

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Auftreten, Therapie und Heilverlauf von Schilddrüsenfunktionsstörungen  
bei prolongierter Intensivtherapie**

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

vorgelegt von

Achim Burchardt  
aus Mainz am Rhein

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

06.12.2022

# INHALT

<b>Inhalt</b> .....	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>13</b>
1.1 Ziel der Dissertation .....	13
<b>2 Diskussion der Literatur</b> .....	<b>14</b>
2.1 Physiologie der Schilddrüsenhormone .....	14
2.2 Pathophysiologie der Schilddrüsenhormone .....	17
2.3 Hypothyreose .....	18
2.3.1 Klinik und Pathophysiologie .....	18
2.3.2 Diagnose .....	19
2.3.3 Therapie .....	19
2.4 Hyperthyreose .....	20
2.4.1 Klinik und Pathophysiologie .....	20
2.4.2 Diagnose .....	21
2.4.3 Therapie .....	22
2.5 Low-T3-Syndrom (LT3S) .....	23
2.5.1 Klinik und Pathophysiologie .....	23
2.5.2 Diagnose .....	23
2.5.3 Therapie .....	24

<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>25</b>
3.1 Ethik.....	25
3.2 Design und Rahmenbedingungen der Studie .....	25
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	25
3.4 Ablauf der Datenanalyse .....	26
3.5 Datenquelle .....	27
3.6 Parameter der Datenerhebung .....	27
3.6.1 Grundgesamtheit der eingeschlossenen Patienten.....	27
3.6.2 Deskriptive Beschreibung der untersuchten Stichprobe.....	31
3.7 Statistische Analyse.....	33
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
4.1. Deskriptive Statistik .....	34
4.1.1 Allgemeine Charakteristika der Stichprobe .....	34
4.1.2 Kardiale Vorerkrankungen .....	40
4.1.3 Vorerkrankungen und Vormedikation der Schilddrüse.....	41
4.1.4 Allgemeine Risikofaktoren.....	43
4.1.4 Laborwerte der Schilddrüsenfunktion.....	46
4.1.6 Anzahl der Laborkontrollen .....	50
4.1.7 Medikation bei SDF .....	51
4.1.8 Laborchemischer Heilverlauf.....	55

4.2 Statistische Analyse der Hauptfragestellungen .....	57
4.2.1 Risikofaktoren für das Auftreten von neuen SDF .....	57
4.2.2 Einfluss der medikamentösen Therapie auf den Heilverlauf .....	60
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>63</b>
5.1 Diskussion der Ergebnisse .....	63
5.1.1 Allgemeine Charakteristika .....	63
5.1.2 Anamnese und Vorerkrankungen.....	66
5.1.3 Laborwerte .....	68
5.1.4 Risikofaktoren .....	72
5.1.5 Medikation.....	75
5.1.6 Heilverlauf des laborchemischen Verlaufs .....	78
5.2 Hauptfragestellung.....	79
5.3 Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf die Hypothesen .....	80
5.4 Limitationen .....	81
5.4 Konklusion und Ausblick.....	83
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>84</b>
<b>7 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>86</b>

# TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Allgemeine und spezielle Parameter zur Beschreibung der Stichprobe .....	29
Tab. 2: Parameter zur Beschreibung der Schilddrüsenfunktionsstörung .....	32
Tab. 3: Häufigkeit der Patienten mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF) aufgeteilt nach Hypo-, Hyperthyreose und Low-T3-Syndrom (LT3S). .....	35
Tab. 4: Allgemeine Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs, Subgruppe mit und ohne neu aufgetretener Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). Angabe von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) sowie der Anzahl (N) der Patienten. ....	35
Tab. 5: Allgemeine Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs, Subgruppe mit und ohne neu aufgetretener Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). .....	37
Tab. 6: Initialer Aufnahmegrund der Patienten in der gesamten Stichprobe und den Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). Angabe in Anzahl (N) und relativer Häufigkeit in %. .....	38
Tab. 7: Aufgliederung der anamnestischen Herzerkrankungen in der gesamten Stichprobe und den Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). .....	40
Tab. 8: Schilddrüsenvorerkrankungen in der gesamten Stichprobe und den beiden Subgruppen mit und ohne neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). .....	41
Tab. 9: Vormedikation bei Schilddrüsenenerkrankungen in der gesamten Stichprobe und den beiden Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). .	42
Tab. 10: Darstellung der Schilddrüsenvormedikation in der Subgruppe mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF) nach Hypo- und Hyperthyreose und Low-T3-Syndrom (LT3S). .....	42
Tab. 11: Vormedikation in den Subgruppen mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). LT3S: Low-T3-Syndrom. ....	43

Tab. 12: Risikofaktoren in der gesamten Stichprobe und den Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). .....	43
Tab. 13: Anzahl der Patienten mit einer Verweildauer von mehr als 30 Tagen aufgeteilt nach Subgruppen und gesamter Stichprobe. ....	45
Tab. 14: Laborwerte der Gesamtstichprobe mit neuer Hypo-, Hyperthyreose und LT3S aufgeteilt nach Maximum, Minimum, erstem und letztem Wert. MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, Q1: 1. Quartil, Q3: 3. Quartil. Normwertebereiche: TSH 0,4-4,9 mU/l. fT3 1,6-3,9 pg/ml. fT4 0,7-1,5 ng/dl. ....	46
Tab. 15: Laborwerte der Patienten mit neuer Hypo-, Hyperthyreose und Low-T3-Syndrom (LT3S) aufgeteilt nach Maximum, Minimum, erstem und letztem Wert. MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung. SDF: Schilddrüsenfunktionsstörung. Normwertebereiche: TSH 0,4-4,9 mU/l. fT3 1,6-3,9 pg/ml. fT4 0,7-1,5 ng/dl. ....	47
Tab. 16: Darstellung der Laborwerte bei Patienten mit neuer und unveränderter Medikation aufgeteilt nach Maximum, Minimum, erstem und letztem Wert. MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, Q1: 1. Quartil, Q3: 3. Quartil. Normwertebereiche: TSH 0,4-4,9 mU/l. fT3 1,6-3,9 pg/ml. fT4 0,7-1,5 ng/dl. ....	48
Tab. 17: Laborwerte in den Subgruppen der überlebenden und verstorbenen Patienten. Normwertebereiche: TSH 0,4-4,9 mU/l. fT3 1,6-3,9 pg/ml. fT4 0,7-1,5 ng/dl. ....	49
Tab. 18: Darstellung der Anzahl durchgeführter TSH im Verhältnis zu durchgeführten fT3 und fT4 Messungen. Angaben als absolute Zahl. ....	50
Tab. 19: Darstellung des Anteils an Tagen mit Laborkontrollen der Schilddrüsenwerte (fT3, fT4, oder TSH) während des Intensiv Aufenthaltes in Prozent. SD: Schilddrüse. ....	50
Tab. 20: Änderung bzw. Fortsetzung der medikamentösen Therapie in Abhängigkeit der Vormedikation in den Subgruppen der Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF) und der gesamten Stichprobe. ....	51
Tab. 21: Anpassung der Vormedikation für Erkrankungen der Schilddrüse (SD) je nach Art der neuen Schilddrüsenfunktionsstörung. LT3S: Low-T3-Syndrom. ....	51

Tab. 22: Neue medikamentöse Therapie aufgeschlüsselt nach Präparaten in der Subgruppe mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung und der gesamten Stichprobe. LT3S: Low-T3-Syndrom. P.o.: Per os. I.v.: Intravenös. ....	52
Tab. 23: Änderung der medikamentösen Therapie aufgeschlüsselt nach Präparaten in der Subgruppe mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung und der gesamten Stichprobe. LT3S: Low-T3-Syndrom. P.o.: Per os. i.v.: Intravenös.....	53
Tab. 24: Verlauf der Laborwerte bei Patienten mit neuer oder geänderter medikamentöser Therapie. MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung. ....	53
Tab. 25: Darstellung der Differenz der L-Thyroxin Dosis bei Aufnahme und Entlassung als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA). LT3S: Low-T3-Syndrom. ....	54
Tab. 26: Darstellung der i.v. Substitution von Schilddrüsenhormonen in den Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). i.v.: Intravenös. ....	54
Tab. 27: Laborchemischer Heilverlauf in der Subgruppe mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF) und der gesamten Stichprobe bei Patienten mit mindestens zwei Laboranalysen. LT3S: Low-T3-Syndrom.....	55
Tab. 28: Laborchemischer Heilverlauf dargestellt in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie. ....	56
Tab. 29: Mortalität in Abhängigkeit des laborchemischen Verlaufs in den Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF).....	56
Tab. 30: Vorauswahl der Patientencharakteristika durch logistische Regression dargestellt als p-Wert. CI: 95%-Konfidenzintervall. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, TISS: Therapeutic Intervention Scoring System, HC: Hydrocortison, SD: Schilddrüse. ....	57
Tab. 31: Ergebnisse der logistischen Regression (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).....	58



Tab. 32: Darstellung des laborchemischen Verlaufs in Abhängigkeit zur Medikation als Kreuztabelle mit Angabe der erwarteten und beobachteten Anzahl (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).....	60
Tab. 33: Auswertung des Chi-Quadrat Tests. (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).....	61
Tab. 34: Darstellung der Mortalität in Abhängigkeit zur Medikation als Kreuztabelle mit Angabe der erwarteten und beobachteten Anzahl (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).....	62
Tab. 35: Auswertung des Chi-Quadrat Tests (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).....	62

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Darstellung der Konversion von T4 zu T3 und Verteilung der Deiodinasen in den peripheren Geweben (5).....	15
Abb. 2: Physiologie der Schilddrüsenhormone (6).....	16
Abb. 3: Klinische Symptome der Hypothyreose (13). ....	19
Abb. 4: Klinische Symptome bei Hyperthyreose (16). ....	21
Abb. 5: Bildung der Subgruppen für Hauptfragestellung (HFS) 1 und 2 .....	26
Abb. 6: Häufigkeit der Patienten mit und ohne neuer Schilddrüsenfunktionsstörung. (Angabe als absolute Häufigkeit, n), SD: Schilddrüse .....	34
Abb. 7: Boxplots des maximalen SOFA-Scores (Subgruppen und gesamte Stichprobe). ....	36
Abb. 8: Boxplots der Behandlungsdauer in Tagen (Subgruppen und gesamte Stichprobe). ....	36
Abb. 9: Boxplots der Beatmungstage (Subgruppen und gesamte Stichprobe).....	37
Abb. 10: Aufnahmegrund in der gesamten Stichprobe und den Subgruppen.....	39
Abb. 11: Patienten mit und ohne Sepsis aufgeteilt nach Subgruppen und gesamter Stichprobe im Balkendiagramm.....	44
Abb. 12: Patienten mit und ohne Amiodarontherapie aufgeteilt nach Subgruppen und gesamter Stichprobe im Balkendiagramm.....	44
Abb. 13: Darstellung intensivmedizinischen Behandlungsdauer (LOS: Length-Of-Stay aufgeteilt nach Subgruppen und gesamter Stichprobe .....	45
Abb. 14: Entscheidungsbaum zu Risikofaktoren für das Auftreten neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).....	59

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
df	Freiheitsgrade (degree of freedom)
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Tetrajodthyronin
HC	Hydrocortison
HFS	Hauptfragestellung
i.v.	intravenös
ICU	intensive care unit/Intensivstation
kard.	kardial
KHK	koronare Herzkrankheit
LOS	Length of Stay
LT3S	Low-T3-Syndrom
L-Thyroxin	Levothyroxin
max.	Maximal
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NNR	Nebennierenrinde
p.o.	per os
resp.	respiratorisch
rT3	reverses Trijodthyronin
SA	Standardabweichung
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SD	Schilddrüse
SDF	Schilddrüsenfunktionsstörung
Sig.	Signifikanz
SOFA	Sepsis-related organ failure assessment
T1	Monojodthyrosin
T2	Dijodthyrosin
T3	Trijodthyronin

T4	Tetraiodthyrosin
TBG	Thyroxin-bindendes-Globulin
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TRH	Thyreotropin-releasing-hormon
TSH	Thyroidea-Stimulierendes-Hormon
Exp (B)	Odds ratio
CI	Konfidenzintervall

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 ZIEL DER DISSERTATION

Schilddrüsenfunktionsstörungen (SDF) stellen eine häufige Erkrankungsgruppe in der ambulanten Versorgung dar, die mit relevanten Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens einhergehen und in Extremvarianten lebensgefährlich sein können. Je nach Lebensalter hat eine Fehlfunktion der Schilddrüse Einfluss auf die Entwicklung und den gesamten Energiehaushalt des Körpers. Die Bedeutung chronischer, akut exazerbierter und neu aufgetretener SDF in der Intensivmedizin sind bisher nicht vollständig beschrieben und bewertet.

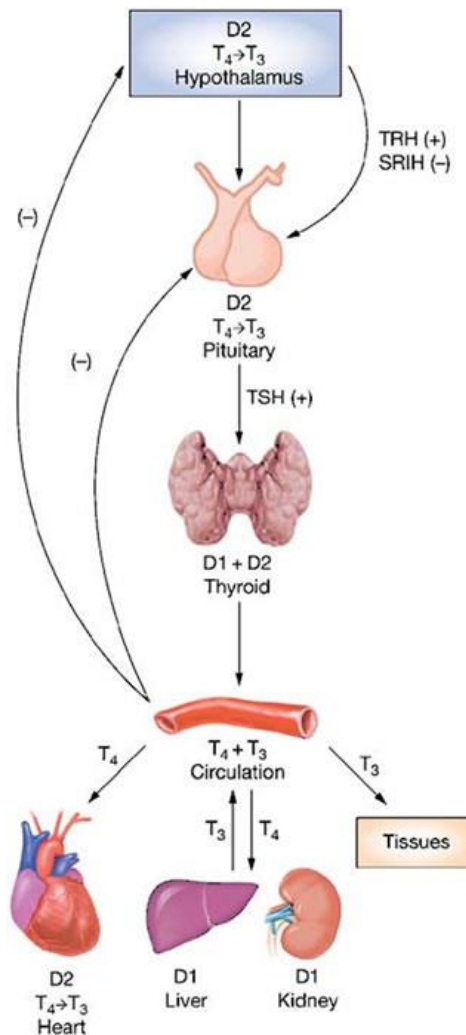
Im Rahmen des Deutschen Herz-Kreislauf-Gesundheitssurveys wurde anhand der Schilddrüsenmedikation eine Prävalenz von 5,5% für SDF in der Gesamtbevölkerung erhoben. Die Prävalenz bei Frauen war um das Fünffache höher als bei Männern, ältere Patienten waren deutlich häufiger betroffen als Jüngere (1). Für Intensivstationen existieren keine genauen Zahlen über die Inzidenz von SDF. In dieser retrospektiven Datenanalyse soll das Auftreten von SDF auf einer Intensivstation untersucht werden. Neben den klassischen SDF Hypo- und Hyperthyreose soll auch das sogenannte Low-T<sub>3</sub>-Syndrom (LT<sub>3</sub>S) analysiert werden. LT<sub>3</sub>S ist durch ein Absinken der Konzentration an freiem Trijodthyronin (fT<sub>3</sub>) und dem Gesamt-Trijodthyronin (T<sub>3</sub>) bei normalem Thyreoidea stimulierendem Hormon (TSH) charakterisiert. Für das Auftreten einer neuen Hyper- oder Hypothyreose gibt es keine Daten für die Intensivstation. Im Gegensatz dazu konnte für das LT<sub>3</sub>S in den letzten Jahren immer wieder gezeigt werden, dass es bei kritisch kranken Patienten sehr häufig auftritt (2, 3). Neben dem Begriff Low-T<sub>3</sub>-Syndrom können auch die Begriffe Non-Thyroidal-Illness-Syndrome oder Euthyreod-Sickness-Syndrome verwendet werden. In dieser Arbeit wird der Begriff Low-T<sub>3</sub>-Syndrom (LT<sub>3</sub>S) verwendet.

Die zu analysierende erste Hauptfragestellung der vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung ist die Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten von neuen SDF. Die zweite Hauptfragestellung ist, ob man durch eine neue medikamentöse Therapie der erfassten SDF den Heilverlauf der Patienten optimieren kann.

## 2 DISKUSSION DER LITERATUR

### 2.1 PHYSIOLOGIE DER SCHILDDRÜSENHORMONE

Die Schilddrüse weist zwei unterschiedliche Gewebeanteile auf. Zum einen bindegewebiges Stützgewebe und zum anderen das eigentliche Drüsengewebe. Dieses besteht aus Follikelzellen und den parafollikulären Zellen. In den Follikelzellen werden die Schilddrüsenhormone T<sub>3</sub> und Tetrajodtyrosin (T<sub>4</sub>) gebildet, in den parafollikulären Zellen das Calcitonin. Zur Produktion der Schilddrüsenhormone ist eine ausreichende Zufuhr von Jod notwendig. Das Jod wird über den Natrium-Jod-Symport in die Follikelepithelzelle aufgenommen. In den Follikelzellen wird ribosomal Thyreoglobulin gebildet. Thyreoglobulin ist das Vorläufermolekül für die endgültigen Schilddrüsenhormone und enthält Tyrosinmoleküle. Nach dem Transport in das Lumen der Follikelzellen wird mit Hilfe einer Peroxidase Thyreoglobulin an den enthaltenen Tyrosinmolekülen jodiert. Es entstehen, je nach Anzahl der angelagerten Jodatome, Monojodtyrosin (T<sub>1</sub>) oder Dijodtyrosin (T<sub>2</sub>). Im nächsten Schritt werden T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> oder zwei T<sub>2</sub> Moleküle wiederum durch die Peroxidase verknüpft und es entstehen die aktiven Hormone T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>. Thyreoglobulin kann bei Bedarf durch Pinozytose wieder in die Thyreozyten aufgenommen werden. Die Hormone T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> werden durch Hydrolyse vom Thyreoglobulin abgespalten und in den Blutkreislauf sezerniert. Im Blutkreislauf werden T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> wieder an Thyroxinbindendes-Globulin (TBG), Albumin und Präalbumin gebunden und transportiert. Die Hormone sind im Blut zu 99% an Proteine gebunden. Nur der freie Teil ist aktiv. Die Schilddrüsenhormone T<sub>4</sub> und T<sub>3</sub> werden im Verhältnis 10:1 gebildet. In den peripheren Geweben wird T<sub>4</sub> durch Dejodinasen in die stärker wirksame Form T<sub>3</sub> umgewandelt. Es gibt drei verschiedene Dejodinasen in den Zielgeweben. Diese unterscheiden sich deutlich in Ihrer Wirkung auf die Hormone. Die Dejodinase 2 dejodiert hauptsächlich T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub> und ist für den größten Anteil an aktiver Hormonsubstanz zuständig. Die Dejodinase 1 dejodiert hauptsächlich reverses T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>) zu T<sub>2</sub> während Dejodinase 3 für den Abbau von T<sub>4</sub> zu rT<sub>3</sub> sowie T<sub>3</sub> zu T<sub>2</sub> zuständig ist (4). Die Dejodinasen sind Selenproteine und haben Selenocystein im aktiven Zentrum, das als Iodidakzeptor fungiert. Die Verteilung der einzelnen Dejodinasen ist in Abb. 1 dargestellt.



**Abb. 1: Darstellung der Konversion von  $T_4$  zu  $T_3$  und Verteilung der Deiodinasen in den peripheren Geweben (5).**

Reguliert wird die Bildung und Hormonausschüttung durch die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen Achse. Im Hypothalamus wird das Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) ausgeschüttet, welches zur Freisetzung von TSH im Hypophysenhinterlappen führt. TSH bewirkt wiederum eine Stimulation der Schilddrüse zur Bildung von  $T_4$  und  $T_3$ . Die Ausschüttung von TRH und TSH wird durch einen negativen Feedback Mechanismus gehemmt und folgt einem circadianen Rhythmus mit einer vermehrten Ausschüttung in den Morgenstunden.

Die Schilddrüsenhormone spielen besonders in der Entwicklung und Reifung von Neugeborenen und Kindern eine große Rolle. Beim Erwachsenen sind sie unersetzlich für die Homöostase des gesamten Stoffwechsels. Die einzelnen Wirkungen sind in Abb. 2 dargestellt. (6, 7)

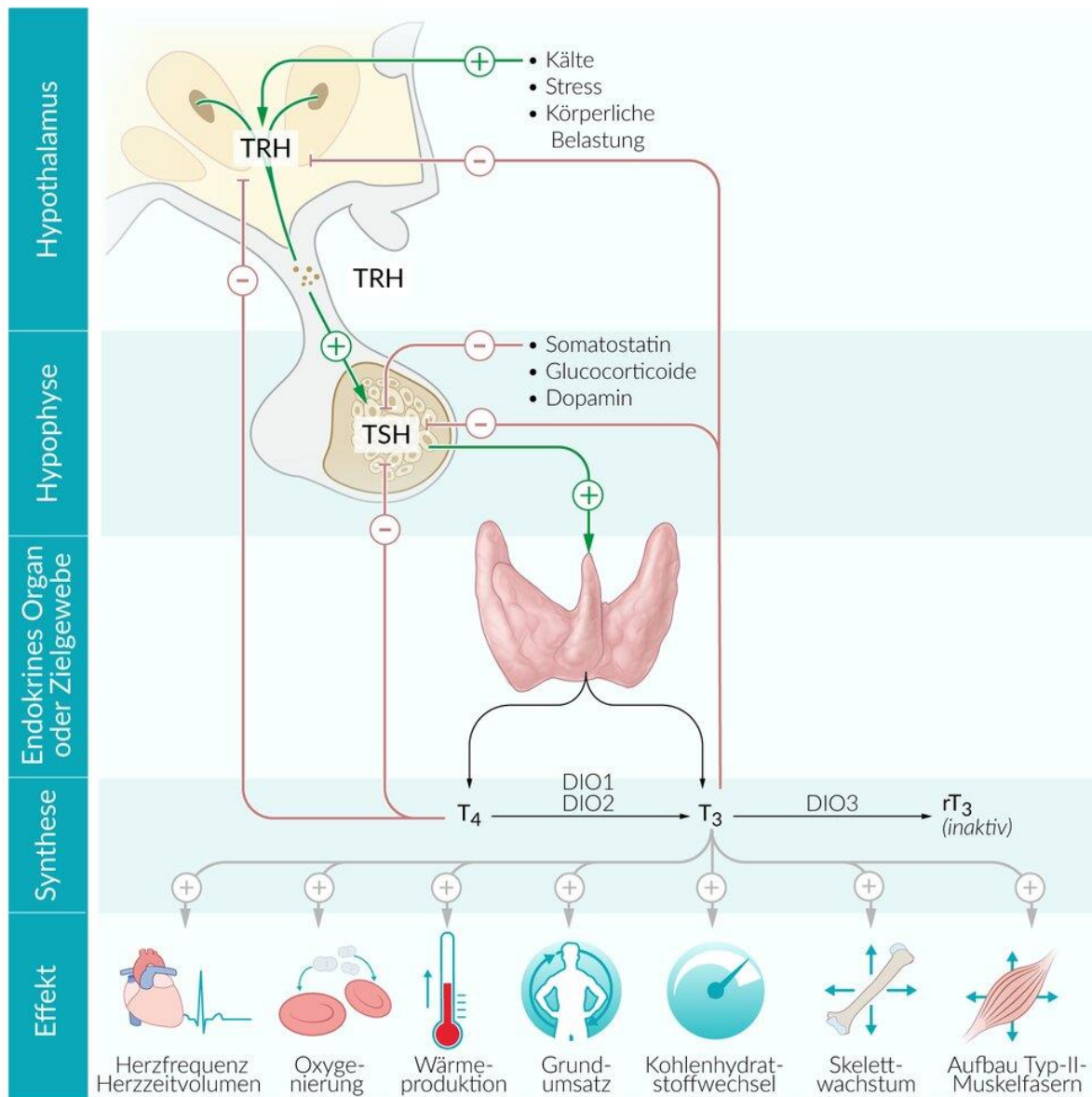


Abb. 2: Physiologie der Schilddrüsenhormone (8).



## 2.2 PATHOPHYSIOLOGIE DER SCHILDDRÜSENHORMONE

Störungen der Schilddrüsenfunktion treten bei ca. 50-70% der Patienten im Verlauf einer mehrtägigen Behandlung auf der Intensivstation auf (3,4). Diese Arbeit geht auf die Störungen Hypothyreose, Hyperthyreose und LT3S ein. Die einzelnen Störungen werden in den folgenden Abschnitten genauer besprochen.

Bei kritisch kranken Patienten, insbesondere bei Sepsis, ist eine Beeinträchtigung der hormonellen Achsen mit Änderung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen, selbst bei Patienten ohne vorbestehende Schilddrüsenerkrankung beschrieben. Ebenso hat der Postaggressionsstoffwechsel mit reduzierter Nährstoffaufnahme Einfluss auf den Schilddrüsenhormonhaushalt (3, 9).

Es finden sich darüber hinaus direkte Medikamenteninteraktionen, bei denen das Pharmakon einen direkten Einfluss auf die Produktion der Schilddrüsenhormone ausübt (10). Andere Medikamente beeinträchtigen die Wirkung der Schilddrüsenhormone, durch reduzierte Bindung an deren Transportproteine oder verminderte Konversion in den peripheren Geweben von T4 zu T3. Beispiele sind Amiodaron, Glucocorticoide, Antiepileptika, Röntgen-Kontrastmittel, Lithium und andere (10).

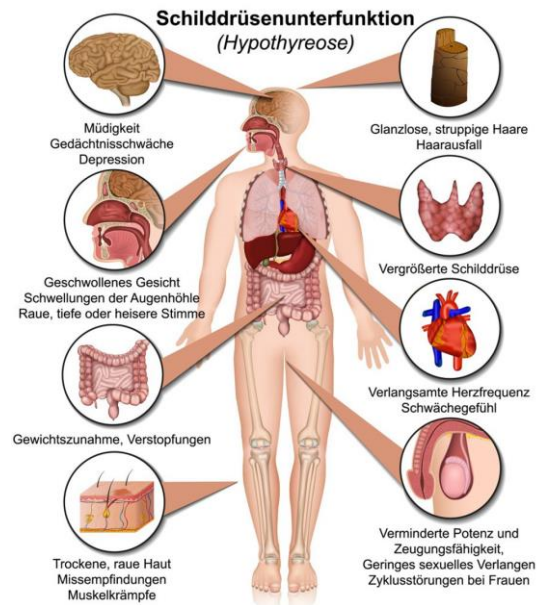
Neben den aufgeführten in vivo Interaktionen können einige Medikamente auch im Rahmen der Labordiagnostik zu Veränderungen der Schilddrüsenwerte führen und somit eine Schilddrüsendysfunktion vortäuschen. Als Beispiele sind Heparin und Biotin (3, 10) zu nennen.

## 2.3 HYPOTHYREOSE

### 2.3.1 KLINIK UND PATHOPHYSIOLOGIE

Die Hypothyreose ist ein Mangel an aktiven Schilddrüsenhormonen T3/T4 in den Zielgeweben. Die Hypothyreose kann durch eine thyreogene Funktionsstörung (primäre Hypothyreose), eine hypophysäre (sekundäre Hypothyreose) oder eine Hypothalamusdysfunktion (tertiäre Hypothyreose) bedingt sein (11). Die primäre Hypothyreose ist die mit Abstand häufigste Ursache einer Hypothyreose. Als Ursache kommen eine mangelnde Versorgung mit Jod (eingeschränkte Syntheseleistung), hereditäre Hypothyreose, eine iatrogene Hypothyreose durch Blockade der Schilddrüse, Thyreoidektomie oder Autoimmunthyreoiditiden (Hypothyreose nach Entzündungsreaktion mit Untergang des intakten Schilddrüsengewebes) in Frage. Die Hypothyreose tritt zehnmal häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Sie hat eine Inzidenz von einem Prozent in der Bevölkerung bei Frauen (11). Die Symptome sind vielfältig und betreffen fast alle Organsysteme und die neuropsychische Gesundheit. Die schwerwiegendste Form der Hypothyreose ist das sogenannte Myxödemkoma, welches unbehandelt auch heute noch mit einer Mortalität von 50% einhergeht (12).

Es wird zwischen einer manifesten und einer latenten Hypothyreose unterschieden. Die klinischen Symptome der Hypothyreose sind vielfältig. Es kommt zum Beispiel zu Abgeschlagenheit, Kälteintoleranz, Hautveränderungen („Myxödem“), Bradykardie, Antriebsarmut bis zur Depression. Die Hauptsymptome sind in der Abbildung 3 dargestellt. Die Diagnose kann durch typische laborchemische Veränderungen der Schilddrüsenwerte gesichert werden. Bei Patienten auf Intensivstationen ist es komplizierter eine Hypothyreose festzustellen, da die meisten Patienten im Rahmen der kritischen Erkrankung Veränderungen der Schilddrüsenwerte ausbilden (9). Hier können die TSH Werte trotz einer Hypothyreose im Normbereich sein. Es gilt, neben den Laborwerten, auch klinische Faktoren zu beachten, um keine schwerwiegende Hypothyreose zu übersehen (9, 12)



**Abb. 3: Klinische Symptome der Hypothyreose (13).**

### 2.3.2 DIAGNOSE

Die Diagnose der Hypothyreose ist eine Kombination aus klinischer Symptomatik und Labordiagnose. Laborchemisch zeigt sich ein erhöhter TSH-Wert bei normalem oder erniedrigtem fT3 und fT4. Ist nur das TSH erhöht spricht man von einer latenten Hypothyreose, bei gleichzeitig erniedrigtem fT3 und fT4 von einer manifesten Hypothyreose (11, 14).

### 2.3.3 THERAPIE

Die Therapie der manifesten Hypothyreose besteht aus einer lebenslangen Substitution mit L-Thyroxin unter regelmäßigen TSH-Kontrollen. Bei einer latenten Hypothyreose muss die Notwendigkeit einer Therapie sorgfältig abgewogen werden. Falls eine Therapie gestartet wird erfolgt diese ebenfalls mit L-Thyroxin per os (11, 14).

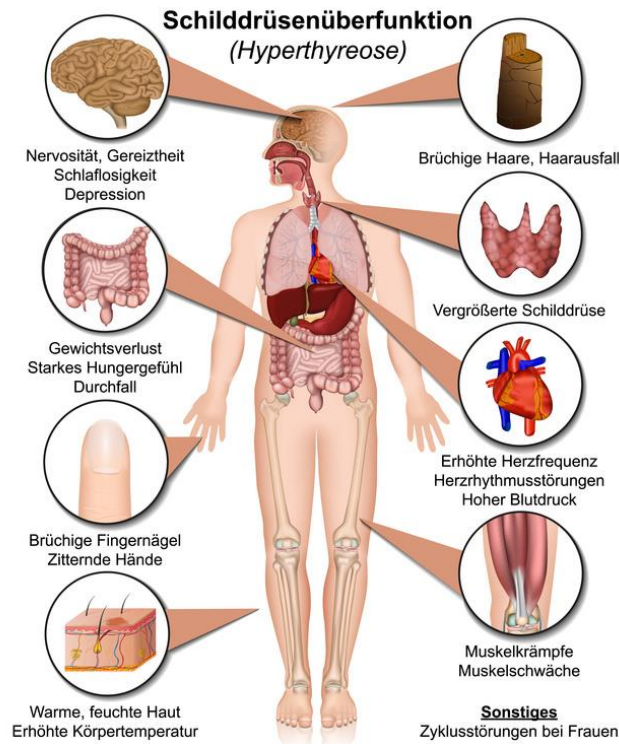
## 2.4 HYPERTHYREOSE

### 2.4.1 KLINIK UND PATHOPHYSIOLOGIE

Das klinische Bild der Hyperthyreose ist sehr unterschiedlich und kann sich in der Anzahl und Ausprägung der Symptome stark unterscheiden. Beispiele für klinische Symptome bei einer Hyperthyreose sind Gewichtsverlust, Tachykardien und Herzrhythmusstörungen, Diarrhoen, Haarausfall, Palmarerythem und Nervosität bis hin zur Psychose (siehe Abb. 4). Eine besondere Ausprägung der Symptome ist die Merseburger Trias bei Morbus Basedow bestehend aus Struma, Exophthalmus und Tachykardie (15).

Die häufigsten Ursachen einer Hyperthyreose sind eine funktionelle Autonomie oder eine immunogene Hyperthyreose (Morbus Basedow). Bei der funktionellen Autonomie kommt es durch eine Aktivierung des cAMP-Signaltransduktionsweges zur Stimulation der Thyreozyten und vermehrten Hormonsynthese. Bei der immunogenen Hyperthyreose werden Autoantikörper gebildet, die am TSH Rezeptor andocken und eine Stimulation der Thyreozyten mit vermehrter Bildung von Schilddrüsenhormonen auslösen. Eine weitere Ursache für einen erhöhten Spiegel an Schilddrüsenhormonen kann eine iatrogene Überdosierung sein (15).

Die thyreotoxische Krise stellt die schwerwiegendste Ausprägung einer Schilddrüsenüberfunktion dar und ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Die Patienten sollten möglichst schnell auf einer Intensivstation überwacht und behandelt werden (12, 15).



**Abb. 4: Klinische Symptome bei Hyperthyreose (16).**

#### 2.4.2 DIAGNOSE

Die klinische Manifestation ist ein entscheidendes Kriterium für die Diagnose und vor allem die Therapie der Hyperthyreose. Die Ausprägung der im vorangegangenen Abschnitt genannten Symptome ist individuell sehr unterschiedlich. Neben der klinischen Ausprägung zeigt sich bei einer manifesten Hyperthyreose eine Suppression des TSH bei erhöhten fT3 Werten. Der fT4 Wert kann je nach Ursache der Erkrankung normwertig oder erhöht sein. Bei einer latenten Hyperthyreose ist der TSH Wert erniedrigt, aber die fT3 und fT4 Werte im Normbereich. Bei Verdacht auf eine Hyperthyreose muss immer eine laborchemische Untersuchung auf Autoantikörper erfolgen. Im nächsten Schritt sollte eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Sind die Befunde in der Sonographie suspekt, besteht der nächste diagnostische Schritt aus einer Szintigraphie. Bei ausgeprägten Befunden mit fraglicher Ausdehnung auf das Mediastinum kommen Computertomographie und Magnetresonanztomographie zum Einsatz (15).

### 2.4.3 THERAPIE

Eine Hyperthyreose kann durch eine medikamentöse Blockade der Schilddrüsenhormonproduktion mit Iodisationshemmern zum Beispiel Thiamazol, Carbimazol oder Propylthiouracil behandelt werden. Zur primären Symptomkontrolle werden auch Beta-Blocker eingesetzt. Eine endgültige Therapie stellen die Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie dar. Eine latente Hyperthyreose bedarf nur bei eindeutiger Symptomatik einer Therapie (15).

Im Rahmen der Therapie einer thyreotoxischen Krise kann eine Plasmapherese zur Reduktion der zirkulierenden Hormonmenge erwogen werden (15).

## 2.5 LOW-T3-SYNDROM (LT3S)

### 2.5.1 KLINIK UND PATHOPHYSIOLOGIE

Unter einem LT3S versteht man Veränderungen im Schilddrüsenstoffwechsel die während schwerer Erkrankungen, Sepsis, prolongierter Beatmung bzw. ARDS, nach Polytrauma, Verbrennungen oder großen Operationen auftreten (17-19). Man kann das LT3S bei bis zu 70% der Patienten auf Intensivstation feststellen (3).

Die genaue Pathophysiologie ist bis heute nicht komplett verstanden. Es handelt sich offensichtlich um ein multifaktorielles Geschehen. Aufgrund einer Hemmung der Dejodinasen 1 und 3 kommt es zu einer Konversionsstörung von T4 zu T3 und einer vermehrten Bildung von rT3 aus T4 in den peripheren Geweben. Dies führt zu einem Absinken der T3 Konzentration bei gleichzeitigem Anstieg der rT3 Konzentration (20).

Ein weiterer Punkt ist eine Störung der hypothalamisch-hypophysären Achse. Aufgrund eines Mangels an mRNA für die Expression von TRH kommt es zu einer erniedrigten Konzentration an TSH bei gleichzeitig niedrigen Konzentrationen von T3 und T4 (4, 20). Mit zunehmender Genesung kommt es wieder zum Anstieg des TSH Wertes.

Eine weitere Beeinträchtigung ergibt sich aus der Proteinbindung im Blut. Im Rahmen einer schweren Erkrankung ist die Bindung an das TBG vermindert und sorgt für ein Absinken der T3 Konzentration (3).

### 2.5.2 DIAGNOSE

Die Diagnose basiert auf dem Nachweis von Veränderungen der Laborwerte. Bei einem LT3S ist primär das T3 bzw. fT3 erniedrigt, während das TSH und T4 bzw. fT4 normwertig oder ebenfalls erniedrigt sein kann (4, 9).

### 2.5.3 THERAPIE

Bislang gibt es keine standardisierte Therapieempfehlung des LT3S. In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob und wann eine Therapie indiziert ist (4, 21).

Es gibt Hinweise, dass das Absinken des T3 Wertes in der ersten Phase der Erkrankung ein Schutzmechanismus des Körpers ist und eine Substitution negative Effekte hat (22).

Eine Therapie mit T3 und T4 konnte bisher keine Erfolge zeigen. Deshalb empfehlen die Mehrzahl der Autoren keine Substitutionstherapie bei LT3S (21).

Allerdings gibt es auch die Meinung, dass eine Substitution bei prolongiertem Verlauf sinnvoll sein kann. Welche Substanz dazu genutzt werden soll bleibt auch weiterhin offen (4, 21, 23).



## **3 MATERIAL UND METHODEN**

### **3.1 ETHIK**

Die zuständige Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz hat bestätigt, „dass keine ethischen und berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der o.g. retrospektiven Studie bestehen.“ Gemäß Landeskrankenhausgesetz (§§ 36 und 37) war weder eine Beratung durch die Ethikkommission, noch eine informierte Einwilligung der Patienten notwendig. Die Patientendaten wurden bei der Erfassung, statistischen Verarbeitung und der Ergebniswiedergabe aus Datenschutzgründen anonymisiert.

### **3.2 DESIGN UND RAHMENBEDINGUNGEN DER STUDIE**

In der vorliegenden retrospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wird das Auftreten von SDF, etwaigen Risikofaktoren und Heilverlauf der Patienten auf der anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz untersucht. Die Grundlage für die Analyse bilden die Patienten, die im Jahr 2016 zehn Tage oder länger auf der anästhesiologischen Intensivstation in Behandlung waren.

Die anästhesiologische Intensivstation ist eine Station der supramaximalen Versorgungsstufe und verfügte zum Zeitpunkt der Studie über 22 Intensivbetten und 3 Intermediate Care (IMC) Betten. Die postoperative Patientenversorgung bildet den Schwerpunkt der Station. Der Anteil an konservativ versorgten Patienten ist deutlich geringer.

### **3.3 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN**

Die Studie erfasst alle Patienten die im Jahr 2016 zehn Tage oder länger auf der anästhesiologischen Intensivstation in Behandlungen waren.

Ausschlusskriterien gab es keine, wenn die Einschlusskriterien erfüllt waren.

### 3.4 ABLAUF DER DATENANALYSE

Im ersten Schritt wurden die 175 Patienten mit einer Mindestverweildauer von mindestens 10 Tagen im Jahr 2016 auf der anästhesiologischen Intensivstation erfasst. Diese bilden die gesamte Stichprobe der vorliegenden Arbeit

Im zweiten Schritt wurden Patienten mit einer vollständigen Kontrolle der Schilddrüsenwerte (TSH-, fT3- und fT4-Wert) selektiert und daraus zwei Subgruppen (neue SDF/keine neue SDF) gebildet.

Im dritten Schritt wurden, für die Fragestellung des laborchemischen Verlaufs, nur Patienten mit mehr als 2 vollständigen Schilddrüsenlaboren selektiert und analysiert. Siehe Abb. 5.

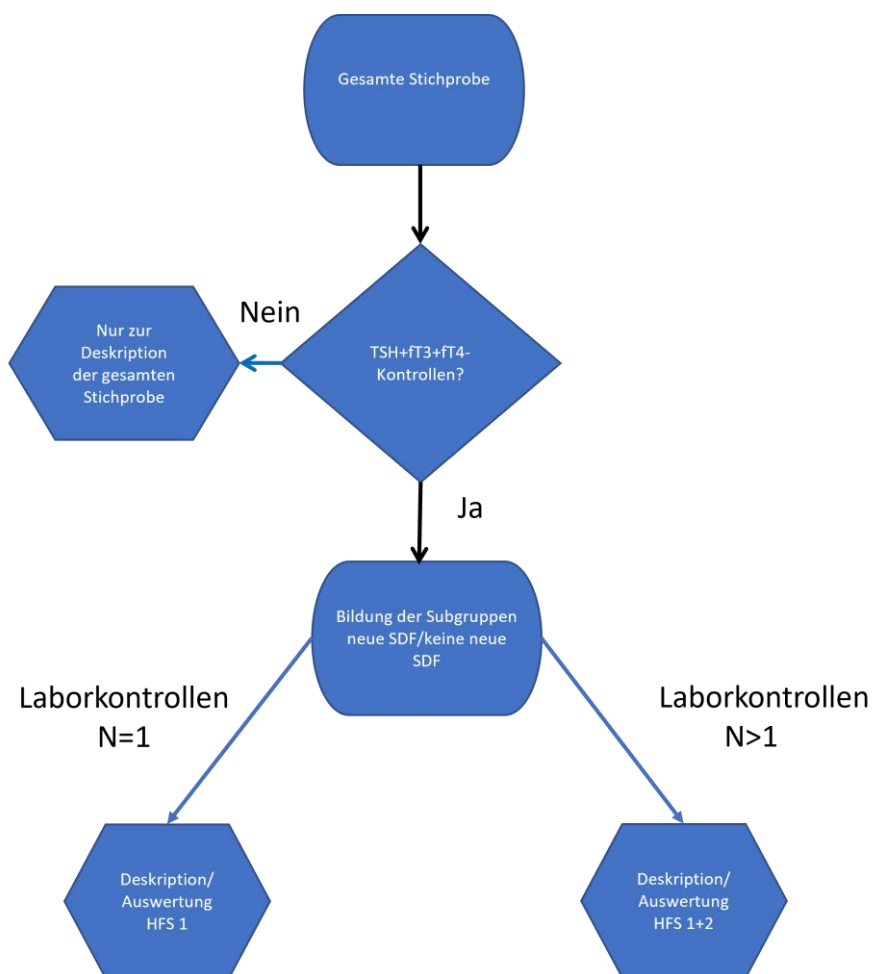


Abb. 5: Bildung der Subgruppen für Hauptfragestellung (HFS) 1 und 2

### 3.5 DATENQUELLE

Als Grundlage der retrospektiven Studie wurde die elektronische Patientenakte in Form einer SQL Datenbank des Patienten-Daten-Management-System (PDMS) COPRA 6live (Version 6.7x, COPRA System GmbH, Berlin) verwendet. Aus dieser Datenbank wurde mittels des Zusatzprogramms COPRA-Statistik (COSTA) eine Datenabfrage vorgenommen.

### 3.6 PARAMETER DER DATENERHEBUNG

#### 3.6.1 GRUNDGESAMTHEIT DER EINGESCHLOSSENEN PATIENTEN

Die untersuchten Parameter zur allgemeinen Charakterisierung der gesamten Patientenstichprobe sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Ergänzende Informationen zu wichtigen Parametern finden sich im Anschluss an diese Tabelle.

<b>Parameter</b>	<b>Erläuterung</b>	<b>Kategorie/Einheit</b>	<b>Skalenniveau</b>
<i>Geschlecht</i>		männlich / weiblich	Kategorial
<i>Alter</i>	Alter am Aufnahmetag	Jahre	Kategorial
<i>OP vor/während ICU Aufenthalt</i>		Ja / Nein	Kategorial
<i>Max. SOFA</i>	Sequential Organ Failure Assessment Score	Zahlenwert 0-24 Dimensionslos	Ordinal
<i>Max. TISS-28</i>	Therapeutic Intervention Scoring System	Zahlenwert von 0-47 Dimensionslos	Ordinal
<i>Max. SAPS II</i>	Simplified Acute Physiology Score II	Zahlenwert von 0-94 dimensionslos	Ordinal
<i>Beatmung</i>	Invasive Beatmung/ NIV	Ja / Nein	Kategorial
<i>Aufnahmeart</i>		Notfall / Elektiv	Kategorial
<i>Aufnahmegrund</i>		elektiv Sepsis kardiale Dekompensation respiratorische Dekompensation Urämie Leberinsuffizienz Polytrauma Andere Gründe	kategorial
<i>Herzerkrankung</i>		Koronare Herzkrankheit Herzinsuffizienz Valvulopathie (ab Grad 2) Andere Keine	
<i>Sepsis</i>		Ja / Nein	Kategorial
<i>Amiodarontherapie</i>		Ja / nein	Kategorial
<i>SD-Vorerkrankungen</i>		Ja / Nein	Kategorial

<b>Parameter</b>	<b>Erläuterung</b>	<b>Kategorie/Einheit</b>	<b>Skalenniveau</b>
<i>Anhalt für Nebennieren-Insuffizienz</i>		Ja / Nein	Kategorial
<i>Glucosestoffwechselstörung</i>		Ja / Nein	Kategorial
<i>Behandlungstage</i>		Tage	Metrisch
<i>Length Of Stay</i>	Aufenthaltsdauer > 30 Tage	Ja / Nein	Kategorial
<i>Verstorben</i>		Ja / Nein	Kategorial

**Tab. 1: Allgemeine und spezielle Parameter zur Beschreibung der Stichprobe**

Der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA Score) ist ein Score zur Evaluation des Schweregrades von Organdysfunktionen während des Intensiv Aufenthaltes (24). Untersuchte Organsysteme sind respiratorisches System (Horowitz-Index), Gerinnung (Anzahl der Thrombozyten), Leber (Bilirubin), kardiovaskuläres System (Blutdruck), Niere (Creatinin). Der SOFA Score ist in der SEPSIS-3 Leitlinie von 2016 zur Diagnosestellung implementiert (25). In der vorliegenden Studie wurde der maximale SOFA Score während des Intensiv Aufenthaltes erhoben.

Der TISS-28 (Therapeutic Intervention Scoring System) erfasst 28 therapeutische, diagnostische und pflegerische Maßnahmen innerhalb von 24 Stunden zur Beschreibung des Patientenzustandes (26).

Der SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score) ist ein Score mit 17 Variablen zur Abschätzung der Schwere der Erkrankung und der Mortalität des Intensivpatienten (27).

Der Parameter „kardiale Vorerkrankungen“ wurde in 5 Kategorien unterteilt. Bei Ausprägung mehrerer Kategorien wurde nur die führende Erkrankung gewertet.

Eine Sepsis lag vor, wenn der Patient ein  $\Delta > 2$  im SOFA – Score sowie klinische Zeichen einer Infektion (Antibiotikatherapie/ Laborparameter) und Kreislaufinstabilität (Katecholamintherapie) hatte (25).

Ein Anhalt für Nebennierenrindeninsuffizienz lag vor, wenn eine Therapie mit Hydrocortison erfolgte.

Eine Glukosestoffwechselstörung wurde bei Insulinbedarf diagnostiziert.

Length Of Stay (LOS) erfasst Patienten mit einer Intensivaufenthaltsdauer größer 30 Tage als Marker für ein prolongiertes Fasten.

### 3.6.2 DESKRIPTIVE BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHTEN STICHPROBE

Zur Beschreibung der SDF wurden die in Tabelle 2 aufgeführten Parameter erfasst. Ergänzende Informationen zu wichtigen Parametern finden sich im Anschluss an die Tabelle.

<b>Parameter</b>	<b>Erläuterung</b>	<b>Kategorie/Einheit</b>	<b>Skalenniveau</b>
<i>Schilddrüsen (SD)- Vormedikation</i>		Ja / Nein	Kategorial
<i>Neue SD-Medikation</i>		Ja / Nein	Kategorial
<i>Neue SD-Medikation</i>		L-Thyroxin p.o. L-Thyroxin i.v. Thyrotardin i.v. Thyrotardin p.o. Jodetten p.o.	Kategorial
<i>Alte Dosis der Schilddrüsen- medikation</i>	Dosierung bei Aufnahme auf die ICU	Angabe der Dosierung	Metrisch
<i>Neue Dosis der Schilddrüsen- medikation</i>	Dosierung bei Entlassung von der ICU	Angabe der Dosierung	Metrisch
<i>TSH</i>	Thyroidea stimulierendes Hormon	Laborwert in mU/l	Metrisch
<i>fT3</i>	Laborwerte freies T3	Laborwert in pg/ml	Metrisch
<i>fT4</i>	Laborwerte freies T4	Laborwert in ng/dl	Metrisch

<b>Parameter</b>	<b>Erläuterung</b>	<b>Kategorie / Einheit</b>	<b>Skalenniveau</b>
<i>Gesamtanzahl an Laborentnahmen</i>	Gesamtzahl der erhobenen Laborwerte während des ICU Aufenthaltes	Dimensionslose Zahl	Ordinal
<i>Intravenöse Medikation</i>		Keine Intermittierend Permanent	Kategorial
<i>Hinweis auf Resorptions-/ Konversionsstörung</i>		Ja / Nein	Kategorial

**Tab. 2: Parameter zur Beschreibung der Schilddrüsenfunktionsstörung**

Neue Schilddrüsenmedikation: Eine neue Schilddrüsenmedikation wurde nur erfasst, wenn sie am letzten Tag des Intensivaufenthaltes / Entlassung / Versterbens in der digitalen Patientenakte aufgeführt war. Eine intermittierende Schilddrüsenmedikation wurde in dieser Kategorie nicht erfasst.

Für die Laborwerte der Schilddrüsenfunktion TSH, fT3 und fT4 wurden jeweils der maximale und minimale Wert, sowie der erste und letzte gemessene Wert im Krankheitsverlauf erfasst.

Eine Resorptions- oder Konversionsstörung wurde bei Patienten angenommen, die intermittierend eine intravenöse Schilddrüsenmedikation erhielten. Diese wurde deskriptiv erfasst und ausgewertet.



## 3.7 STATISTISCHE ANALYSE

### Deskriptive Statistik

Die zentralen Punkte der deskriptiven Statistik wurden in Prosa verfasst, die weiteren Punkte wurden mit Tabellen und Grafiken dargestellt. Metrische und ordinale Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung ausgewertet, für die graphische Darstellung wurden Boxplots verwendet. Die kategorialen Variablen wurden als absolute Anzahl und relative Häufigkeit angegeben, und graphisch als Balkendiagramme dargestellt.

### Testverfahren

Für die erste Hauptfragestellung wurde zunächst eine Variablenselektion durch eine univariate logistische Regression mit einem festgelegten p-Wert von 0,2 durchgeführt. Danach erfolgte die Berechnung des p-Wertes der selektierten Variablen erneut mit der logistischen Regression.

Als weiteres Testverfahren wurde die Tree Analyse durchgeführt.

Die Analyse der zweiten Hauptfragestellung erfolgte mit Erstellung einer Vierfeldertafel und des ChiQuadrat-Tests.

Zur statistischen Auswertung wurden die Softwareprodukte MS Excel (Microsoft Office Professional 2010, Microsoft Corp., Seattle, WA, USA) und SPSS (Version 23, IBM – International Business of Machines Corp., Armonk, NY, USA) verwendet.

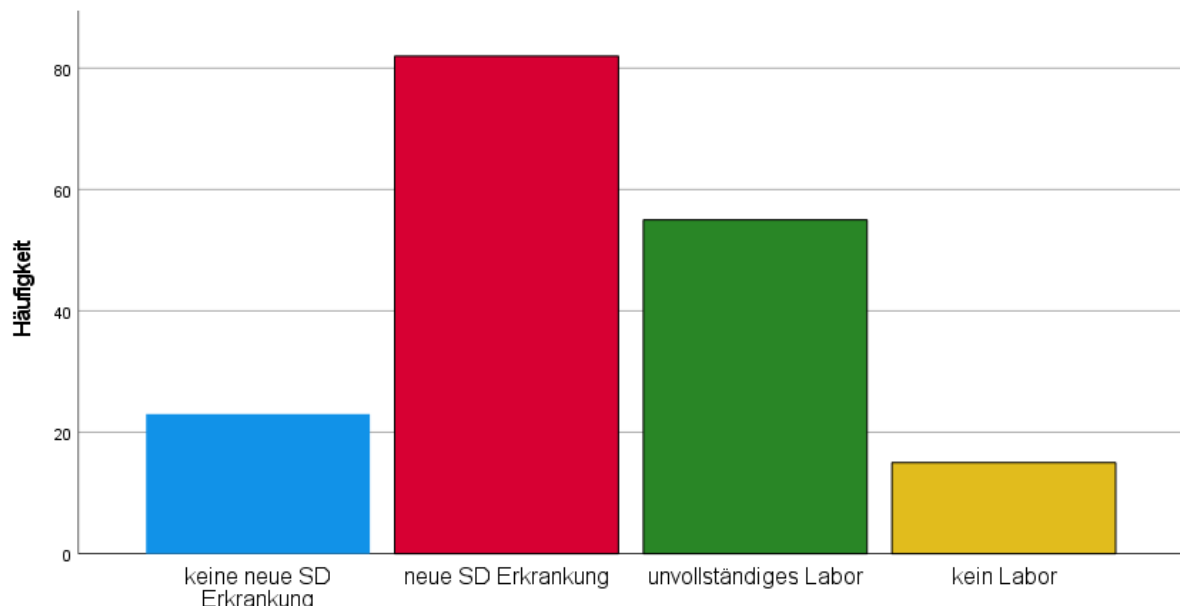
## 4 ERGEBNISSE

### 4.1. DESKRIPTIVE STATISTIK

#### 4.1.1 ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA DER STICHPROBE

Im Jahr 2016 wurden 175 Patienten mit einem Aufenthalt von mindestens zehn Tagen auf der anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz behandelt. Diese wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Diese Stichprobe wurde danach in zwei Subgruppen geteilt. In der ersten Subgruppe befinden sich die Patienten mit neu aufgetretener SDF und in der zweiten Subgruppe die Patienten ohne eine neue Funktionsstörung der Schilddrüse. Der Ablauf der Subgruppenbildung ist aus Abbildung 5 zu entnehmen.

In die Subgruppe mit neuer SDF wurden nur Patienten mit mindestens einer vollständigen Laborentnahme, bestehend aus TSH, fT3 und fT4, eingeschlossen. Nach Ausschluss der 70 Patienten mit unvollständigen oder keinen Laborkontrollen waren dies 105 Patienten. Von diesen hatten 82 (78,1%) eine neue SDF und 23 (21,9%) keine neue SDF. Darstellung in der Abbildung 6.



**Abb. 6: Häufigkeit der Patienten mit und ohne neuer Schilddrüsenfunktionsstörung. (Angabe als absolute Häufigkeit, n), SD: Schilddrüse**

<b>Art der SDF</b>	<b>Hypothyreose N=10</b>	<b>Hyperthyreose N=6</b>	<b>LT3S N=66</b>
<i>Absolute Häufigkeit</i>	10	6	66
<i>Relative Häufigkeit</i>	12,2%	7,3%	80,5%

**Tab. 3: Häufigkeit der Patienten mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF) aufgeteilt nach Hypo-, Hyperthyreose und Low-T3-Syndrom (LT3S).**

Für die Analyse der allgemeinen Charakteristika der gesamten Stichprobe wurden alle Patienten eingeschlossen. In den folgenden Tabellen 4 bis 6 sowie in den Abbildungen 7 bis 9 ist die Verteilung der Altersstruktur, der Behandlungs- und Beatmungstage, sowie der SOFA, SAPS-II und TISS-28 Scores und der Aufnahmegrund auf die Intensivstation dargestellt.

<b>Allgemeine Charakteristika</b>	<b>Neue SDF N=82</b>		<b>Ohne neue SDF N=23</b>		<b>Gesamte Stichprobe N=175</b>	
	<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>MW</i>	<i>SA</i>
<i>Alter</i>	66,6	10,9	64,9	8,6	66	12,7
<i>Behandlungstage</i>	32,4	25,3	36,1	30,6	26,7	22,7
<i>Beatmungstage</i>	17,7	15,2	16,5	19,2	13,6	14,1
<i>Maximaler SOFA Score</i>	13,8	4,1	10,6	4,1	12,7	4,5
<i>Maximaler SAPS-II Score</i>	82,7	15,0	73,3	18,1	78,6	16,7
<i>Maximaler TISS-28- Score</i>	50,4	7,4	46,5	8,6	49	8,1

**Tab. 4: Allgemeine Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs, Subgruppe mit und ohne neu aufgetretener Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). Angabe von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) sowie der Anzahl (N) der Patienten.**

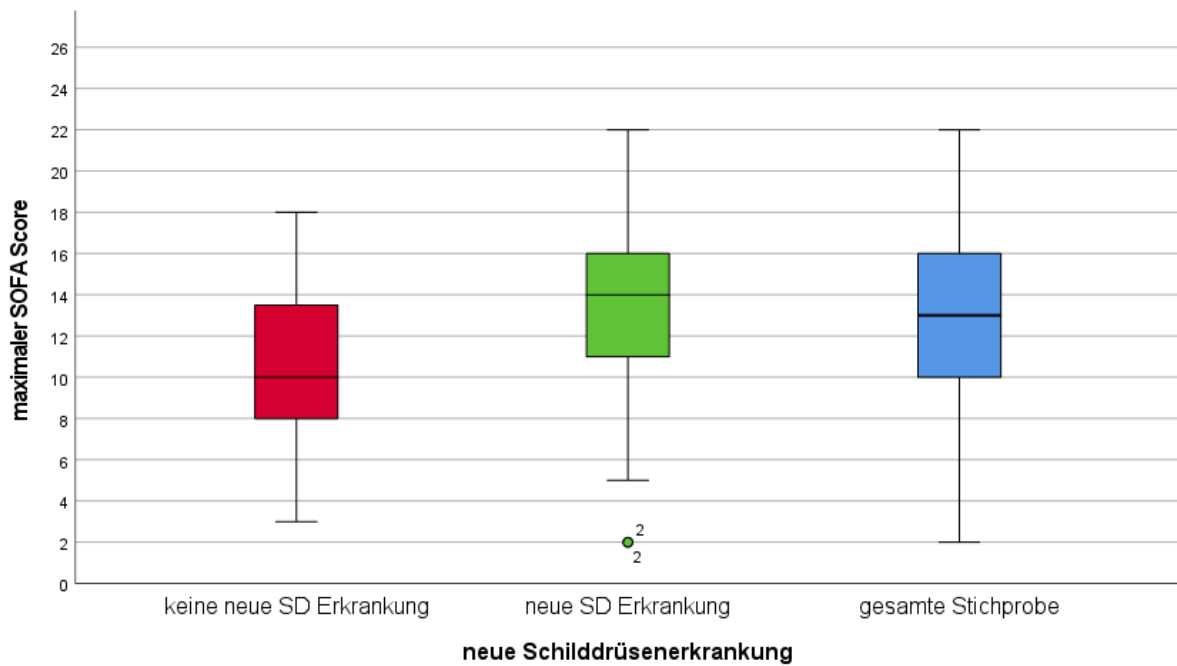


Abb. 7: Boxplots des maximalen SOFA-Scores (Subgruppen und gesamte Stichprobe).

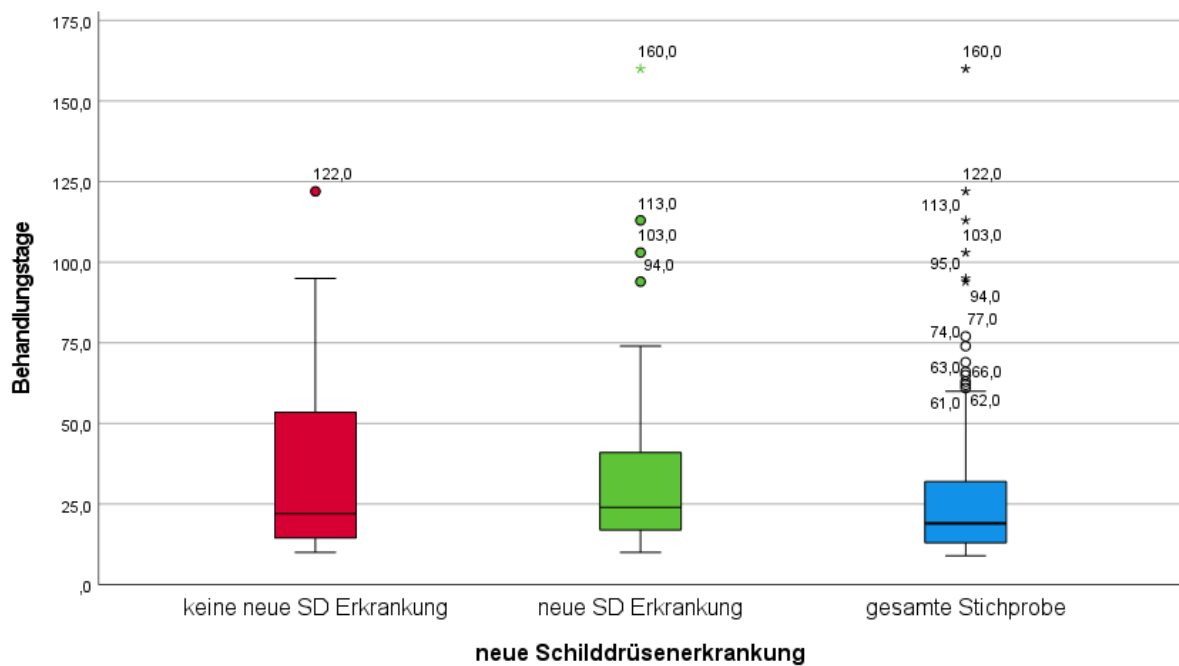


Abb. 8: Boxplots der Behandlungsdauer in Tagen (Subgruppen und gesamte Stichprobe).

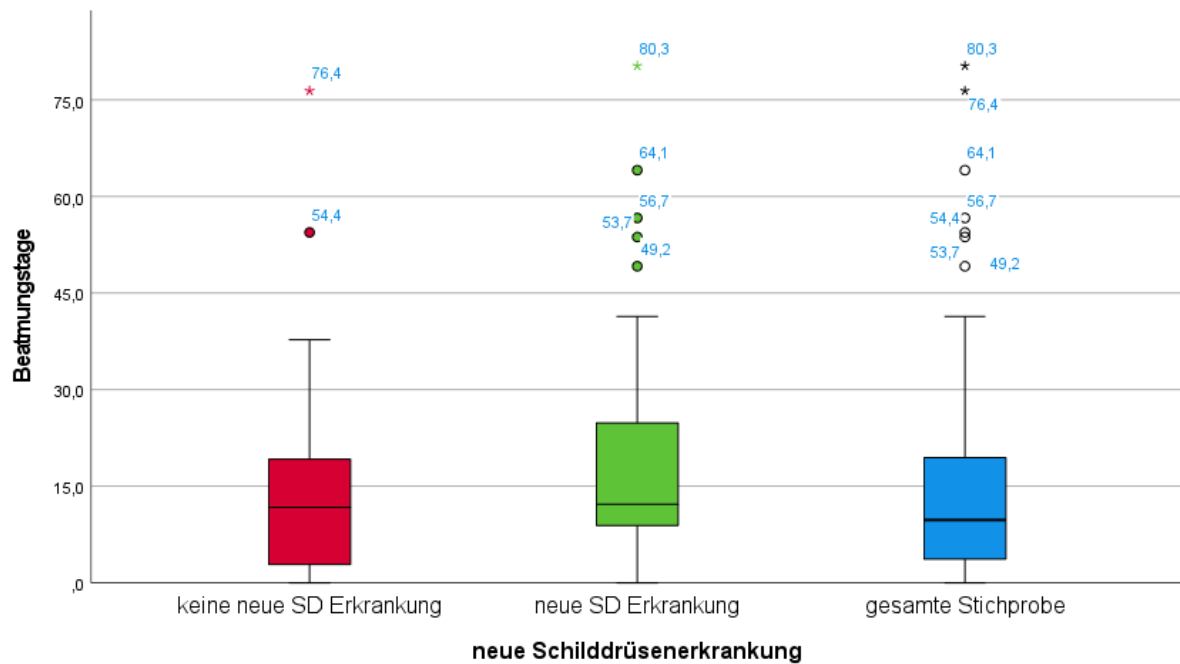


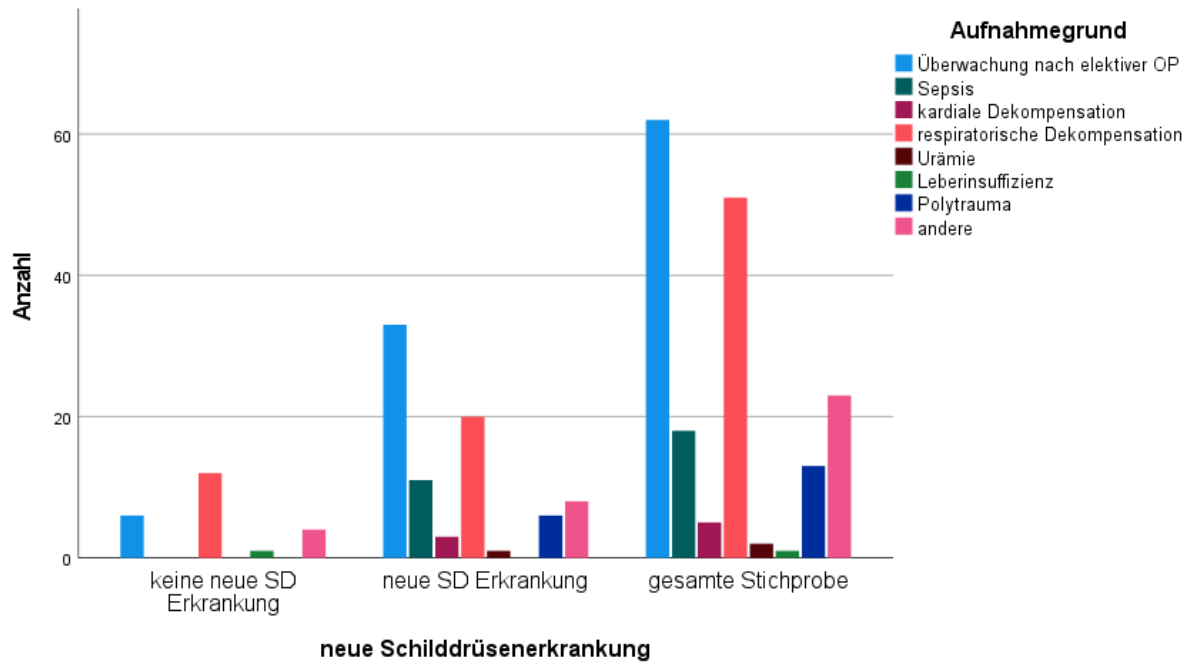
Abb. 9: Boxplots der Beatmungstage (Subgruppen und gesamte Stichprobe).

Allgemeine Charakteristika		Neue SDF N= 82		Ohne neue SDF N= 23		Gesamte Stichprobe N= 175	
		Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
OP vor / während des Aufenthalts	Ja	70	85,4	18	78,3	151	86,3
	Nein	12	14,6	5	21,7	24	13,7
Aufnahmeart	Elektiv	48	58,5	11	47,8	104	40,6
	Notfall	34	41,5	12	52,2	71	59,4
Beatmung	Ja	79	96,3	20	87	160	91,4
	Nein	3	3,7	3	13	15	8,6
Geschlecht	Weiblich	33	40,2	11	47,8	68	38,9
	Männlich	49	59,8	12	52,2	107	61,1
Mortalität	Verstorben	17	20,7	5	21,7	37	21,1
	Überlebend	65	79,3	18	78,3	138	78,9

Tab. 5: Allgemeine Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs, Subgruppe mit und ohne neu aufgetretener Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF).

<b>Aufnahmegrund</b>	<b>Neue SDF</b>		<b>Ohne neue SDF</b>		<b>Gesamte Stichprobe</b>	
	<b>N= 82</b>		<b>N= 23</b>		<b>N= 175</b>	
	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>elektive OP</i>	33	40,2	6	26,1	62	35,4
<i>Sepsis</i>	11	13,4	0	0	18	10,3
<i>Kardiale Dekompensation</i>	3	3,7	0	0	5	2,9
<i>Respiratorische Dekompensation</i>	20	24,4	12	52,2	51	29,1
<i>Urämie</i>	1	1,2	0	0	2	1,1
<i>Leberinsuffizienz</i>	0	0	1	4,3	1	0,6
<i>Polytrauma</i>	6	7,3	0	0	13	7,4
<i>Andere</i>	8	9,8	4	17,4	23	13,1

**Tab. 6: Initialer Aufnahmegrund der Patienten in der gesamten Stichprobe und den Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). Angabe in Anzahl (N) und relativer Häufigkeit in %.**



**Abb. 10: Aufnahmegrund in der gesamten Stichprobe und den Subgruppen.**

#### 4.1.2 KARDIALE VORERKRANKUNGEN

Die Analyse der kardialen Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv und den beiden Subgruppen ist der Tabelle 7 zu entnehmen.

<b>Kardiale Vorerkrankung</b>	<b>Neue SDF N= 82</b>		<b>Ohne neue SDF N= 23</b>		<b>Gesamte Stichprobe N= 175</b>	
	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>Keine</i>	42	51,2	10	43,5	92	52,6
<i>Koronare Herzkrankheit</i>	19	23,2	6	26,1	38	21,7
<i>Herzinsuffizienz</i>	4	4,9	2	8,7	13	7,4
<i>Valvulopathie</i>	3	3,7	0	0	4	2,3
<i>Andere</i>	14	17,1	5	21,7	28	16,0

**Tab. 7: Aufgliederung der anamnestischen Herzerkrankungen in der gesamten Stichprobe und den Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF).**



#### 4.1.3 VORERKRANKUNGEN UND VORMEDIKATION DER SCHILDDRÜSE

Die Schilddrüsenvorerkrankungen differenziert nach Hypo-, Hyperthyreose und LT3S sind in der Tabelle 8 dargestellt. Patienten mit vorbestehender Hypothyreose waren am häufigsten in der Gruppe der Patienten ohne neue SDF während der Intensivtherapie (47,8%).

<b>Schilddrüsen Vorerkrankung</b>	<b>Neue SDF N= 82</b>		<b>Ohne neue SDF N= 23</b>		<b>Gesamte Stichprobe N= 175</b>	
	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>Hypothyreose</i>	15	18,3	11	47,8	33	18,9
<i>Hyperthyreose</i>	2	2,4	0	0	2	1,1
<i>Low-T3-Syndrom</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Keine Vorerkrankung</i>	65	79,3	12	52,2	140	80

**Tab. 8: Schilddrüsenvorerkrankungen in der gesamten Stichprobe und den beiden Subgruppen mit und ohne neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF).**

Die Beschreibung der Vormedikation bei Schilddrüsenerkrankungen im gesamten Patientenkollektiv und den Subgruppen ist in der Tabelle 9 dargestellt. Eine Vormedikation für Schilddrüsenerkrankungen bestand in der Gruppe ohne neue SDF während der intensivmedizinischen Behandlung am häufigsten (52,2% aller Patienten).

<b>Schilddrüsen Vormedikation</b>	<b>Neue SDF N= 82</b>		<b>Ohne neue SDF N= 23</b>		<b>Gesamte Stichprobe N= 175</b>	
	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>Vormedikation</i>	13	15,9	12	52,2	31	17,7
<i>Keine Vormedikation</i>	69	84,1	11	47,8	144	82,2

**Tab. 9: Vormedikation bei Schilddrüsenerkrankungen in der gesamten Stichprobe und den beiden Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF).**

Die Analyse der Vormedikation in der Subgruppe mit neuer SDF aufgeteilt nach Art der SDF kann der Tabelle 10 entnommen werden.

<b>Vormedikation bei neuer SDF</b>	<b>Hypothyreose N=10</b>		<b>Hyperthyreose N=6</b>		<b>LT3S N=66</b>	
	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>Vormedikation</i>	0	0	1	16,7	12	18,2
<i>Keine Vormedikation</i>	10	100	5	83,3	54	81,8

**Tab. 10: Darstellung der Schilddrüsenvormedikation in der Subgruppe mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF) nach Hypo-, Hyperthyreose und Low-T3-Syndrom (LT3S).**

Die Art der Vormedikation in Abhängigkeit der Art der neuen SDF kann der Tabelle 11 entnommen werden.

<b>Vormedikation bei neuer SDF</b>	<b>Hypothyreose N=10</b>	<b>Hyperthyreose N=6</b>	<b>LT3S N=66</b>
	<i>Anzahl</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anzahl</i>
<i>L-Thyroxin</i>	0	0	12
<i>Jodetten</i>	0	1	0

**Tab. 11: Vormedikation in den Subgruppen mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). LT3S: Low-T3-Syndrom.**

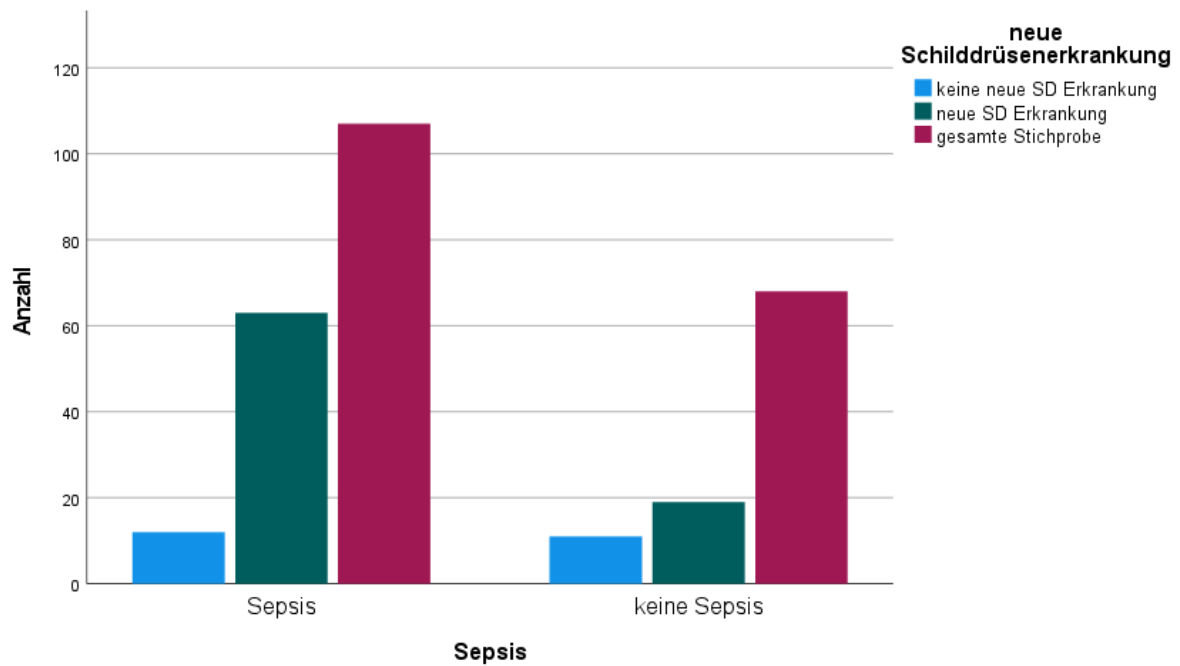
Von den 31 Patienten mit Vormedikation hatten 28 Patienten (90,4%) L-Thyroxin p.o. in der Hausmedikation und drei Patienten (9,6%) Jodid per os.

#### 4.1.4 ALLGEMEINE RISIKOFAKTOREN

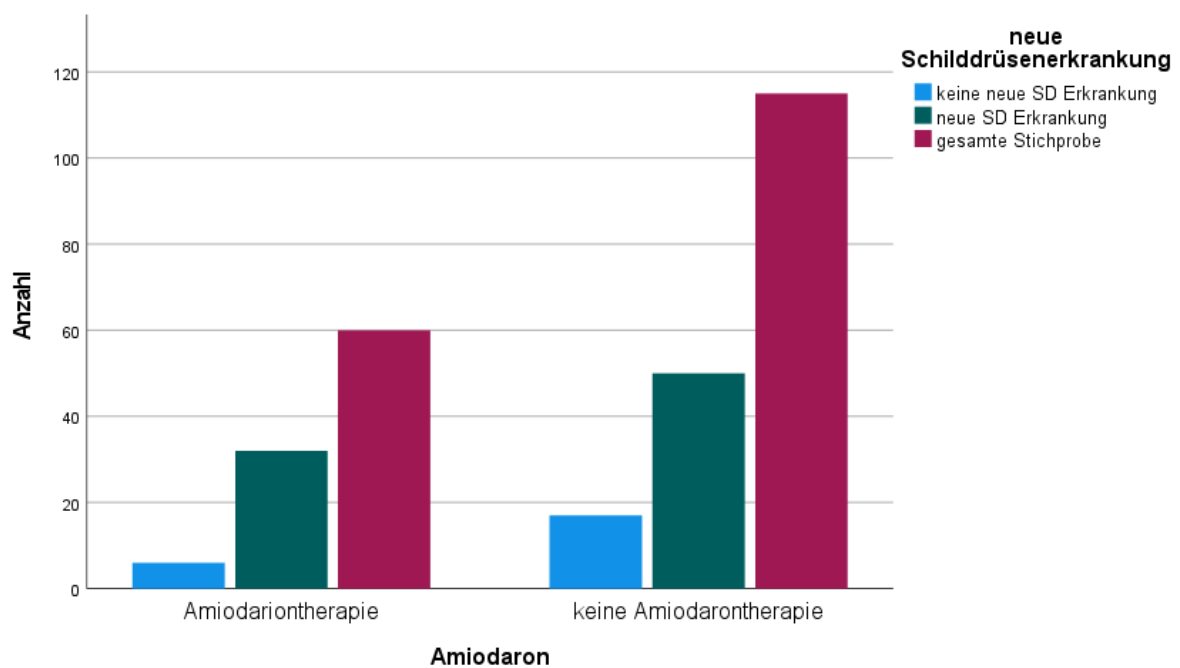
Die Häufigkeiten von endokrinologischen und sonstigen Risikofaktoren in der gesamten Stichprobe und den Subgruppen ist in der Tabelle 12 und den Abbildungen 11 und 12 dargestellt.

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Neue SDF N= 82</b>		<b>Ohne neue SDF N= 23</b>		<b>Gesamte Stichprobe N= 175</b>	
	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>Sepsis</i>	63	76,8	12	52,2	107	61,1
<i>Nebennierenrinden- Insuffizienz</i>	39	47,6	12	52,2	85	48,6
<i>Glucosestoffwechsel- Störung</i>	54	65,9	14	60,9	109	62,3
<i>Amiodarontherapie</i>	32	39	6	26,1	60	34,3

**Tab. 12: Risikofaktoren in der gesamten Stichprobe und den Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF).**



**Abb. 11: Patienten mit und ohne Sepsis aufgeteilt nach Subgruppen und gesamter Stichprobe im Balkendiagramm.**



**Abb. 12: Patienten mit und ohne Amiodarontherapie aufgeteilt nach Subgruppen und gesamter Stichprobe im Balkendiagramm.**

Darstellung der Patienten mit einer Verweildauer von länger als 30 Tagen aufgeteilt nach gesamter Stichprobe und Subgruppen. Die genaue Verteilung entnehmen Sie der Tabelle 13 und der Abbildung 13.

Length Of Stay	Neue SDF N= 82		Ohne neue SDF N= 23		Gesamte Stichprobe N= 175	
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
Behandlungszeit < 30 Tage	48	58,5	14	60,9	127	72,6
Behandlungszeit > 30 Tage	34	41,5	9	39,1	48	27,4

Tab. 13: Anzahl der Patienten mit einer Verweildauer von mehr als 30 Tagen aufgeteilt nach Subgruppen und gesamter Stichprobe.

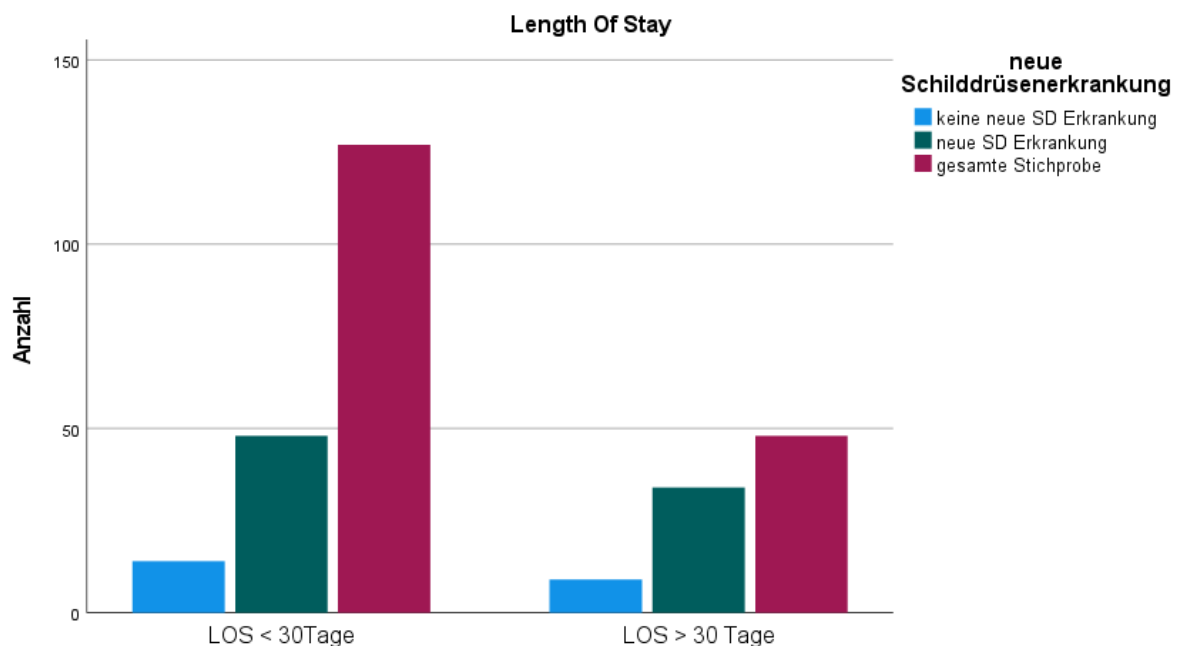


Abb. 13: Darstellung intensivmedizinischen Behandlungsdauer (LOS: Length-Of-Stay aufgeteilt nach Subgruppen und gesamter Stichprobe

#### 4.1.4 LABORWERTE DER SCHILDDRÜSENFUNKTION

Darstellung der Laborwerte in der gesamten Stichprobe, in den Subgruppen mit neuer Hypo-, Hyperthyreose und LT3S. Die Tabellen 14 und 15 umfassen für jeden Laborparameter den maximalen, minimalen, ersten und letzten Wert angegeben als Mittelwert und Standardabweichung. In Tabelle 14 sind aufgrund der schiefen Verteilung der Werte das 1. und 3. Quartil dargestellt. In der Tabelle 15 werden die Laborwerte der Subgruppen mit neuer Hypothyreose, Hyperthyreose und LT3S dargestellt.

<i>Laborwerte</i>	<i>TSH (mU/l)</i> <i>N=160</i>				<i>fT3 (pg/ml)</i> <i>N=106</i>				<i>fT4 (ng/dl)</i> <i>N=110</i>			
	<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>Maximaler Wert</i>	4,9	5,1	1,9	6,6	2	2,3	1,0	2,0	1	0,3	0,8	1,2
<i>Minimaler Wert</i>	1,6	2	0,4	1,9	1,3	0,5	1,0	1,5	0,8	0,3	0,6	1,0
<i>Erster Wert</i>	3,1	4,5	0,8	3,3	1,4	0,5	1,0	1,7	0,9	0,3	0,7	1,1
<i>Letzter Wert</i>	2,8	2,8	0,9	3,7	1,7	1,9	1,0	1,8	0,9	0,3	0,7	1,1

**Tab. 14: Laborwerte der Gesamtstichprobe mit neuer Hypo-, Hyperthyreose und LT3S aufgeteilt nach Maximum, Minimum, erstem und letztem Wert. MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, Q1: 1. Quartil, Q3: 3. Quartil. Normwertebereiche: TSH 0,4-4,9 mU/l. fT3 1,6-3,9 pg/ml. fT4 0,7-1,5 ng/dl.**

<b>Laborwerte (neue SDF)</b>		<b>Hypothyreose N=10</b>		<b>Hyperthyreose N=6</b>		<b>LT3S N=66</b>	
		<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>MW</i>	<i>SA</i>
<i>TSH</i> (mU/l)	<i>Maximum</i>	10,1	4,1	1,4	1	4,6	5,4
	<i>Minimum</i>	3,5	2,5	0,2	0,1	0,9	1,0
	<i>Erster Wert</i>	8,2	5	1,3	1	2,4	4,6
	<i>Letzter Wert</i>	5,6	3,9	0,4	0,4	2,2	2,3
<i>ft3</i> (pg/ml)	<i>Maximum</i>	1,6	0,5	2,3	0,6	1,9	2,7
	<i>Minimum</i>	1,2	0,3	2,0	0,7	1,1	0,2
	<i>Erster Wert</i>	1,4	0,5	2,0	0,7	1,2	0,3
	<i>Letzter Wert</i>	1,4	0,4	2,2	0,5	1,5	2,3
<i>ft4</i> (ng/dl)	<i>Maximum</i>	1,0	0,2	1,4	0,4	0,9	0,4
	<i>Minimum</i>	0,7	0,2	1,3	0,4	0,7	0,2
	<i>Erster Wert</i>	0,8	0,1	1,3	0,4	0,8	0,2
	<i>Letzter Wert</i>	0,9	0,2	1,3	0,4	0,8	0,2

**Tab. 15: Laborwerte der Patienten mit neuer Hypo-, Hyperthyreose und Low-T3-Syndrom (LT3S) aufgeteilt nach Maximum, Minimum, erstem und letztem Wert. MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung. SDF: Schilddrüsenfunktionsstörung. Normwertebereiche: TSH 0,4-4,9 mU/l. ft3 1,6-3,9 pg/ml. ft4 0,7-1,5 ng/dl.**

In der Tabelle 16 werden die Laborwerte in Abhängigkeit von einer neuen Medikation oder einer unveränderten Medikation dargestellt. Der Wilcoxon-Rangsummen Test dient zur deskriptiven Analyse von Trends des Zusammenhangs von Medikationsänderungen und Laborverlauf. TSH war im Fall neuer Medikation in Bezug auf den maximal und ersten Wert höher als in der Gruppe ohne neue Medikation. fT3 und fT4 waren niedriger in der Gruppe der Patienten mit neuer Medikation als in der Gruppe ohne neue Medikation.

Laborwerte (Medikationsänderung)		Neue Medikation N=39				Keine Änderung N=66				Wilcoxon- Rangsummen- test
		MW	SA	Q1	Q3	MW	SA	Q1	Q3	p-Wert
TSH (mU/l)	Maximum	9,3	7,3	4,2	12	3,1	2,9	1,4	4,0	< 0,001
	Minimum	1,5	2,4	0,1	1,6	1,2	1,5	0,2	1,6	0,678
	Erster Wert	5,4	7,7	0,9	6,9	2,1	2,1	0,6	2,8	0,015
	Letzter Wert	3,6	4	0,6	5,6	2,0	2,1	0,5	2,6	0,147
fT3 (pg/ml)	Maximum	2,3	2,3	1,2	2,3	1,8	2,3	1,0	1,9	0,077
	Minimum	1,2	0,3	1,0	1,3	1,4	0,5	1,0	1,7	0,016
	Erster Wert	1,4	0,5	1,0	1,8	1,4	0,5	1,0	1,7	0,500
	Letzter Wert	1,5	0,9	1,0	1,7	1,8	2,3	1,0	1,9	0,400
fT4 (ng/dl)	Maximum	1,1	0,4	0,8	1,3	1,0	0,3	0,8	1,1	0,087
	Minimum	0,7	0,2	0,5	,8	0,9	0,3	0,7	1,0	< 0,001
	Erster Wert	0,8	0,3	0,6	1,0	0,9	0,3	0,7	1,1	0,139
	Letzter Wert	0,8	0,3	0,7	1,0	0,9	0,3	0,7	1,1	0,172

Tab. 16: Darstellung der Laborwerte bei Patienten mit neuer und unveränderter Medikation aufgeteilt nach Maximum, Minimum, erstem und letztem Wert. MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, Q1: 1. Quartil, Q3: 3. Quartil. Normwertebereiche: TSH 0,4-4,9 mU/l. fT3 1,6-3,9 pg/ml. fT4 0,7-1,5 ng/dl.



In der Tabelle 17 werden die Laborwerte in Abhängigkeit von der Mortalität auf der Intensivstation dargestellt. Der Wilcoxon-Rangsummen Test dient zur deskriptiven Analyse von Trends des Zusammenhangs von intensivmedizinischen Heilverlauf und Laborverlauf.

Die Gruppe der überlebenden Patienten hatten höhere minimale und letztmalig erfasste TSH-Werte im Verlauf und niedrigere maximale und erste Werte von fT4.

<b>Laborwerte (Heilverlauf)</b>		<b>Verstorben N=22</b>				<b>Überlebt N=83</b>				<b>Wilcoxon-Rangsummen-test</b>
		<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>p-Wert</i>
<i>TSH (mU/l)</i>	<i>Maximum</i>	4,5	5,3	0,4	6,2	5,6	6	1,9	7,8	0,230
	<i>Minimum</i>	0,9	1,6	0,1	0,7	1,5	1,9	0,2	1,9	0,028
	<i>Erster Wert</i>	2,9	4,6	0,2	2,6	3,5	5,4	0,9	4,0	0,275
	<i>Letzter Wert</i>	1,1	1,7	0,1	1,6	3,0	3,2	0,9	4,2	< 0,001
<i>fT3 (pg/ml)</i>	<i>Maximum</i>	2,0	1,0	1,3	2,3	2,0	2,5	1,0	1,9	0,102
	<i>Minimum</i>	1,4	0,6	1,0	1,7	1,3	0,4	1,0	1,5	0,668
	<i>Erster Wert</i>	1,5	0,6	1,0	2,0	1,3	0,4	1,0	1,7	0,218
	<i>Letzter Wert</i>	1,8	1,0	1,0	2,1	1,7	2,1	1,0	1,7	0,323
<i>fT4 (ng/dl)</i>	<i>Maximum</i>	1,1	0,3	0,9	1,3	1,0	0,3	0,8	1,1	0,044
	<i>Minimum</i>	0,9	0,4	0,6	1,1	0,8	0,3	0,6	,9	0,751
	<i>Erster Wert</i>	1,0	0,3	0,8	1,2	0,9	0,3	0,7	1,0	0,063
	<i>Letzter Wert</i>	0,9	0,4	0,6	1,1	0,9	0,3	0,7	1,0	0,956

**Tab. 17: Laborwerte in den Subgruppen der überlebenden und verstorbenen Patienten. Normwertebereiche: TSH 0,4-4,9 mU/l. fT3 1,6-3,9 pg/ml. fT4 0,7-1,5 ng/dl.**

#### 4.1.6 ANZAHL DER LABORKONTROLLEN

Die Gegenüberstellung der Anzahl von TSH Messungen und fT3-, fT4-Messungen ist in Tabelle 18 aufgelistet. Demnach werden TSH Messungen ohne fT3 und fT4 Messungen gelegentlich bestimmt. fT3 und fT4 Messungen ohne TSH Messungen kommen nicht vor.

		<b>Anzahl der fT3/fT4 Messungen</b>				
<i>Anzahl der TSH Messungen</i>		<i>0</i>	<i>1-3</i>	<i>4-6</i>	<i>7-10</i>	<i>11-24</i>
<i>0</i>		15	0	0	0	0
<i>1-3</i>		40	47	0	0	0
<i>4-6</i>		7	25	5	0	0
<i>7-10</i>		0	10	5	7	0
<i>11-25</i>		1	2	1	2	8

**Tab. 18:** Darstellung der Anzahl durchgeführter TSH im Verhältnis zu durchgeführten fT3 und fT4 Messungen. Angaben als absolute Zahl.

Die relative Häufigkeit von Laborkontrollen über den intensivstationären Aufenthalt können der Tabelle 19 entnommen werden.

<b>Laborbestimmungen fT3, fT4, TSH im ICU Aufenthalt</b>	<b>Gesamte Stichprobe N=175</b>			
	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Std.-abweichung</i>
<i>Relative Häufigkeit aller SD-Laborentnahmen (in % der ICU-Tage)</i>	0	109,1	16,3	15,5
<i>Anteil der Tage mit TSH-Messungen (in % der ICU-Tage)</i>	0	109,1	16,1	15,6
<i>Anteil der Tage mit fT3/fT4-Messungen (in % der ICU-Tage)</i>	0	95,0	6,7	10,3

**Tab. 19:** Darstellung des Anteils an Tagen mit Laborkontrollen der Schilddrüsenwerte (fT3, fT4, oder TSH) während des Intensivaufenthaltes in Prozent. SD: Schilddrüse.

#### 4.1.7 MEDIKATION BEI SDF

Die Änderung bzw. Fortsetzung der Therapie bei bestehender Vormedikation oder Beginn einer neuen medikamentösen Therapie bei Patienten ohne Vormedikation sowie nach Art der neuen SDF wird in den Tabellen 20 und 21 dargestellt.

<b>Anpassung der SD-Medikation</b>	<b>Vormedikation</b>				<b>Keine Vormedikation</b>			
	<i>Keine Änderung der Vormedikation</i>		<i>Änderung der Vormedikation</i>		<i>Keine neue Medikation</i>		<i>Neue Medikation</i>	
	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>Neue SDF N= 82</i>	5	6,1	8	9,8	48	58,5	21	25,6
<i>Keine neue SDF N= 23</i>	4	17,4	8	34,8	9	39,1	2	8,7
<i>Gesamte Stichprobe N= 175</i>	13	7,4	18	10,3	113	64,6	31	17,7
<i>Ausgeschlossene Patienten N= 70</i>	4	5,7	2	2,9	56	80	8	11,4

**Tab. 20:** Änderung bzw. Fortsetzung der medikamentösen Therapie in Abhängigkeit der Vormedikation in den Subgruppen der Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF) und der gesamten Stichprobe.

<b>Anpassung der SD-Medikation</b>		<b>Hypothyreose N=10</b>		<b>Hyperthyreose N=6</b>		<b>LT3S N=66</b>	
		<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>Keine Vormedikation</i>	<i>keine neue Medikation</i>	4	40	5	83,3	39	59,1
	<i>neue Medikation</i>	6	60	0	0	15	22,7
<i>Vormedikation</i>	<i>keine Änderung der Medikation</i>	0	0	1	16,7	4	6,1
	<i>Änderung der Medikation</i>	0	0	0	0	8	12,1

**Tab. 21:** Anpassung der Vormedikation für Erkrankungen der Schilddrüse (SD) je nach Art der neuen Schilddrüsenfunktionsstörung. LT3S: Low-T3-Syndrom.

Eine neue Medikation oder Änderung einer bestehenden Therapie für eine Schilddrüsenerkrankung erhielten in der gesamten Stichprobe 49 Patienten. Davon erhielten 31 Patienten eine neue Medikation und bei 18 Patienten wurde die vorhandene Medikation geändert.

In der Subgruppe mit neu aufgetretener SDF erhielten 21 Patienten eine neue Medikation und 8 Patienten eine Änderung der vorhandenen Medikation.

Die Analyse der neuen Präparate in der Subgruppe mit neuer SDF und der gesamten Stichprobe kann den Tabellen 22 und 23 entnommen werden.

<b>Neue medikamentöse Therapie</b>	<b>Hypothyreose N= 6</b>		<b>LT3S N= 15</b>		<b>Gesamte Stichprobe N= 31</b>	
	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>L-Thyroxin p.o.</i>	6	60	9	60	23	74,2
<i>L-Thyroxin i.v.</i>	0	0	5	33,3	7	22,6
<i>Novothyral p.o.</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Thyrotardin i.v.</i>	0	0	1	6,7	1	3,2
<i>Jodetten</i>	0	0	0	0	0	0

**Tab. 22: Neue medikamentöse Therapie aufgeschlüsselt nach Präparaten in der Subgruppe mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung und der gesamten Stichprobe. LT3S: Low-T3-Syndrom. P.o.: Per os. I.v.: Intravenös.**

Änderung der medikamentösen Therapie	Hypothyreose N=10		LT3S N=66		Gesamte Stichprobe N=86	
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)
Keine Medikation	0	0	0	0	2	11,1
L-Thyroxin p.o.	0	0	4	50	8	44,4
L-Thyroxin i.v.	0	0	4	50	4	22,2
Novothyral p.o.	0	0	0	0	3	16,7
Thyrotardin i.v.	0	0	0	0	1	5,6
Jodetten	0	0	0	0	0	0

Tab. 23: Änderung der medikamentösen Therapie aufgeschlüsselt nach Präparaten in der Subgruppe mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung und der gesamten Stichprobe. LT3S: Low-T3-Syndrom. P.o.: Per os. i.v.: Intravenös.

Tabelle 24 zeigt die Laborwerte, aufgliedert nach Maximum, Minimum, erstem und letztem Wert, bei den Patienten mit einer neuen medikamentösen Therapie oder einer Änderung der medikamentösen Therapie.

Laborwerte bei Medikationsänderung	TSH (mU/l) N=31		fT3 (pg/ml) N=31		fT4 (ng/dl) N=31	
	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Maximum	8,3	5,8	2,5	2,5	1,2	0,4
Minimum	1,2	2,1	1,2	0,3	0,7	0,2
Erster Wert	4,5	5,6	1,4	0,5	0,8	0,3
Letzter Wert	2,9	3,3	1,6	0,9	0,9	0,3

Tab. 24: Verlauf der Laborwerte bei Patienten mit neuer oder geänderter medikamentöser Therapie. MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung.

Dargestellt in der Tabelle 25 wird die L-Thyroxin Dosierung bei Aufnahme und bei Entlassung in der gesamten Stichprobe und den Subgruppen mit Hypothyreose und LT3S.

<i>L-Thyroxin Dosis</i>	<b>Hypothyreose</b>			<b>LT3S</b>			<b>Gesamte Stichprobe</b>		
	<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>N</i>	<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>N</i>	<i>MW</i>	<i>SA</i>	<i>N</i>
<i>Dosierung bei Aufnahme in µg</i>	0	0	0	97	32,9	12	88	37,5	28
<i>Dosierung bei Entlassung in µg</i>	137,5	84,8	6	108,3	53,3	27	103,4	53	59
<i>Differenz in µg</i>	137,5			11,3			15,4		

**Tab. 25: Darstellung der Differenz der L-Thyroxin Dosis bei Aufnahme und Entlassung als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA). LT3S: Low-T3-Syndrom.**

Bei zwei Patienten mit neuer Hyperthyreose wurde eine Medikation mit Thiamazol angesetzt.

Tabelle 26 zeigt die Patienten mit einer intravenösen Substitution von Schilddrüsenhormonen. Dargestellt nach der Dauer (intermittierender/permanenter intravenöser Medikation) und den Subgruppen mit neuer SDF und ohne neue SDF.

<i>i.v. Substitution</i>	<b>Keine</b>		<b>Intermittierend</b>		<b>Permanent</b>	
	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>Neue SDF</i>	61	74,4	11	13,4	10	12,2
<i>Low-T3-Syndrom</i>	49	74,2	7	10,6	10	15,2
<i>Hypothyreose</i>	6	60	4	40	0	0
<i>Keine neue SDF</i>	17	90,9	2	3,9	4	5,2

**Tab. 26: Darstellung der i.v. Substitution von Schilddrüsenhormonen in den Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF). i.v.: Intravenös.**

#### 4.1.8 LABORCHEMISCHER HEILVERLAUF

44 Patienten mit einer neuen SDF und mindestens zwei vollständigen Laborkontrollen waren in der Stichprobe vorhanden. Bei 11 Patienten gab es mindestens zwei vollständige Laborkontrollen und es zeigte sich in diesen keine neue SDF.

Die Übersicht und Analyse des laborchemischen Heilverlaufs, aufgeteilt nach den Kategorien Verbesserung, Verschlechterung und keine Änderung kann der Tabelle 27 entnommen werden.

<b>Laborwerte im Verlauf einer neuen SDF</b>	<b>Hypothyreose N= 5</b>		<b>Hyperthyreose N= 1</b>		<b>LT3S N= 38</b>		<b>Gesamte Stichprobe N= 55</b>	
	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>Keine Änderung / pathologisch</i>	2	40	1	100	27	71,1	33	60
<i>Keine Änderung / normwertig</i>	-	-	-	-	-	-	5	9,1
<i>Besserung (pathologisch &gt; normwertig)</i>	1	20	0	0	3	7,9	4	7,3
<i>Verschlechterung (normwertig &gt; pathologisch)</i>	2	40	0	0	8	21,1	13	23,6

**Tab. 27: Laborchemischer Heilverlauf in der Subgruppe mit neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF) und der gesamten Stichprobe bei Patienten mit mindestens zwei Laboranalysen. LT3S: Low-T3-Syndrom.**

In Tabelle 28 wird die Auswirkung der medikamentösen Therapie auf den laborchemischen Verlauf im Hinblick auf Verbesserung, Verschlechterung und keine Änderung dargestellt.

<b>Laborchemischer Heilverlauf</b>	<b>Keine Vormedikation</b>				<b>Vormedikation</b>			
	<i>Keine neue Medikation</i>		<i>Neue Medikation</i>		<i>Änderung der Medikation</i>		<i>Keine Änderung der Medikation</i>	
	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>n</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>Besserung</i>	3	15	1	5,6	0	0	0	
<i>Verschlechterung</i>	1	5	5	27,8	2	50	5	38,5
<i>Keine Änderung / pathologisch</i>	15	75	11	61,1	0	0	7	53,8
<i>Keine Änderung / unauffällig</i>	1	5	1	5,6	2	50	1	7,7

**Tab. 28: Laborchemischer Heilverlauf dargestellt in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie.**

Tabelle 29 stellt den Bezug zwischen laborchemischem Verlauf und der Mortalität in den Subgruppen mit neuer und ohne neuer SDF dar.

<b>Laborchemischer Verlauf</b>	<b>Neue SDF</b>				<b>Keine neue SDF</b>			
	<i>Verstorben</i>		<i>Überlebt</i>		<i>Verstorben</i>		<i>Überlebt</i>	
	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anteil (%)</i>
<i>Besserung</i>	1	11,1	3	8,6	0	0	0	0
<i>Verschlechterung</i>	0	0	10	28,6	1	33,3	2	25
<i>Keine Änderung / pathologisch</i>	8	88,9	22	62,9	1	33,3	2	25
<i>Keine Änderung/unauffällig</i>	0	0	0	0	1	33,3	4	50

**Tab. 29: Mortalität in Abhängigkeit des laborchemischen Verlaufs in den Subgruppen mit und ohne neue Schilddrüsenfunktionsstörung (SDF).**



## 4.2 STATISTISCHE ANALYSE DER HAUPTFRAGESTELLUNGEN

### 4.2.1 RISIKOFAKTOREN FÜR DAS AUFTRETEN VON NEUEN SDF

Die Zahl der Patienten für die Auswertung der Risikofaktoren wurde durch die Vollständigkeit der Laborentnahmen begrenzt. Von den 175 Patienten der gesamten Stichprobe wurden 105 Patienten eingeschlossen.

Im ersten Schritt wurde eine Vorauswahl von Patientencharakteristika, die als Risikofaktoren für eine neue SDF in Frage kommen, durch logistische Regression überprüft. Das Signifikanzniveau wurde hierfür auf  $p=0,2$  festgesetzt. In der Tabelle 30 werden die berechneten p-Werte, Odds ratio und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (CI) für alle erfassten Risikofaktoren dargestellt.

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>CI</b>	
<i>Weibliches Geschlecht</i>	0,516	1,36	0,54	3,45
<i>Alter</i>	0,492	1,02	0,97	1,06
<i>max. SOFA</i>	0,003	1,20	1,07	1,36
<i>max. SAPS</i>	0,017	1,03	1,01	1,06
<i>max. TISS</i>	0,038	1,06	1,00	1,13
<i>OP</i>	0,417	0,62	0,19	1,98
<i>Beatmung</i>	0,108	0,25	0,05	1,35
<i>Beatmungsstunden</i>	0,753	1,00	1,00	1,00
<i>Sepsis</i>	0,024	0,33	0,13	0,86
<i>Amiodaron</i>	0,258	0,55	0,20	1,55
<i>Nebennieren-Insuffizienz (HC-Gabe)</i>	0,696	1,20	0,48	3,04
<i>Hyperglykämie (Insulin-Gabe)</i>	0,659	0,81	0,31	2,09
<i>vorbestehende SD Medikation</i>	0,00065	5,79	2,11	15,90
<i>vorbestehende SD Erkrankung</i>	0,002	4,87	1,81	13,13
<i>Herzerkrankungen</i>	0,608	0,93	0,69	1,25
<i>Aufnahmegrund</i>	0,119	0,86	0,72	1,04
<i>Aufnahmeart</i>	0,362	1,54	0,61	3,90
<i>Behandlungstage</i>	0,753	0,99	0,98	1,01

**Tab. 30: Vorauswahl der Patientencharakteristika durch logistische Regression dargestellt als p-Wert. CI: 95%-Konfidenzintervall. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, TISS: Therapeutic Intervention Scoring System, HC: Hydrocortison, SD: Schilddrüse.**

Ausgewählt für die weitere Berechnung wurden alle Kriterien mit einem p-Wert unter 0,2. Dies waren SOFA-Score, SAPS-Score, TISS-28-Score, Beatmung, Sepsis, vorbestehende SD-Medikation, vorbestehende SD-Erkrankung und der Aufnahmegrund.

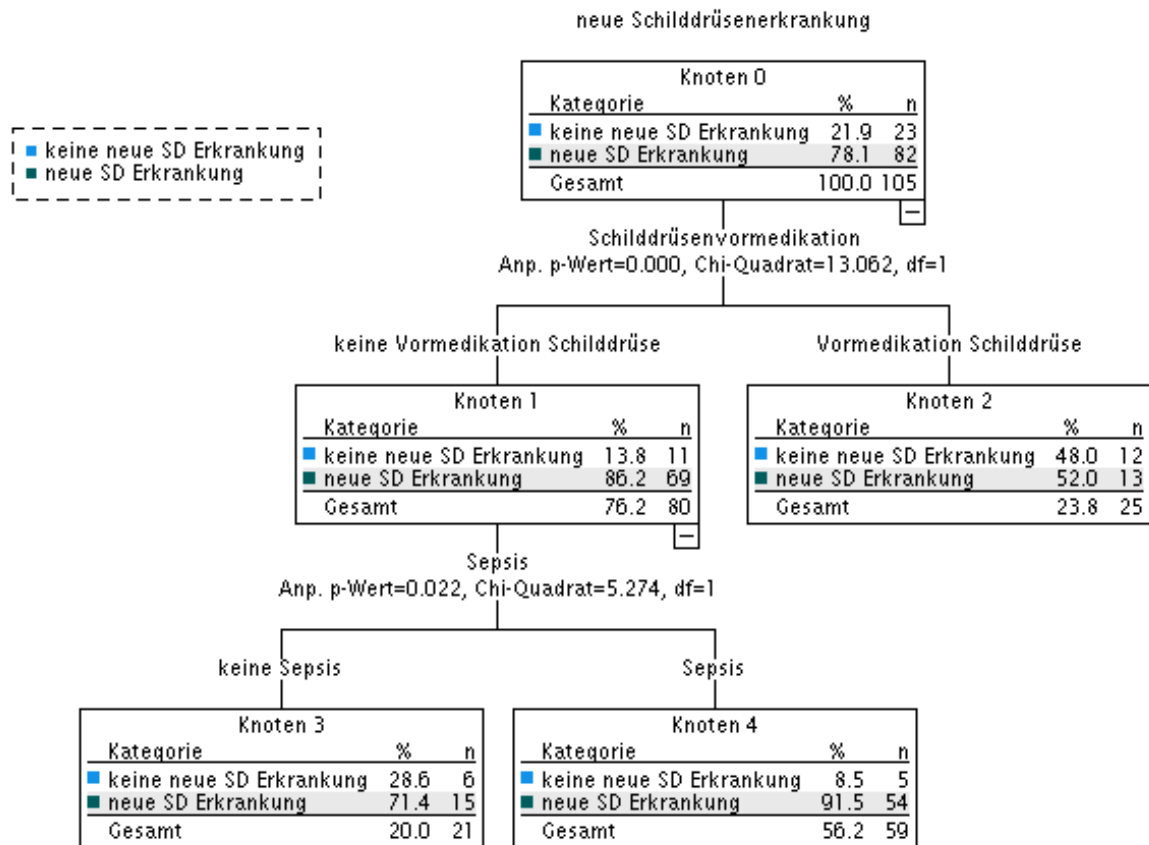
Es erfolgte erneut eine Berechnung mittels der logistischen Regression.

Variablen in der Gleichung							
		Regressions koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 <sup>a</sup>	Schilddrüsenvormedikation	1,756	,515	11,609	1	,001	5,790
	Konstante	-1,676	,864	3,764	1	,052	,187
Schritt 2 <sup>b</sup>	maximaler SOFA Score	,160	,063	6,499	1	,011	1,174
	Schilddrüsenvormedikation	1,584	,543	8,511	1	,004	4,875
	Konstante	-3,363	1,159	8,418	1	,004	,035
Schritt 3 <sup>c</sup>	maximaler SOFA Score	,187	,067	7,763	1	,005	1,206
	Schilddrüsenvormedikation	1,563	,557	7,868	1	,005	4,772
	Aufnahmegrund	-,220	,112	3,858	1	,050	,802
	Konstante	-2,852	1,183	5,813	1	,016	,058
a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Schilddrüsenvormedikation.							
b. In Schritt 2 eingegebene Variablen: maximaler SOFA Score.							
c. In Schritt 3 eingegebene Variablen: Aufnahmegrund.							

**Tab. 31: Ergebnisse der logistischen Regression (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).**

Signifikante p-Werte ergaben sich für den maximalen SOFA-Score, Schilddrüsenvormedikation und den Aufnahmegrund. Daraus können sie als Risikofaktoren in dieser Studie für das Auftreten einer neuen SDF abgeleitet werden.

Als alternative Methode zur Auswertung wurde ein Entscheidungsbaum erstellt.



**Abb. 14: Entscheidungsbaum zu Risikofaktoren für das Auftreten neuer Schilddrüsenfunktionsstörung (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).**

In der Treeanalyse zeigt sich im ersten Schritt, dass Patienten ohne eine Schilddrüsenvormedikation häufiger eine neue Schilddrüsenerkrankung bekommen als mit einer Schilddrüsenmedikation. Im nächsten Schritt zeigt sich, dass die Patienten mit einer Sepsis häufiger eine neue SDF entwickeln als die Patienten ohne Sepsis.

#### 4.2.2 EINFLUSS DER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE AUF DEN HEILVERLAUF

Mit Hilfe des ChiQuadrat-Tests wurde geprüft, ob eine Anpassung der Schilddrüsenmedikation einen Einfluss auf den laborchemischen Verlauf hatte. Hierfür wurden nur die Patienten (N=55) eingeschlossen, bei denen mindestens zwei vollständige Laborkontrollen durchgeführt wurden. In diesem Fall besagt die Nullhypothese, dass eine Änderung der Schilddrüsenmedikation keine Änderung des laborchemischen Verlaufs bewirkt, wohingegen die Alternativhypothese eine Änderung des laborchemischen Verlaufs durch Änderung der Schilddrüsenmedikation beschreibt.

		Laborchemischer Verlauf		Gesamt
		Unauffällige Laborwerte/ Besserung	Auffällige Laborwerte/ Verschlechterung	
keine Änderung/keine neue Medikation	Anzahl	7	17	24
	Erwartete Anzahl	4,8	19,2	24,0
Änderung / neue SD Medikation	Anzahl	4	27	31
	Erwartete Anzahl	6,2	24,8	31,0
Gesamt	Anzahl	11	44	55
	Erwartete Anzahl	11,0	44,0	55,0

**Tab. 32: Darstellung des laborchemischen Verlaufs in Abhängigkeit zur Medikation als Kreuztabelle mit Angabe der erwarteten und beobachteten Anzahl (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).**

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	2,236 <sup>a</sup>	1	,135		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	1,335	1	,248		
Likelihood-Quotient	2,228	1	,136		
Exakter Test nach Fisher				,180	,124
Zusammenhang linear-mit-linear	2,196	1	,138		
Anzahl der gültigen Fälle	55				
a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,80.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

**Tab. 33: Auswertung des Chi-Quadrat Tests. (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).**

Aufgrund des nicht signifikanten exakten Fisher Tests ist die Alternativhypothese zu verwerfen und davon auszugehen, dass die Anpassung der Schilddrüsenmedikation keinen Einfluss auf den laborchemischen Verlauf hat.

### Mortalität

Mit Hilfe des ChiQuadrat-Tests wurde geprüft, ob eine Anpassung der Schilddrüsenmedikation einen Einfluss auf die Mortalität während des Intensivaufenthaltes hatte. Hierfür wurden alle Patienten der gesamten Stichprobe eingeschlossen. In diesem Fall besagt die Nullhypothese, dass eine Änderung der Schilddrüsenmedikation keine Änderung der Mortalität bewirkt, wohingegen die Alternativhypothese eine Änderung der Mortalität durch Änderung der Schilddrüsenmedikation beschreibt.

		Mortalität		Gesamt
		verstorben	nicht verstorben	
keine Änderung/keine neue Medikation	Anzahl	28	98	126
	Erwartete Anzahl	26,6	99,4	126,0
Änderung / neue SD Medikation	Anzahl	9	40	49
	Erwartete Anzahl	10,4	38,6	49,0
Gesamt	Anzahl	37	138	175
	Erwartete Anzahl	37,0	138,0	175,0

**Tab. 34: Darstellung der Mortalität in Abhängigkeit zur Medikation als Kreuztabelle mit Angabe der erwarteten und beobachteten Anzahl (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).**

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,314 <sup>a</sup>	1	,575		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,126	1	,723		
Likelihood-Quotient	,321	1	,571		
Exakter Test nach Fisher				,682	,368
Zusammenhang linear-mit-linear	,313	1	,576		
Anzahl der gültigen Fälle	175				
a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 10,36.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

**Tab. 35: Auswertung des ChiQuadrat Tests (Auszug aus der Analyse-Software SPSS).**

Aufgrund des nicht signifikanten exakten Fisher Tests ist die Alternativhypothese zu verwerfen und davon auszugehen, dass die Anpassung der Schilddrüsenmedikation keinen Einfluss auf die Mortalität hat.

# 5 DISKUSSION

## 5.1 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

### 5.1.1 ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA

Aus der Grundgesamtheit der im Jahr 2016 intensivmedizinisch behandelten Patienten wurden alle Patienten gefiltert, die mindestens 10 Tage auf der anästhesiologischen Intensivstation in Behandlung waren. Diese wurden für die vorliegende Untersuchung weiter analysiert und in Subgruppen aufgeteilt. Die gesamte Stichprobe umfasst 175 Patienten. Zur Deskription der gesamten Stichprobe wurden alle Patienten eingeschlossen. Für die Analyse der neu aufgetretenen SDF wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen mindestens eine vollständige Laborentnahme mit TSH-, fT3- und fT4 Wert vorlag. Dies waren 105 Patienten. Für die Betrachtung des laborchemischen Verlaufs wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei vollständige Laborentnahmen während des Aufenthaltes auf der anästhesiologischen Intensivstation hatten. Dieses Kriterium erfüllten nur 55 Patienten der gesamten Stichprobe.

In der Subgruppe mit mindestens einer vollständigen Laborkontrolle konnte anhand der erhobenen Laborparameter bei 82 Patienten (46,9%) eine neue oder geänderte SDF während des Intensivaufenthaltes festgestellt werden. Unterteilt man diese Patienten noch einmal nach Hypo-, Hyperthyreose und LT3S, dann finden sich ca. 80% der Patienten mit LT3S, 12% mit Hypothyreose und 7% mit Hyperthyreose. Das häufige Auftreten eines LT3S bei Patienten mit schweren Erkrankungen, Operationen oder nach Myokardinfarkt, das in der Literatur beschrieben wird, trifft auch in dieser retrospektiven Studie zu. (2, 23, 28)

Die Geschlechterverteilung in der gesamten Stichprobe zeigt, dass 107 Patienten männlich waren und 68 Patienten weiblich. In der Subgruppe mit neuer SDF ist die geschlechterspezifische Verteilung fast identisch. Hier sind 49 Patienten (59,8%) männlich und 33 Patienten (40,2%) weiblich. Es zeigt sich also keine erhöhte Inzidenz von neuen Störungen der Schilddrüsenfunktion bei weiblichen Patienten, wie es für die Hypo- und Hyperthyreose in der Allgemeinbevölkerung beschrieben ist (29). In einer

Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen Auftreten des LT3S und dem männlichen Geschlecht (30).

Das Durchschnittsalter in der gesamten Stichprobe unterscheidet sich nur marginal von den Mittelwerten in den beiden Subgruppen. In der gesamten Stichprobe liegt das Durchschnittsalter bei 66 Jahren mit einer Standardabweichung von  $\pm 12,7$ , in der Subgruppe mit SDF bei  $66,6 \pm 10,9$  Jahre und in der Subgruppe ohne SDF bei  $64,9 \pm 8,6$  Jahren. Hier findet sich kein Hinweis auf ein altersabhängiges Auftreten von neuen SDF.

Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation lag in der gesamten Stichprobe bei  $26,7 \pm 22,7$  Tagen. Die Verweildauer in den beiden Subgruppen war deutlich länger als in der gesamten Stichprobe. In der Subgruppe mit neuer SDF war die Verweildauer mit  $32,4 \pm 25,3$  Tagen etwas niedriger als die Verweildauer in der Subgruppe ohne neuauftretene SDF von  $36,1 \pm 30,6$  Tagen. Allerdings ist die Subgruppe ohne SDF sehr klein und es gibt einen deutlichen Ausreißer in dieser Gruppe mit besonders langer Behandlungszeit. Betrachtet man den Median in allen drei Gruppen, so sind die Werte vergleichbar. Es zeigt sich also kein klarer Unterschied zwischen den beiden Subgruppen hinsichtlich der Verweildauer auf der Intensivstation.

Der SOFA-Score als Maßzahl für die Schwere der Organdysfunktion wird auf der anästhesiologischen Intensivstation standardmäßig einmal pro Tag erhoben. Es besteht eine Korrelation zwischen einem hohen SOFA-Score und einer erhöhten Mortalität sowie einem langen Intensivaufenthalt (24, 31). In der vorliegenden Analyse wurde der maximale SOFA Score erhoben und in den verschiedenen Gruppen verglichen. In der Subgruppe mit neu aufgetretener SDF zeigte sich der durchschnittlich höchste Wert des maximalen SOFA-Scores mit  $13,8 \pm 4,1$  Punkten. In der gesamten Stichprobe war der MW bei  $12,7 \pm 4,5$  Punkte und in der Subgruppe ohne SDF am niedrigsten mit einem Durchschnittswert von  $10,6 \pm 4,1$  Punkten. Ein erhöhter SOFA Score bei Patienten mit LT3S ist in der Literatur beschrieben und deutet auf einen schwereren Verlauf in der Gruppe mit neu aufgetretener SDF hin (2).

Da es sich bei der anästhesiologischen Intensivstation um eine operative Intensivstation handelt, lag der Anteil der Patienten, die vor oder während ihres Aufenthaltes eine chirurgische Intervention oder Operation erhalten hatten bei 86,3%



für die gesamte Stichprobe. Dieser Anteil ist für die Subgruppe mit neuer SDF fast identisch (85,4%). Die Subgruppe ohne neue SDF liegt mit 18 Patienten (78,3%) leicht unter den beiden anderen Gruppen, was eine leichte Tendenz der Häufung von neuen SDF nach operativen Eingriffen abbilden könnte. Eine Studie von Michalaki et al. (32) zeigte, dass bereits zwei Stunden nach einem viszeralchirurgischen Eingriff das T3 sinkt. Bei den Patienten der vorliegenden Analyse wurde weder die Anzahl noch die Art der Eingriffe erfasst. Hieraus hätte ein Schluss auf einen komplikationsträchtigen Verlauf gezogen werden können. Des Weiteren wurden die operativen Eingriffe nicht nach Fachdisziplinen unterschieden.

Die Aufnahme erfolgte bei 104 Patienten (59,4%) der gesamten Stichprobe elektiv nach einer Operation. In der Subgruppe mit neuer SDF war der Anteil an elektiv aufgenommenen Patienten mit 58,5% fast identisch. Bei den Patienten ohne neue SDF lag der Anteil der elektiv aufgenommenen Patienten etwas niedriger bei 47,8%.

In der Patientendokumentation wird zwischen elektivem Eingriff mit planbarem intensivmedizinischem Überwachungsbedarf und einer intensivmedizinischen Notfallversorgung aller Art unterschieden. Als Aufnahmegrund können neben der elektiven postoperativen Überwachung auch andere Krankheitsbilder angegeben werden. Die Hauptursachen für die Aufnahme von Patienten in der gesamten Stichprobe waren die postoperative Überwachung nach elektiver Operation mit 35,4% (n=62) gefolgt von der respiratorischen Dekompensation mit 29,1% (n=51), der Sepsis mit 10,3% (n=18) und dem Polytrauma mit 7,4% (n=13). In der Subgruppe mit neuer SDF sind die Aufnahmegründe fast identisch. Hier ist ebenfalls die postoperative Überwachung mit 40,2% (n=33) der primäre Aufnahmegrund, gefolgt von der respiratorischen Dekompensation mit 24,4% (n=20). Allerdings sind im Verhältnis mehr Patienten mit einem septischen Krankheitsbild in dieser Subgruppe als in der gesamten Stichprobe (13,4%, n=11). Eine weitere Rolle spielt noch das Polytrauma als Aufnahmegrund mit 7,3% (n=6). Bei den Patienten ohne SDF ist die respiratorische Insuffizienz mit 52,2% (n=12) die mit Abstand häufigste Aufnahmediagnose. Hier finden sich bei den Aufnahmediagnosen Übereinstimmungen zu den in der Literatur beschriebenen Aufnahmediagnosen (Polytrauma, Sepsis, Operationen) bei einem LT3S (4). Für das Neuauftreten einer Hypo- oder Hyperthyreose auf der Intensivstation gibt es bezüglich einer Korrelation mit der Aufnahmediagnose keine Literatur. Das

akute Nierenversagen ist, in der vorliegenden retrospektiven Analyse, trotz einer sehr hohen Prävalenz (33) kein führender Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation.

In der gesamten Stichprobe mussten 160 Patienten (91,4%) maschinell beatmet werden. In der Subgruppe mit neuer SDF waren es sogar 95,9% der Patienten, bei denen eine Beatmung durchgeführt werden musste. Wie in der Literatur beschrieben, lag die Beatmungsdauer bei den Patienten mit einer neuen SDF im Durchschnitt mit  $16,4 \pm 14,5$  Tagen um 3 Tage höher als die durchschnittliche Beatmungsdauer bei den Patienten in der gesamten Stichprobe ( $13,6 \pm 14,1$ ) (34, 35). Ein negativer Einfluss einer Hypothyreose auf die Dauer und auf die Erfolgsaussichten eines Weaningversuchs wurden schon in mehreren Untersuchungen beschrieben (35, 36). Der Versuch die muskuläre Funktion des Diaphragmas bei Patienten mit LT3S durch eine Substitution mit L-Thyroxin zu verbessern, zeigte keinen Erfolg (37).

Die erhobenen Daten zur Mortalität zeigen in der gesamten Stichprobe und den Subgruppen mit jeweils etwa 20% keine deutlichen Unterschiede. Die vergleichbare Höhe der Mortalität überrascht etwas, da das LT3S mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Mortalität korreliert (28, 38).

### 5.1.2 ANAMNESE UND VORERKRANKUNGEN

Die Anamnese und Vorerkrankungen wurden aus bestehenden Datensätzen erhoben. Es besteht das Risiko der Unvollständigkeit der Patientenakten. Gerade bei der Übernahme der Vormedikationen können Fehler passieren bzw. sie können für mehrere Tage ausgelassen werden. Diese Problematik ist bekannt und wird auch in der Literatur diskutiert (39).

#### Kardiale Vorerkrankungen

In der untersuchten Stichprobe hatten 92 Patienten (53%) keine kardiale Vorerkrankung. Bei 38 Patienten (21,7%) war eine koronare Herzkrankheit bekannt und 13 Patienten (7,4%) hatten eine bekannte Herzinsuffizienz. Der Grad der Herzinsuffizienz wurde nicht näher beschrieben. In der Kategorie „Andere kardiale Vorerkrankungen“ wurden zum Beispiel Herzrhythmusstörungen oder Endokarditis erfasst. In dieser Kategorie gab es 28 Patienten (16%) in der gesamten Stichprobe. In der Subgruppe mit neu aufgetretenen SDF war die Verteilung der kardialen

Vorerkrankungen sehr ähnlich. Keine kardialen Vorerkrankungen hatten 51,2% (n=42). Eine koronare Herzkrankheit war bei 22,4% (n=19) die am häufigsten erfasste Vorerkrankung, gefolgt von der Kategorie „Andere“ mit 17,1% (n=14). In der Subgruppe ohne SDF waren bei 43,5% (n=10) keine kardialen Vorerkrankungen bekannt. Die koronare Herzkrankheit war die häufigste bekannte Vorerkrankung mit 26,1% (n=6), gefolgt von der Kategorie „Andere“ mit 21,7% (n=5).

In der Literatur ist ein häufiges Auftreten des LT3S in Zusammenhang mit Myokardinfarkten und kardialen Operationen beschrieben (40-43). Ebenso ist ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der Prognose einer Herzinsuffizienz und SDF beschrieben (44, 45). In dieser retrospektiven Analyse waren die kardialen Vorerkrankungen in den untersuchten Gruppen ähnlich verteilt, so dass es keinen Hinweis auf eine Korrelation einer kardialen Vorerkrankung und dem Auftreten einer neuen SDF gibt.

#### Schilddrüsenvorerkrankungen

In der gesamten Stichprobe gab es 35 Patienten (20%) mit einer diagnostizierten Schilddrüsenerkrankung und 140 Patienten (80%) ohne vorbeschriebene Schilddrüsenerkrankung. Von den 35 Patienten hatten 33 Patienten (98,9%) eine Hypothyreose und zwei Patienten (1,1%) eine Hyperthyreose. In der Subgruppe ohne neue SDF zeigte sich anamnestisch der größte Anteil an Schilddrüsenvorerkrankungen. Hier hatten 18 Patienten (23,4%) eine Hypothyreose, bei keinem Patienten bestand eine Hyperthyreose oder ein LT3S. In der Subgruppe mit neuer oder veränderter SDF waren 15 Patienten (15,3%) mit Hypothyreose und 2 Patienten (2%) mit Hyperthyreose. In der Literaturrecherche gab es keine Veröffentlichungen, die auf einen Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden SDF und dem Neuaufreten eines LT3S bzw. einer Verschlechterung der bekannten SDF hindeutet. Auch in den vorliegenden Daten konnte kein Hinweis auf einen derartigen Zusammenhang gefunden werden.

### Vormedikation der Schilddrüse

In der gesamten Stichprobe gab es 31 Patienten (17,7%) mit einer Schilddrüsenvormedikation und 144 Patienten (82,3%) ohne eine Vormedikation. Von den 31 Patienten hatten 28 Patienten L-Thyroxin als Vormedikation und 3 Patienten Jodid. In der Subgruppe mit neuer SDF war die Verteilung der Vormedikation fast identisch. Hier waren es 13 Patienten (15,9%) mit einer bekannten Vormedikation davon waren 12 Patienten mit L-Thyroxin behandelt und ein Patient mit Jodid. Ohne Vormedikation waren 69 Patienten (84,1%). Abweichend davon hatten in der Subgruppe ohne neue SDF 12 Patienten (51,1%) eine bekannte Vormedikation und nur 11 Patienten (47,8%) keine Vormedikation. Der hohe Anteil an Patienten mit Vormedikation in der Subgruppe ohne neue SDF ist anhand der Literatur nicht zu erklären. Ein Ansatz aus den erhobenen Daten könnten die vermutlich leichteren Verläufe in dieser Subgruppe sein. So waren wie in den vorangehenden Kapiteln beschrieben der SOFA-Score, die Sepsis Rate, die Anzahl der polytraumatisierten Patienten und die Zahl der beatmeten Patienten geringer als in den beiden anderen Gruppen. Ob eine Vormedikation mit einem Schilddrüsenpräparat vor einer Änderung der bestehenden Schilddrüsenerkrankung schützt, kann aus der vorliegenden Studie nicht geschlossen werden. Zum einen ist das untersuchte Kollektiv sehr klein, zum anderen wäre eine prospektiv angelegte Studie mit festem Diagnostik- und Therapieschema wünschenswert.

#### 5.1.3 LABORWERTE

Für das gesamte Patientenkollektiv wurde bei 160 Patienten mindestens einmal TSH bestimmt, bei 15 Patienten wurden keine Werte erhoben. Die daraus berechneten Mittelwerte für den ersten, letzten, maximalen und minimalen Wert lagen im Normbereich.

Im Gegensatz zu den 160 Patienten, bei denen die TSH-Werte bestimmt wurden, erfolgte die Messung des freien T3 nur bei 106 Patienten. Der berechnete MW der ersten Messung lag bei  $1,4 \pm 0,5$  pg/ml und damit leicht unterhalb des Normbereichs

(1,7 – 3,7 pg/ml). Im Vergleich dazu zeigte sich eine Normalisierung des MW bei der letzten Messung auf  $1,7 \pm 1,9$  pg/ml.

Für das freie T4 erfolgten im gesamten Kollektiv 110 Labormessungen. Die berechneten MW lagen alle innerhalb des Normbereichs von 0,7 - 1,5 pg/dl.

Die leicht erniedrigte Konzentration des freien T3 in der ersten Messung zeigt die bekannte Prädisposition von kritisch kranken Patienten für ein LT3S. (2, 3)

Nachdem alle Patienten ausgeschlossen wurden, die kein komplettes Schilddrüsenlabor hatten, konnten 105 Patienten aus der gesamten Stichprobe für die Analyse einer neuen SDF erfasst werden. Von diesen 105 Patienten trat bei 82 eine neue SDF auf. Die Diagnose wurde anhand der Laborwerte gestellt.

Bei 10 Patienten zeigte sich im Verlauf des Aufenthaltes eine neue, nicht vorbeschriebene Hypothyreose. Der erste gemessene TSH Wert lag hier im Mittel bei  $8,2 \pm 5,0$  mU/l und damit über der oberen Grenze des Normbereichs von 4,9 mU/l. Der Mittelwert des letzten gemessenen TSH-Wertes war mit  $5,6 \pm 3,9$  mU/l niedriger als der erste gemessene Wert, aber immer noch oberhalb des Normbereichs. Es wurden von zehn Patienten fT3 und fT4-Bestimmungen durchgeführt. Die erhobenen Werte für fT3 waren bei erster und letzter Messung bei 1,4 mU/l und damit noch leicht unterhalb des Normbereichs. Die erhobenen fT4-Werte waren im Normbereich. Ob die im Verlauf sinkenden TSH-Werte auf eine medikamentöse Therapie oder eine spontane Besserung zurückzuführen sind, wird im Abschnitt 5.1.5 analysiert.

Bei sechs Patienten zeigte sich in den laborchemischen Analysen eine Hyperthyreose. Bei diesen Patienten war besonders der minimale TSH-Wert auffällig und lag im Mittel bei  $0,2 \pm 0,1$  mU/l unterhalb des Normbereichs. Die Messung des ersten TSH-Wertes war mit  $1,3 \pm 1,0$  mU/l im Durchschnitt normwertig, während die letzten TSH-Werte im Mittel bei  $0,4 \pm 0,4$  mU/l und damit im Normbereich lagen. Bei sechs Patienten wurde ebenfalls eine Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone durchgeführt. In diesen Bestimmungen lagen die Messwerte im jeweiligen Normbereich (fT3 1,7 – 3,7 pg/ml und fT4 0,7 – 1,5 ng/dl). Die Konstellation mit supprimiertem TSH und noch normwertigen freien Schilddrüsenhormonen zeigt eine latente Hyperthyreose. In dieser retrospektiven Studie wird allerdings nicht zwischen latenter und manifester

Hyperthyreose unterschieden, so dass die Patienten als hyperthyreot klassifiziert wurden.

Ein neues Low-T3-Syndrom trat bei 67 Patienten auf. Definitionsgemäß zeigten sich in dieser Gruppe die erhobenen TSH- und fT4-Werte im Normbereich, während die Mittelwerte für den ersten, letzten und minimalen fT3-Wert unterhalb des Normbereichs lagen. Der maximale fT3 Wert lag im Mittel bei  $1,8 \pm 2,7$  pg/ml und damit im Normbereich. Wie in der Literatur beschrieben ist das LT3S eine häufig vorkommende Veränderung der Schilddrüsenwerte bei Patienten auf Intensivstation (3, 28). Mit einem Anteil von ca. 80% in der Patientengruppe mit vollständigem Laborstatus konnte dies in der vorliegenden retrospektiven Analyse bestätigt werden. Eine Unterscheidung des Low T3 Syndroms und einer manifesten Hypothyreose ist auf einer Intensivstation sehr schwer (9, 22). Als laborchemischer Parameter dient hier am ehesten TSH. Nur bei einer Erhöhung des TSH kann eine Hypothyreose vorliegen.

In der Zusammenschau der analysierten Laborwerte zeigt sich der in der Literatur beschriebene hohe Anteil an Patienten mit LT3S, während Hypo- und Hyperthyreose eine untergeordnete Rolle spielen.

#### Laborwerte mit oder ohne neuer Schilddrüsenmedikation

Im nächsten Schritt wurden die erhobenen Laborwerte der Patienten analysiert, die eine neue Medikation oder Änderung der vorhandenen Medikation erhielten im Vergleich zu Patienten ohne Änderung oder neue Medikation. Hier zeigte sich in der Subgruppe mit geänderter Medikation ein erhöhter Mittelwert für den ersten TSH-Wert von 5,5 mU/l, ein leicht erniedrigtes erstes fT3 und ein normwertiges fT4. In der letzten Messung war der Mittelwert des TSH mit 3,7 mU/l wieder im Normbereich, während der Mittelwert für fT3 bei der letzten Messung mit 1,5 mU/l leicht angestiegen, aber immer noch unterhalb des Normbereichs lag. In dieser Subgruppe zeigte sich eine Tendenz zur Normalisierung der Schilddrüsenwerte, vermutlich durch die geänderte oder angesetzte Medikation.

In der Subgruppe ohne neue Medikation oder Änderung der vorhandenen Medikation war nur der Mittelwert des ersten erhobenen fT3 Wertes mit  $1,4 \pm 0,5$  mU/l leicht

erniedrigt. Die letzte Messung des fT3 Wertes zeigte eine Erhöhung des fT3 im Mittel auf  $1,8 \pm 2,3$ . Allerdings gab es in der Subgruppe einen einzelnen Ausreißerwert, der zu einer Erhöhung der Mittelwerte führte. Generell sprechen die gemessenen Werte wieder für ein vermehrtes Vorkommen von initial erniedrigten fT3 Werten bei Intensivpatienten.

Im durchgeführten Wilcoxon Rangsummentest zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei den maximalen und ersten TSH-Werten. In der Gruppe mit neuer Medikation sind diese Werte deutlich höher als in der Gruppe ohne neue Medikation. Die minimalen Konzentrationen von fT3 und fT4 zeigen ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Werte in der Gruppe mit neuer Medikation sind niedriger als in der Gruppe ohne neue Medikation. Dies spiegelt die Indikation zur Substitutionstherapie wider.

#### Laborwerte im Bezug auf die Mortalität

Zwischen den Laborwerten der verlegten Patienten und denen der verstorbenen Patienten gab es fast keinen Unterschied. Die gesamten Mittelwerte für TSH, fT3 und fT4 waren nahezu identisch. In der aktuellen Literatur findet man häufig eine erhöhte Mortalität bei niedrigen fT3 und zusätzlich niedrigem fT4 (31, 46). Dies zeigte sich in dieser Auswertung nicht. Die Subgruppe der verstorbenen Patienten war allerdings mit einer Gesamtzahl von 22 Patienten sehr klein.

Der durchgeführte Wilcoxon-Rangsummentest zeigte einen signifikanten Unterschied bei den minimalen und letzten TSH-Werten in den beiden Gruppen. Die Werte in der Subgruppe der verstorbenen Patienten waren signifikant niedriger als in der Subgruppe der Überlebenden. Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich bei den maximalen fT4 Werten. Diese waren in der Subgruppe der Verstorbenen erhöht. Die erniedrigten minimalen und letzten TSH-Werte könnten ein Hinweis auf ein ausgeprägtes LT3S sein.

Auf die Verteilung und Anzahl der erfassten Laborwerte wird im folgenden Kapitel eingegangen.

### Anzahl der Laborkontrollen

Die Anzahl der Laborkontrollen ergab, dass bei 15 Patienten keine Schilddrüsenwerte bestimmt wurden. Bei 55 Patienten waren die Laborentnahmen unvollständig. Diese Patienten wurden für die Deskription der gesamten Stichprobe verwendet, aber für die Analyse des Auftretens von neuen SDF ausgeschlossen. Mehrfache komplette Laborkontrollen gab es bei 55 Patienten. Bei diesen konnte auch der laborchemische Verlauf bestimmt werden. Die Analyse der Laborkontrollen zeigt eindeutig, dass es im Zeitraum der Erhebung keine routinemäßige Kontrolle der Schilddrüsenwerte auf der Intensivstation gab, sondern am ehesten eine vom Verlauf der klinischen Symptome getriggerte Bedarfsentscheidung vorlag, das Laborprogramm entsprechend anzupassen.

### 5.1.4 RISIKOFAKTOREN

#### Sepsis

Als Auslöser für das Auftreten eines Low-T3-Syndroms wurde in der Literatur häufig das septische Krankheitsbild beschrieben. Durch die Beeinflussung der peripheren Umwandlung von T4 zu T3 und einer vermehrten Umwandlung von T3 in reverses T3 in der Sepsis entsteht ein Abfall der Konzentration von fT3 / T3 (47).

In der durchgeführten retrospektiven Analyse zeigte sich bei 70 Patienten (71,4%) mit einer neuen SDF eine Sepsis. In der gesamten Stichprobe erfüllten 107 (61,1%) Patienten die Kriterien einer Sepsis und in der Subgruppe ohne neue SDF waren es 12 (52,1%) Patienten. Die erhobenen Werte zeigen den in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen Sepsis und einer Schilddrüsendysfunktion, insbesondere dem Auftreten eines Low-T3-Syndroms (47).



### Amiodarontherapie

Eine Therapie mit Amiodaron kann zu verschiedenen SDF führen. Es können sowohl Hypo- als auch Hyperthyreosen auftreten. Deshalb werden im Rahmen einer Amiodarontherapie Kontrollen der Schilddrüsenwerte empfohlen (48).

In der gesamten Stichprobe wurden 60 Patienten (34,3%) mit Amiodaron behandelt. In der Subgruppe mit neu aufgetretenen SDF waren es 32 Patienten (39%) und in der Subgruppe ohne neue SDF 6 Patienten (26,1%). Der prozentuale Anteil an Patienten mit Amiodarontherapie und neuer SDF ist im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen erhöht, so dass ein Zusammenhang zwischen Amiodarontherapie und SDF bestehen kann (10, 48).

### Nebennierenrindeninsuffizienz

Im Rahmen einer Sepsis kommt es häufig zu einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz (49), die mit Hydrocortison behandelt wird. Die Applikation von Glucocorticoiden kann zu einer direkten Beeinträchtigung der TSH Sekretion führen (50). In der durchgeführten retrospektiven Analyse wurden in der gesamten Stichprobe 85 Patienten (48,6%) mit Glucocorticoiden bei einer Nebennierenrindeninsuffizienz behandelt. In der Subgruppe mit neuer SDF waren es 39 Patienten (47,6%) und in der Gruppe ohne SDF 12 Patienten (52,2%). Das gleichmäßige Auftreten der Nebennierenrindeninsuffizienz in allen ausgewerteten Gruppen spricht in dieser Auswertung nicht für die Nebennierenrindeninsuffizienz als eigenständigen Risikofaktor.

### Glucosestoffwechselstörung

Das Auftreten einer Glucosestoffwechselstörung in Form einer Hyperglykämie ist ein häufiges Krankheitsbild auf der Intensivstation. Eine intensivierete Insulintherapie zeigte in mehreren Studien eine Reduktion der Morbidität und der Mortalität (51, 52). Diese Ergebnisse konnten aber in folgenden Studien nicht reproduziert werden und zeigten teilweise sogar eine erhöhte Mortalität (53, 54). Auch ein Zusammenhang zwischen

einer Dysfunktion der Schilddrüse und des Auftretens eines Diabetes wird in der Literatur beschrieben (55).

Die vorliegende retrospektive Analyse zeigte, mit 65,9%, die höchste Rate an Patienten mit Glucosestoffwechselstörung in der Subgruppe mit neuer SDF. Die Subgruppe ohne neue SDF zeigte mit 60,9% ein etwas geringeres Vorkommen der Glucosestoffwechselstörungen, während sie in der gesamten Stichprobe bei 62,3% lag. Dieses häufig vorkommende Krankheitsbild ist prozentual ähnlich über alle Gruppen verteilt und lässt so wenig Schlüsse auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten von neuen SDF zu.

### Length of Stay

Der prozentuale Anteil der Patienten, die länger als 30 Tage auf der Intensivstation behandelt wurden, war in den Subgruppen mit und ohne neue SDF fast identisch (41,5% vs. 39,1%), obwohl die Verweildauer in Tagen in der Subgruppe ohne neue SDF deutlich länger war als die Verweildauer in der Subgruppe mit neuer SDF. Diese erhöhte Verweildauer kann durch die geringe Fallzahl der Subgruppe und einzelnen Ausreißern erklärt werden. Aufgrund der schon mehrfach beschriebenen Korrelationen von schweren Krankheitsbildern und dem Auftreten des LT3S hätte man eine deutlich längere Verweildauer in der Subgruppe mit neuer SDF erwartet (28).

## 5.1.5 MEDIKATION

### Vormedikation

Anhand der elektronischen Patientenakte und den Arztbriefen wurde die Vormedikation der Patienten analysiert. Erfasst wurden die Substitution mit L-Thyroxin, Jodid und Iodisationshemmern. In der gesamten Stichprobe gab es 31 Patienten (17,7%) die vor Ihrem Aufenthalt auf der Intensivstation mit einer Dauermedikation behandelt wurden. Davon erhielten 28 Patienten (90%) L-Thyroxin und drei Patienten (10%) Jodid per os. Von diesen 31 Patienten entwickelten zwölf Patienten mit L-Thyroxin ein LT3S und ein Patient mit Jodid per os eine Hyperthyreose. Alle Patienten die eine neue Hypothyreose entwickelten, erhielten zu Beginn des Aufenthaltes keine Dauermedikation. In der Literaturrecherche konnte keine Analyse gefunden werden, die Assoziationen zwischen Vormedikation, der Änderung einer vorbestehenden Medikation und einer neuen SDF untersucht hat. Möglicherweise kommt es durch kontinuierliche Substitution von Schilddrüsenhormonen bei fortgesetzter Dauermedikation zu einem geringeren Abfall der Hormonspiegel, was sich entsprechend in den Laborwerten widerspiegelt.

### Neue Medikation oder Änderung einer Vormedikation

Für die Analyse dieser Kategorie wurde primär die Vormedikation bestimmt und erhoben, ob die vorhandene Medikation geändert oder eine neue Medikation angesetzt wurde. In der Patientengruppe mit neu aufgetretenem Low-T3-Syndrom gab es 15 Patienten (22,7%) bei denen eine neue medikamentöse Therapie begonnen wurde. Unter den Patienten mit Vormedikation gab es 8 Patienten (12,1%), bei denen eine Änderung bzw. Anpassung der vorhandenen Schilddrüsenmedikation durchgeführt wurde. In der Gruppe mit neu aufgetretener Hypothyreose wurde bei sechs Patienten (60%) eine neue Medikation begonnen. Die restlichen vier Patienten (40%) mit neuer Hypothyreose hatten keine Vormedikation und bekamen auch keine neue Medikation. Der Beginn einer medikamentösen Schilddrüsentherapie im Rahmen eines LT3S ist sehr umstritten. Es gibt in der aktuellen Literatur keine klare Empfehlung eine Substitution durchzuführen. Inhalt der wissenschaftlichen Diskussion sind die verschiedenen Ansatzpunkte sowie der Zeitpunkt für den Beginn der Therapie (20,

22). Es zeigt sich auch in dieser Studie, dass aufgrund fehlender Leitlinien die Indikation zur Behandlung des LT3S individuell gestellt wurde.

Es gab einzelne Patienten ohne Vorerkrankung und Medikation, die bei normaler Labor constellation oder ohne Laborkontrolle eine Substitutionstherapie erhielten. Hier lässt sich vermuten, dass diese Therapie aufgrund klinischer Symptome wie zum Beispiel verzögertes Aufwachverhalten probatorisch eingesetzt wurde.

### Art der neuen Medikation

Als Medikamente wurden Jodetten, Levothyroxin intravenös und per os sowie Liothyronin intravenös und per os verordnet. In der Subgruppe mit neuer Hypothyreose bekamen sechs Patienten (60%) eine neue Medikation mit Levothyroxin per os. Von den Patienten mit neuem LT3S erhielten neun Patienten (60%) L-Thyroxin per os und fünf (33,3%) intravenös. Ein Patient (6,7%) mit LT3S erhielt intravenöses Liothyronin.

Eine neue Medikation bei Patienten mit einem LT3S wird in der aktuellen Literatur zumeist nicht empfohlen (20). Bei Patienten mit Hypothyreose gibt es für die Intensivstation keine Empfehlungen. Als am besten etablierte Therapieoption gilt weiterhin die Substitution von L-Thyroxin per os. Als Empfehlung für die Dosisanpassung bei Hypothyreose gilt eine Steigerung der Dosis um 12,5 - 25 µg und eine Kontrolle der Laborwerte vier bis sechs Wochen nach Anpassung der Medikation (14). Auf der Intensivstation ergeben sich zusätzliche Schwierigkeiten für die Einhaltung der Therapie. Viele Patienten werden künstlich ernährt, haben eine gestörte Resorption der oralen oder enteral applizierten Medikamente und die Einhaltung von Ernährungspausen vor der Gabe ist eventuell nicht immer gewährleistet (56). Es besteht die Möglichkeit die Schilddrüsenhormone auch intravenös zu substituieren. Die Zulassung der intravenösen Schilddrüsenhormone ist gegeben für das Myxödemkoma. Eine intravenöse Substitution bei tatsächlicher oder angenommener Resorptionsstörung stellt also einen off-label Use dar. Bei dieser Variante müssen aber die Laborwerte engmaschig kontrolliert werden, um eine iatrogene Hyperthyreose zu vermeiden.

### Laborwerte bei Patienten mit neuer Schilddrüsenmedikation

Bei 31 Patienten, die eine Änderung der Ausgangsmedikation bzw. eine neue Medikation erhalten hatten, lagen zwei komplette Laborentnahmen vor, so dass eine Auswertung des Laborverlaufs sinnvoll war. Die Mittelwerte des ersten gemessenen fT3 waren unter dem Normbereich, näherten sich aber in der letzten Messung den Normwerten an. Ansonsten gab es keine Auffälligkeiten der Laborwerte bei den Patienten mit neuer Medikation. Hier bleibt offen, ob die neue Therapie oder ein Zusammenspiel aus intensivmedizinischen Maßnahmen und einsetzender Rekonvaleszenz zu einer spontanen Besserung der Laborwerte führte.

### Patienten mit intravenöser Substitution von Schilddrüsenhormonen

Als intravenöse Applikationsform standen T3 und T4 zur Verfügung. Eine intravenöse Therapie wurde bei 29 Patienten eingeleitet. Von diesen 29 Patienten hatten 15 Patienten (51,7%) eine dauerhafte Therapie mit intravenösen Schilddrüsenhormonen und 14 Patienten (48,3%) eine intermittierende Therapie.

In der Gruppe mit intermittierender intravenöser Substitution zeigte sich überwiegend keine Besserung im laborchemischen Verlauf. Nur bei zwei der 14 behandelten Patienten verbesserten sich die Schilddrüsenwerte, während bei den übrigen 12 Patienten keine Änderung oder sogar eine Verschlechterung der Schilddrüsenwerte eintrat. Ein ähnliches Bild boten die Patienten mit permanenter intravenöser Substitution. Auch hier gab es nur in einem Fall eine Besserung der Laborparameter und in den restlichen 14 Fällen keine Änderung oder eine Verschlechterung der Werte in den durchgeführten Kontrollen. Auch gab es keinen Hinweis auf einen Benefit für das Überleben der Patienten in der Gruppe mit intravenöser Substitution der Schilddrüsenhormone.

Wie in den meisten Studien gezeigt, konnte auch in dieser retrospektiven Analyse weder ein Effekt auf den laborchemischen Verlauf noch eine Besserung des Heilverlaufs (23) durch eine intravenöse Substitution der Schilddrüsenhormone

gezeigt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Literatur, die beim LT3S im Rahmen der Intensivtherapie keine i.v. Substitution empfiehlt (21).

### Medikamentendosierung

Die bei Aufnahme erfasste Dosis der Schilddrüsenmedikation war mit einer durchschnittlichen Dosis von 88 µg L-Thyroxin in der gesamten Stichprobe und 97 µg bei den Patienten, die im Verlauf ein LT3S entwickelten, niedriger als die angepasste und neu angesetzte Medikation mit einer mittleren Dosierung von 103,4 µg in der gesamten Stichprobe, 108,3 µg bei neu aufgetretenem LT3S und 137,5 µg bei neuer Hypothyreose. Die deutlichste Differenz zeigte sich in der Gruppe mit Hypothyreose, da keiner der Patienten eine Vormedikation erhielt und die neu angesetzte Substitution deutlich höher als die Dosis der anderen Gruppen war.

Die Dosiserhöhung kann als alleinige Anpassung an den niedrigeren endogenen Hormonspiegel zustande gekommen sein. Ebenso sind auch Resorptionsstörungen im Rahmen der Operationen als Ursache für die Höherdosierung zu diskutieren. Letztlich ist auch der zeitlich verzögerte Aufbau des Hormonspiegels bei oraler Medikation zu bedenken.

### 5.1.6 HEILVERLAUF DES LABORCHEMISCHEN VERLAUFS

Für den laborchemischen Verlauf konnten nur Patienten ausgewertet werden, die mindestens zwei komplette Schilddrüsenlabore hatten. Dies waren in der vorliegenden Studie 55 Patienten. Von den 55 Patienten hatten 44 eine neue SDF. Unterteilt wurden die Patienten in die Kategorien Verbesserung, Verschlechterung und keine Änderung der Laborwerte. Die Kategorie keine Änderung der Laborwerte war nochmals geteilt in weiterhin pathologische Werte und unauffällige Werte. Eine Besserung zeigte sich in der gesamten Stichprobe nur bei vier Patienten. Davon hatten drei ein LT3S und ein Patient eine Hypothyreose. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei 10 Patienten eine Verschlechterung der Laborparameter. In 38 Fällen war keine Änderung der Laborwerte festzustellen. Die Tatsache, dass nur bei wenigen Patienten eine

Besserung der Laborwerte beobachtet wird spricht für die These, dass eine Veränderung der Schilddrüsenwerte ein physiologischer Anpassungsprozess ist. Allerdings wird aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten mit zwei kompletten Schilddrüsenlaboren die Aussagekraft stark eingeschränkt.

Der laborchemische Verlauf bei Patienten mit einer neuen Medikation bzw. einer Anpassung der Vormedikation zeigt ebenfalls häufiger eine Verschlechterung der Laborwerte als eine Besserung. Die Anpassung oder neue Therapie kann nach den Ergebnissen dieser Datenanalyse nicht empfohlen werden. Diese Empfehlung findet sich auch im überwiegenden Teil der veröffentlichten Literatur (4, 21, 37). Allerdings ist die Gruppe der Patienten mit mehr als zwei Laborkontrollen sehr klein und man bräuchte ein größeres Kollektiv, um eine validere Aussage zu treffen.

Die Analyse der Mortalität in Bezug auf die Laborwerte zeigt ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer Besserung des laborchemischen Verlaufs und einer geringeren Mortalität. Ebenso gibt es keinen direkten Zusammenhang zwischen pathologischen Laborwerten und einer erhöhten Mortalität. In einzelnen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem LT3S mit Abfall des T4 und einer erhöhten Mortalität festgestellt werden (28, 46). Dies wurde in der vorliegenden Studie nicht explizit untersucht.

## 5.2 HAUPTFRAGESTELLUNG

In der ersten Hauptfragestellung sollten etwaige Einfluss- oder Risikofaktoren für das Auftreten von SDF analysiert werden. In der durchgeführten logistischen Regression zeigten sich für den SOFA-Score, Aufnahmegrund und Vormedikation signifikante p-Werte. Im untersuchten Kollektiv besteht somit ein Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und dem Neuauftreten von SDF. Für den SOFA-Score als Maßzahl für die Schwere der Organdysfunktion bei kritisch Kranken ist eine Korrelation mit dem LT3S beschrieben (2, 31). Für die weiteren ermittelten Risikofaktoren gab es keine Literaturbelege.

In der alternativen Testmethode, dem Entscheidungsbaum, zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang von neuen SDF mit der Schilddrüsenvormedikation. Im zweiten

Schritt des Entscheidungsbaums wurde noch das Auftreten einer Sepsis im Zusammenhang mit neuen SDF aufgezeigt. Ob eine Vormedikation das Absinken der Schilddrüsenwerte bei kritisch Kranken abmildert und es dadurch zu weniger neuen SDF kommt, wird in keiner Veröffentlichung erwähnt. Hier wäre eine umfassendere Datenerfassung und weitere Studien nötig. Die Sepsis wurde in der Literatur häufig als Risikofaktor für ein LT3S beschrieben (46, 47). Dies konnte auch in dieser Analyse bestätigt werden.

In der zweiten Hauptfragestellung wurde der Einfluss einer neuen oder geänderten Medikation auf den laborchemischen Verlauf sowie die Mortalität getestet. Im Chi Quadrat Test zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Medikation auf den Verlauf der Laborwerte und die Mortalität. Dies deckt sich mit der aktuellen Literatur zum LT3S, in der keine Substitutionstherapie empfohlen wird (4, 21). Für die Hypothyreose gibt es keine expliziten Empfehlungen für die Behandlung auf Intensivstationen.

### 5.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE IM HINBLICK AUF DIE HYPOTHESEN

Die Erhebung der Daten wurde durch die ungleichmäßigen Kontrollen der Schilddrüsenwerte erschwert. Beispielsweise gibt es kein Kontrollschema bei einer medikamentösen Therapie mit Amiodaron oder Glucocorticoiden wie in der Literatur empfohlen (48, 57). Deshalb kommt es bei manchen Fragestellungen zu einer Diskrepanz der Anzahl der zu untersuchenden Datensätze. Die unregelmäßigen Kontrollen der Schilddrüsenwerte spiegeln auch die untergeordnete Rolle der Krankheitsbilder im intensivmedizinischen Alltag wider.

Neben den unregelmäßigen laborchemischen Kontrollen ist die Erfassung von Symptomen einer SDF insbesondere der Hypo- und Hyperthyreose erschwert, da viele Symptome, z.B. Tachykardien, Bradykardien oder Ödeme, bei Intensivpatienten auch aus einer anderen Ätiologie auftreten können.

In der Gesamtschau der analysierten Patientendaten ist ein gehäuftes Auftreten eines LT3S bei Intensivpatienten zu beobachten, das auch in der Literatur beschrieben ist (3, 28). Der prozentuale Anteil der neuauftretenden Hypo- und Hyperthyreosen liegt ebenfalls leicht über dem Anteil in der Allgemeinbevölkerung. Diese vermehrte Anzahl



an Schilddrüsendysfunktionen könnte sich durch den Einfluss einer schweren Erkrankung auf die hormonellen Regulationsmechanismen erklären (4, 22).

Die Hypothese, dass eine neue oder angepasste Schilddrüsenmedikation zu einer Besserung des laborchemischen Verlaufs führt, konnte in der vorliegenden Datenanalyse nicht gezeigt werden.

Ebenso konnte kein Unterschied in der Mortalität zwischen Patienten mit einer neuen Medikation und ohne Medikation gezeigt werden. Als Fazit bleibt, dass eine medikamentöse Substitutionstherapie weder bei einer Hypothyreose noch bei einem LT3S einen Vorteil bezüglich der Mortalität zeigte.

#### 5.4 LIMITATIONEN

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Datenanalyse. Es konnten nur die Daten ausgewertet werden, die in der Patientenakte erfasst wurden. Es gibt bisher keine Standardisierung für die Erfassung und Therapie von SDF auf der untersuchten Intensivstation. Die Behandlung erfolgt hier - auch bei fehlenden Leitlinien für die Intensivmedizin - nach Übertragung allgemeiner Grundsätze aus der sonstigen ambulanten und stationären Therapie von SDF. Das erklärt auch die unregelmäßigen und unterschiedlichen Laborentnahmen bzw. Kontrollen. Für die Therapie der neu erfassten SDF liegt ebenfalls keine Handlungsanweisung vor. Es gibt weder einen Standard nach dem eine Substitutionstherapie eingeleitet wird, noch eine bestehende Therapie angepasst wird. Deshalb müsste vor einer weiteren Studie ein klares Schema für Laborkontrollen, Therapie und Therapieziele definiert werden.

Ein weiteres Problem ist die geringe Zahl der Patienten mit mindestens zwei vollständigen Laborkontrollen. Dies erschwert die Auswertung des laborchemischen Verlaufs. Zur kompletten Diagnostik der Schilddrüsendysfunktion, insbesondere zur Diagnosestellung des LT3S wären weitere Laborparameter (gesamt T3/T4, rT3, Transportproteine) hilfreich.

Eine Limitation der retrospektiven Daten entsteht aufgrund der alleinigen Anamnese nach Aktenlage. Es muss davon ausgegangen werden, dass diese hinsichtlich Vorerkrankungen und Vormedikation zum Teil nicht komplett oder korrekt ist.

Ein nicht berücksichtigter Faktor ist die enterale Ernährung. Wurde ein Patient über eine längere Zeit nicht vollständig enteral ernährt, ist dies eine Ursache, die zu einem LT3S führen kann. So zeigte sich in einer Studie eine Besserung des Verhältnisses zwischen T3/rT3 bei vollständiger enteraler Ernährung (58).

Eine weitere Schwierigkeit ist die per os Applikation der Schilddrüsenmedikamente. Enterale Ernährung über eine nasogastrale oder jejunale Sonde kann bei nicht beachteten Pausen vor einer Levothyroxingabe zu einer schlechteren Resorption von bis zu 15% führen und damit auf Dauer zu einer symptomatischen Hypothyreose (59). Einige Inhaltsstoffe der enteralen Ernährung (Soja) können die Absorption von Levothyroxin beeinträchtigen und zu einer Malabsorption führen (60).

Erschwerend für die klinische Diagnosestellung von neuen Schilddrüsenerkrankungen bei Intensivpatienten kommt die schlechte Erfassbarkeit der Symptomatik hinzu. Typische Symptome wie Herzrhythmusstörung, Müdigkeit, die eine klinische Hypo- oder Hyperthyreose ausmachen, sind bei den meisten Intensivpatienten vorhanden, durch Maßnahmen wie eine Beatmung kaschiert und können durch Medikamente coupiert oder imitiert werden.

Eine weitere mögliche Ursache für Veränderungen im Bereich der Schilddrüsenhormone kann auch ein Mangel an Transportproteinen oder eine Verdrängung der Schilddrüsenhormone durch Medikamente sein (20).

Eine Analyse über den Zeitpunkt des Beginns einer Therapie wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt. Zu klären wäre in diesem Zusammenhang insbesondere, ob die Therapie in einer Phase der schweren Erkrankung angesetzt wurde oder im Verlauf der beginnenden Rekonvaleszenz und ob sich Unterschiede im Therapieeffekt abhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns finden.

Eine Nierenersatztherapie bzw. akutes Nierenversagen wird in der Literatur als Risikofaktor für das Auftreten eines LT3S erwähnt (61). Eine entsprechende Analyse erfolgte an den hier analysierten Patienten nicht.

## 5.4 KONKLUSION UND AUSBLICK

In den erhobenen Daten bestätigte sich, dass das LT3S ein häufiges Krankheitsbild bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation ist. Zur Inzidenz von Hypo- und Hyperthyreose auf der Intensivstation liegen aktuell keine Daten vor, so dass im Vergleich zum Auftreten in der Allgemeinbevölkerung eine leicht erhöhte Inzidenz der Hypothyreose im erfassten Patientenkollektiv vorlag.

Wie in den meisten Veröffentlichungen beschrieben, sieht man auch in unseren Daten keinen sinnvollen Therapieansatz mit der Substitution von L-Thyroxin in der initialen Phase einer schweren Erkrankung. Ob eine Therapie im Verlauf sinnvoll ist und wie sich die enterale Ernährung oder die Applikationsform der Medikamente auf die Therapie auswirkt, könnten neue Fragestellungen für eine prospektive Studie sein.

Um validere Aussagen zu treffen, was den Verlauf der SDF und das Auftreten von neuen SDF angeht, müssten klare Vorgaben geschaffen werden in Bezug auf die Laborkontrollen und die Therapie der unterschiedlichen SDF. Hierfür müsste das Studiendesign in verschiedenen Punkten angepasst werden. Im Rahmen einer prospektiven Studie ist eine korrekte und vollständige Erhebung der Anamnese und Vormedikation gegeben. Laborkontrollen können zu festgelegten Zeitpunkten erfolgen, womit ein vollständiger und vergleichbarer Datensatz entsteht. Hier ist zu erwägen auch das Absinken des fT4 im Sinne einer Low-T3/T4-Konstellation näher zu untersuchen. Auch ein einheitliches Protokoll, was Indikation, Zeitpunkt und Dosierung der Therapie beinhaltet wäre ein sinnvoller Bestandteil einer weiteren Studie. Zudem sollte auch Kostenaufbau bzw. Fastenzeiten erfasst und in die Auswertung mit einbezogen werden.

Schließlich sind Interaktionen zwischen dem Wiederbeginn der Mobilisierung im Heilverlauf eines Intensivpatienten, der Sedierungstiefe und dem Verlauf der Schilddrüsenhormone von inhaltlichem Interesse.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser retrospektiven Studie bestätigt sich, dass das LT3S ein häufiges Krankheitsbild bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation ist. Als Korrelat hierfür fand sich der höchste SOFA-Score in der Gruppe mit neu aufgetretenen SDF. Auch die Aufnahmediagnosen Sepsis und Polytrauma waren in dieser Gruppe häufiger als bei Patienten ohne neu aufgetretene SDF und es fanden sich deutlich längere Beatmungszeiten. Nach operativen Eingriffen fand sich nur eine leichte Tendenz zur Häufung, ein altersabhängiges Auftreten fand sich nicht. Ebenso gab es bei diesen Patienten keine verlängerte Intensivverweildauer. Unerwartet ist, dass sich kein Unterschied in der Mortalität zwischen den Patienten mit und ohne neu aufgetretener SDF findet, da die Literatur insbesondere für das LT3S eine erhöhte Mortalität beschreibt (28). Es fanden sich weiterhin keine Korrelationen zwischen kardialen bzw. Schilddrüsenvorerkrankungen und dem Auftreten einer neuen SDF.

Der Einfluss einer vorbestehenden Schilddrüsenmedikation auf die Veränderung der bekannten SDF ist in den durchgeführten Tests signifikant für das untersuchte Patientenkollektiv. Bisher gibt es in der Literatur keine Daten zu diesem Zusammenhang, so dass weitere Untersuchungen nötig sind.

Die Laborwertanalyse zeigte im Gesamtkollektiv eine leicht erniedrigte fT3-Konzentration in der ersten Messung, was Hinweise auf eine Prädisposition kritisch kranker Patienten für ein LT3S geben könnte. Wie auch in der Literatur zu finden, wurde hier laborchemisch ein hoher Anteil an LT3S festgestellt, während Hypo- und Hyperthyreose eine untergeordnete Rolle spielen. Bei den Patienten, die eine neue oder geänderte Medikation erhielten, zeigte sich eine Tendenz zur Normalisierung der Schilddrüsenwerte. Es fand sich allerdings keine erhöhte Mortalität bei pathologischem Schilddrüsenlabor.

Als Risikofaktoren für eine SDF, insbesondere für das LT3S im intensivmedizinischen Verlauf, konnte hier die Sepsis identifiziert werden, was sich mit der Literatur deckt. Als weitere signifikante Risikofaktoren im untersuchten Kollektiv konnten in dieser Studie die Schilddrüsenvormedikation und Aufnahmeart der Patienten festgestellt werden. In der Literatur zu neuen SDF finden sich keine Hinweise auf diese Faktoren. Einen möglichen Zusammenhang zwischen Neuauftreten von SDF und

Amiodarontherapie lässt sich auch hier vermuten, während weder eine glucocorticoidsubstituierte Nebennierenrindeninsuffizienz noch eine Glucosestoffwechselstörung als eigenständiger Risikofaktor dargestellt werden konnten. Anders als erwartet war die Verweildauer auf der Intensivstation bei den Patienten mit neuer SDF nicht verlängert.

Bei Betrachtung der neu angesetzten oder geänderten Medikation stellte sich heraus, dass mangels klarer Therapieempfehlungen die Indikation und Art der Therapie individuell gestellt wurde. Die Substitutionstherapie wurde teils per os, teils i.v. durchgeführt. Die intravenöse Therapie zeigte hier weder eine Verbesserung des laborchemischen Verlaufs noch einen Vorteil für das Überleben der Patienten.

Zusammenfassend lässt sich in Hinblick auf den Heilverlauf hier feststellen, dass weder ein Zusammenhang zwischen einer Besserung des laborchemischen Verlaufs und einer geringeren Mortalität noch zwischen pathologischen Laborwerten und einer erhöhten Mortalität besteht. Ebenso wenig bestand ein Unterschied in der Mortalität zwischen Patienten mit und ohne Schilddrüsenmedikation im Verlauf.

Die Limitationen der Studie bestehen primär im retrospektiven Studiendesign. Für Laborkontrollen, Therapieindikation, -beginn und -ziele lag keine Handlungsanweisung vor. Weiterhin erschwert es eine vollständige Anamnese.

Mögliche weitere Einschränkungen könnten in einer nur laborchemisch möglichen Diagnosestellung bestehen, da bei Intensivpatienten die klinische Symptomatik für SDF nicht ausreichend beurteilbar ist.

Insgesamt bestätigten sich in der vorliegenden Arbeit Ergebnisse der Literaturrecherche zum LT3S und im Verlauf ergaben sich interessante Aspekte, die Inhalt weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen sein könnten.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Dr. rer. nat. Hans-Ulrich Melchert DrnBG, Dr. rer. nat. Wulf Thierfelder. Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitssurveys. 2002.
2. Guo J, Hong Y, Wang Z, Li Y. Analysis of the Incidence of Euthyroid Sick Syndrome in Comprehensive Intensive Care Units and Related Risk Factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:656641.
3. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)*. 2011;10(2):117-24.
4. Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid Hormones in Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2019;35(2):375-88.
5. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2005;1(1):32-40.
6. Robert F. Schmidt (Hrsg.) FLH, Manfred Heckmann (Hrsg.). *Die Physiologie*. 31. Auflage 2010. p. p. 446-9.
7. Siegenthaler WB, Hubert. *Klinische Pathophysiologie*: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2006. p. 270-88 p.
8. Amboss. Regulation und Wirkung der Schilddrüsenhormone 2021 [updated 24.03.2022. Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Schilddr%C3%BCse>.
9. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):816-25.
10. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *N Engl J Med*. 2019;381(8):749-61.
11. Köhler VF, Spitzweg C. [Hypothyroidism]. *MMW Fortschr Med*. 2021;163(17):44-9.
12. Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2001;17(1):59-74.
13. Bilderzweg. Schilddrüsenunterfunktion Hypothyreose, infografik vektor illustration adobe stock: adobe stock; [Available from: stock.adobe.com, or link from the author]
14. Koehler VF, Reincke M, Spitzweg C. Hypothyreose – wann und wie behandeln? *Der Internist*. 2018;59(7):644-53.
15. Schmidt M. So erkennen und behandeln Sie die Hyperthyreose. *CME*. 2017;14(6):9-23.
16. bilderzweg. Schilddrüsenüberfunktion Hyperthyreose, infografik vektor illustration adobe stock: adobe stock; [Available from: stock.adobe.com, or link from the author]
17. Gangemi EN, Garino F, Berchiolla 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.

18. Hennemann G, Docter R, Krenning EP. Causes and effects of the low T3 syndrome during caloric deprivation and non-thyroidal illness: an overview. *Acta Med Austriaca*. 1988;15 Suppl 1:42-5.
19. Mönig H, Arendt T, Meyer M, Kloehn S, Bewig B. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic or non-septic diseases--implications for the euthyroid sick syndrome. *Intensive Care Med*. 1999;25(12):1402-6.
20. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014;24(10):1456-65.
21. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(8):1597-607.
22. Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *J Endocr Soc*. 2019;3(12):2313-25.
23. Mancini A, Raimondo S, Di C, Persano M, Pontecorvi A. Non-Thyroidal Illness: Physiopathology and Clinical Implications. *Current Topics in Hypothyroidism with Focus on Development*2013.
24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
25. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al. [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020;115(Suppl 2):37-109.
26. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med*. 1996;24(1):64-73.
27. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*. 1993;270(24):2957-63.
28. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Scholmerich J, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism*. 2007;56(2):239-44.
29. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-62.
30. Morganti S, Ceda GP, Sacconi M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini R, et al. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(11 Suppl Proceedings):101-4.
31. Liu YC, Jiang TY, Chen ZS, Qi AL, Gao YL, Li SX, et al. Thyroid hormone disorders: a predictor of mortality in patients with septic shock defined by Sepsis-3? *Intern Emerg Med*. 2021;16(4):967-73.
32. Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 rise and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4198-205.

33. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-23.
34. Bello G, Pennisi MA, Montini L, Silva S, Maviglia R, Cavallaro F, et al. Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU. *Chest.* 2009;135(6):1448-54.
35. Datta D, Scalise P. Hypothyroidism and failure to wean in patients receiving prolonged mechanical ventilation at a regional weaning center. *Chest.* 2004;126(4):1307-12.
36. Siafakas NM, Salesiotou V, Filaditaki V, Tzanakis N, Thalassinos N, Bouros D. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest.* 1992;102(1):189-94.
37. Bello G, Spinazzola G, Giammatteo V, Montini L, De Pascale G, Bisanti A, et al. Effects of Thyroid Hormone Treatment on Diaphragmatic Efficiency in Mechanically Ventilated Subjects With Nonthyroidal Illness Syndrome. *Respir Care.* 2019;64(10):1199-207.
38. Biegelmeyer E, Scanagata I, Alves L, Reveilleau M, Schwengber FP, Wajner SM. T3 as predictor of mortality in any cause non-critically ill patients. *Endocr Connect.* 2021;10(8):852-60.
39. Barrett NA, Jones A, Whiteley C, Yassin S, McKenzie CA. Management of long-term hypothyroidism: a potential marker of quality of medicines reconciliation in the intensive care unit. *Int J Pharm Pract.* 2012;20(5):303-6.
40. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344(7):501-9.
41. Eber B, Schumacher M, Langsteger W, Zweiker R, Fruhwald FM, Pokan R, et al. Changes in thyroid hormone parameters after acute myocardial infarction. *Cardiology.* 1995;86(2):152-6.
42. Reinhardt W, Mocker V, Jockenhövel F, Olbricht T, Reinwein D, Mann K, et al. Influence of coronary artery bypass surgery on thyroid hormone parameters. *Horm Res.* 1997;47(1):1-8.
43. Ranasinghe AM, Bonser RS. Thyroid hormone in cardiac surgery. *Vascul Pharmacol.* 2010;52(3-4):131-7.
44. 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.
45. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(5):609-18.
46. Foks M, Dudek A, Polok K, Nowak-Kózka I, Fronczek J, Szczeklik W. Thyroid hormones as potential prognostic factors in sepsis. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(3):205-9.
47. Ingels C, Gunst J, Van den Berghe G. Endocrine and Metabolic Alterations in Sepsis and Implications for Treatment. *Crit Care Clin.* 2018;34(1):81-96.
48. Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med.* 2015;30(4):179-85.



49. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1937-49.
50. Re RN, Kourides IA, Ridgway EC, Weintraub BD, Maloof F. The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;43(2):338-46.
51. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
52. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
53. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(2):125-39.
54. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
55. Schumm-Draeger PM. Schilddrüse und Diabetes: Interaktion wird unterschätzt. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(43):-4-.
56. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements-A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3).
57. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):793-800.
58. McKeever L, Peterson SJ, Lateef O, Freels S, Fonseca TL, Bocco B, et al. Higher Caloric Exposure in Critically Ill Patients Transiently Accelerates Thyroid Hormone Activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(2).
59. Dickerson RN, Maish GO, 3rd, Minard G, Brown RO. Clinical relevancy of the levothyroxine-continuous enteral nutrition interaction. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(6):646-52.
60. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract*. 2001;7(3):193-4.
61. Iglesias P, Olea T, Vega-Cabrera C, Heras M, Bajo MA, del Peso G, et al. Thyroid function tests in acute kidney injury. *J Nephrol*. 2013;26(1):164-72.



