379(9828):1835-46.
3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416-20.
5. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010324.
6. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respiratory research*. 2012;13:111.
7. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet*. 2012;379(9812):244-9.
8. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1097-142.
9. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):816-25.
10. Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome. *Comprehensive Physiology*. 2016;6(2):1071-80.
11. Wang B, Liu S, Li L, Yao Q, Song R, Shao X, et al. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;226:1-10.
12. Keller K, Prochaska JH, Coldewey M, Gobel S, Ullmann A, Jünger C, et al. History of deep vein thrombosis is a discriminator for concomitant atrial fibrillation in pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2015;136(5):899-906.
13. van Langevelde K, Srámek A, Vincken PW, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica*. 2013;98(2):309-15.

14. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18028.
15. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2019;41(4):543-603.
16. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature reviews Cardiology*. 2015;12(8):464-74.
17. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European heart journal*. 2019;41(4):522-9.
18. Heinrich PCM, Matthias ; Graeve, Lutz. Löffler/Petrides *Biochemie und Pathobiochemie* 2014: Springer-Verlag; 2014.
19. Douma RA, Kamphuisen PW, Buller HR. Acute pulmonary embolism. Part 1: epidemiology and diagnosis. *Nature reviews Cardiology*. 2010;7(10):585-96.
20. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(10):1037-52.
21. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 suppl 1):I-9-I-16.
22. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(3):864-71.
23. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best practice & research Clinical haematology*. 2012;25(3):243-51.
24. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007;120(10):871-9.
25. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.

26. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):997-1005.
27. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(8):976-90.
28. Weitz JJ, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411-20.
29. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2013;346:f2492.
30. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014;311(11):1117-24.
31. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(8):Cd010864.
32. Eilsberger F, Luster M, Feldkamp J. Jodinduzierte Schilddrüsendysfunktion. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2020.
33. Leidig-Bruckner G. Jodhaltige Kontrastmittel bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen. *Der Radiologe.* 2019;59(5):413-24.
34. Barco S, Konstantinides SV. Risk-adapted management of pulmonary embolism. *Thrombosis research.* 2017;151 Suppl 1:S92-s6.
35. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Critical Care.* 2011;15(2):R103.
36. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *European heart journal.* 2007;28(2):224-9.
37. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1678-90.

38. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *European heart journal*. 2010;31(15):1836-44.
39. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. *J Crit Care*. 2015;30(5):1151.e1-7.
40. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuß G, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1669-77.
41. Calvin JE, Jr. Acute right heart failure: pathophysiology, recognition, and pharmacological management. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1991;5(5):507-13.
42. Konstantinides SV, Barco S. Systemic Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism: Who Is a Candidate? *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(1):56-65.
43. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1402-11.
44. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1536-44.
45. Donadini MP, Ageno W. Initial and Long-Term Treatment of Pulmonary Embolism: Current Approach and Future Perspectives. *Hamostaseologie*. 2018;38(2):75-86.
46. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-16.
47. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(3):923-31.
48. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51.
49. Bjoro T, Holmen J, Krüger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *European journal of endocrinology*. 2000;143(5):639-47.

50. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *The Medical clinics of North America*. 2012;96(2):203-21.
51. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-62.
52. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906-18.
53. Allelein S, Schott M. Schilddrüsenfunktionsstörungen. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2016;158(1):45-52.
54. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2006;116(10):2571-9.
55. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2016;93(5):363-70.
56. Rink T. Das basale TSH – Grundlagen und aktuelle Interpretation, basierend auf neuen epidemiologischen Daten. *Nuklearmediziner*. 2009;32(03):199-205.
57. Zimny M, Braun S. Freie Schilddrüsenhormone–Physiologie, Bestimmungsmethoden und Interpretation. *Der Nuklearmediziner*. 2009;32(03):206-17.
58. Bondke Persson A, Brenner B, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, et al. *Physiologie* [Book]. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2014. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-98019>.
59. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine reviews*. 2001;22(2):240-54.
60. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol*. 2006;20(3):347-55.
61. Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(6):248-55.
62. Moka D. Laborchemisch pathologische Schilddrüsenparameter bei Patienten ohne Schilddrüsenerkrankung. *Der Nuklearmediziner*. 2016;39(02):98-103.
63. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *The New England journal of medicine*. 2019;381(8):749-61.
64. Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *International journal of endocrinology*. 2016;2016:2157583.

65. Passek K, Zulauf N, Bendels MH, Oremek GM, Groneberg D. Die Biomarker TSH, TT4, FT4, TT3, FT3 und rT3. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie. 2019;69(6):376-9.
66. Allelein S, Feldkamp J, Schott M. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. Der Internist. 2017;58(1):47-58.
67. Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. Autoimmun Rev. 2009;9(2):113-6.
68. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2016;26(1):1-133.
69. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2006;16(2):109-42.
70. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(12):3615-27.
71. Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid Hormones in Critical Illness. Critical care clinics. 2019;35(2):375-88.
72. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(7):3202-11.
73. Gärtner R. Selen und die Schilddrüsenhormonachse bei Schwerstkranken: Ein Überblick über kontroverse Standpunkte. Perspectives in Medicine. 2014;2(1):68-71.
74. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. J Am Coll Cardiol. 1997;30(5):1165-71.
75. Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. New England Journal of Medicine. 2001;344(7):501-9.
76. Völzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dörr M. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2421-9.



77. Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *European journal of endocrinology*. 2011;165(4):491-7.
78. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2372-82.
79. Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Hegedüs L. Duration of thyroid dysfunction correlates with all-cause mortality. the OPENTHYRO Register Cohort. *PLoS One*. 2014;9(10):e110437.
80. Thvilum M, Brandt F, Brix TH, Hegedüs L. A review of the evidence for and against increased mortality in hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(7):417-24.
81. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2018;28(9):1101-10.
82. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2008;125(1):41-8.
83. 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. *The Lancet*. 2001;358(9285):861-5.
84. Huang HK, Wang JH, Kao SL. Association of Hypothyroidism With All-Cause Mortality: A Cohort Study in an Older Adult Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3310-8.
85. Soh SB, Aw TC. Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility. *Ann Lab Med*. 2019;39(1):3-14.
86. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):526-34.
87. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(6):296-309.
88. Vale C, Neves JS, von Hafe M, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The Role of Thyroid Hormones in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(2):179-88.
89. Lamba N, Liu C, Zaidi H, Broekman MLD, Simjian T, Shi C, et al. A prognostic role for Low tri-iodothyronine syndrome in acute stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;169:55-63.

90. Liu J, Wu X, Lu F, Zhao L, Shi L, Xu F. Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Sci Rep.* 2016;6:22271.
91. Xiong H, Yan P, Huang Q, Shuai T, Liu J, Zhu L, et al. A prognostic role for non-thyroidal illness syndrome in chronic renal failure:a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2019;70:44-52.
92. Gangemi EN, Garino F, Berchialla P, Martinese M, Arecco F, Orlandi F, et al. Low triiodothyronine serum levels as a predictor of poor prognosis in burn patients. *Burns.* 2008;34(6):817-24.
93. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(25):2357-68.
94. Pfister R, Strack N, Wielckens K, Malchau G, Erdmann E, Schneider CA. The relationship and prognostic impact of low-T3 syndrome and NT-pro-BNP in cardiovascular patients. *Int J Cardiol.* 2010;144(2):187-90.
95. Wang K, Wang W, Zhang K, Gao J, Liu Y, Zheng J, et al. Prognostic value of free triiodothyronine and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Annals of Translational Medicine.* 2021;9(4):294.
96. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2014;24(10):1456-65.
97. Ataoglu HE, Ahabab S, Serez MK, Yamak M, Kayas D, Canbaz ET, et al. Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. *Eur J Intern Med.* 2018;57:91-5.
98. Merke A, Merke J, Silbernagel G, März W. FREE THYROID HORMONES AND MORTALITY IN CAUCASIANS UNDERGOING ANGIOGRAPHY: THE LUDWIGSHAFEN RISK AND CARDIOVASCULAR HEALTH (LURIC) STUDY. *Endocr Pract.* 2017;23(3):288-98.
99. Friberg L, Drvota V, Bjelak AH, Eggertsen G, Ahnve S. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2001;111(9):699-703.
100. Horáček J, Dusilová Sulková S, Kubišová M, Safránek R, Malířová E, Kalousová M, et al. Thyroid hormone abnormalities in hemodialyzed patients: low triiodothyronine as well as high reverse triiodothyronine are associated with increased mortality. *Physiol Res.* 2012;61(5):495-501.

## **8 Danksagung**

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

## Lebenslauf