

Welche Bedeutung hat die Schilddrüsenfunktion in der Intensivmedizin?

27.11.2015 Waidhofen an der Ybbs
Der multimorbide Schilddrüsenpatient

Roland Gärtner
Medizinische Klinik Innenstadt
Universität München



Endokrine Probleme bei schweren Allgemeinerkrankungen

**Regelhaft Veränderungen der normalen
Hormon – Homöostase**

- hypophysär – hypothalamische Achse
- peripherer Metabolismus



Klinisch wichtig, da

- **DD zur möglicherweise begleitenden primären Hormonstörung**
- **Muß man diese Hormonstörungen behandeln ?**

Unterscheidung: akute – chronische Erkrankung:

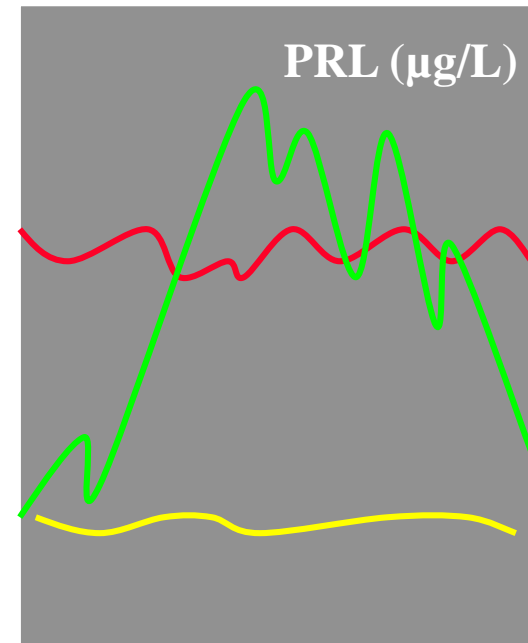
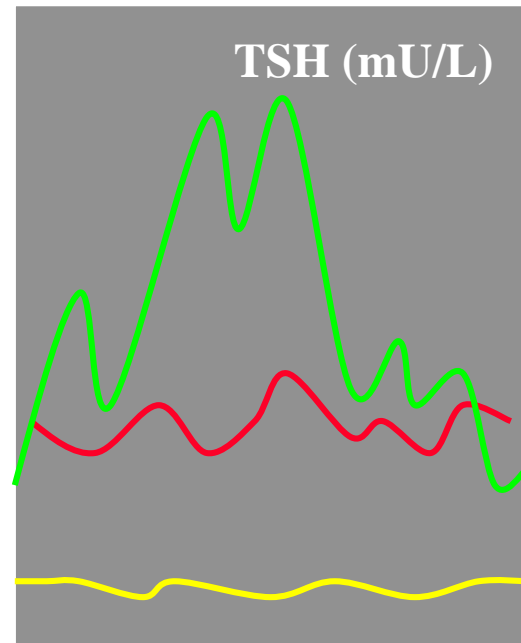
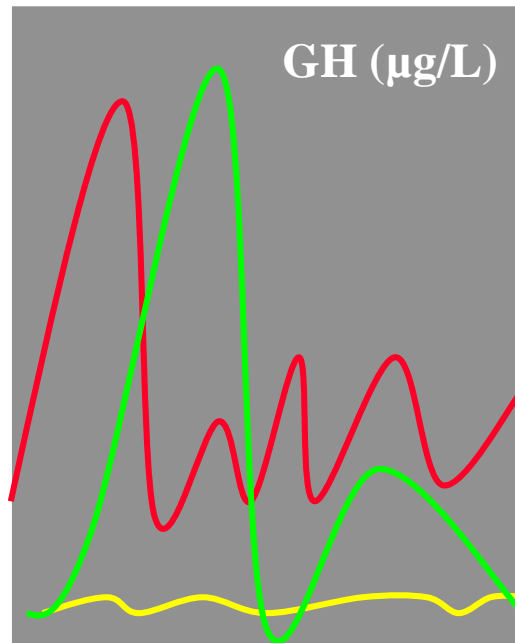
Akut:

**allgemeine Stresshormon – Aktivierung
- Interaktion Zytokine – Hormonsystem**

Chronisch:

**Katabolismus und dessen Einfluss auf die Hormon –
Homöostase**

Zirkadiane hypophysäre Sekretion bei Schwerkranken



21h

6h

21h

6h

21h

6h

— normal

— chron.

— akut

(Van den Berghe, 1998)

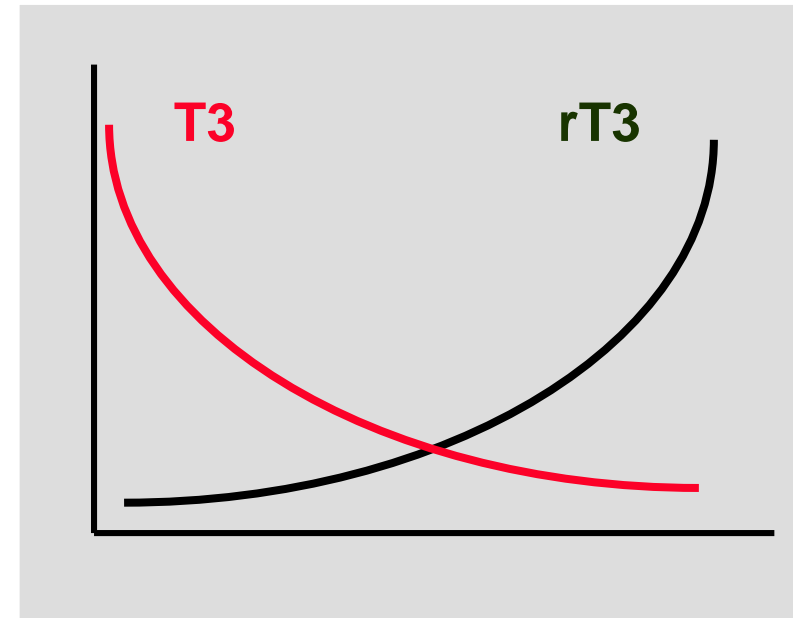
Veränderungen der Schilddrüsenhormone bei Schwerkranken

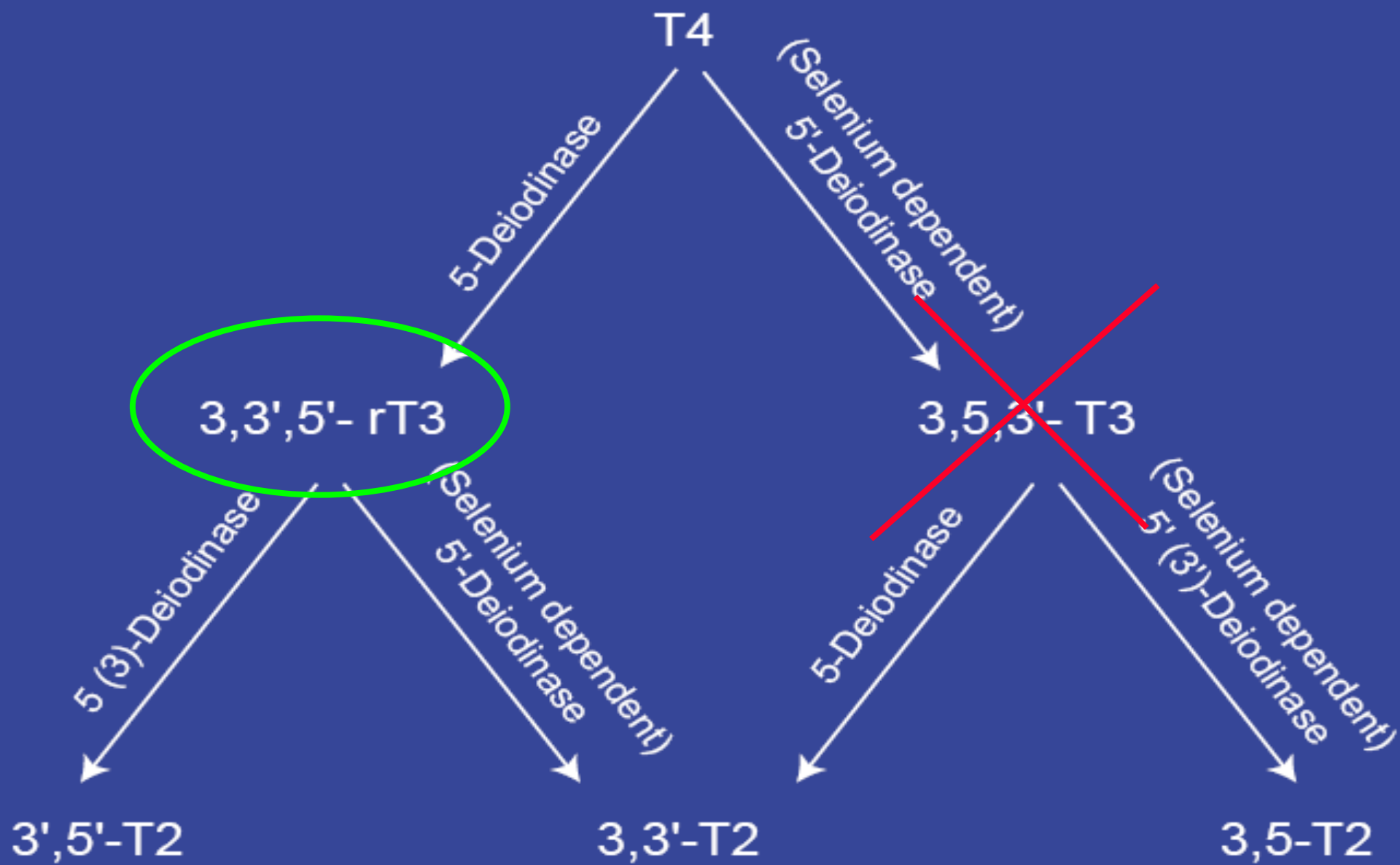
Synonyma:

Nieder – T3 – Syndrom (NTS)

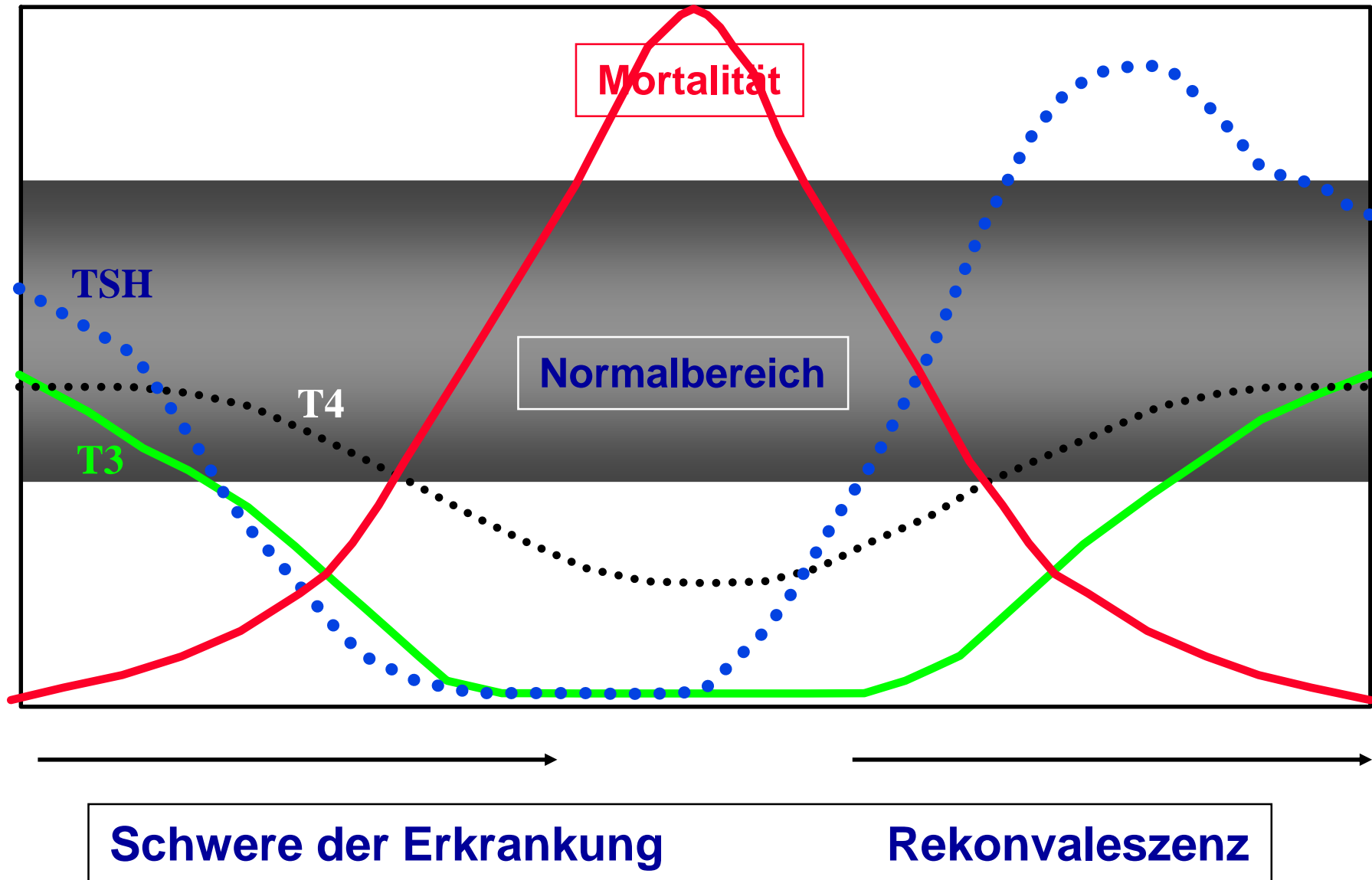
Euthyroid sick syndrome (ESS)

Non-thyroidal- illness – Syndrom (NTIS)





Nieder T3/ NTI - Syndrom



Das NTI - Syndrom

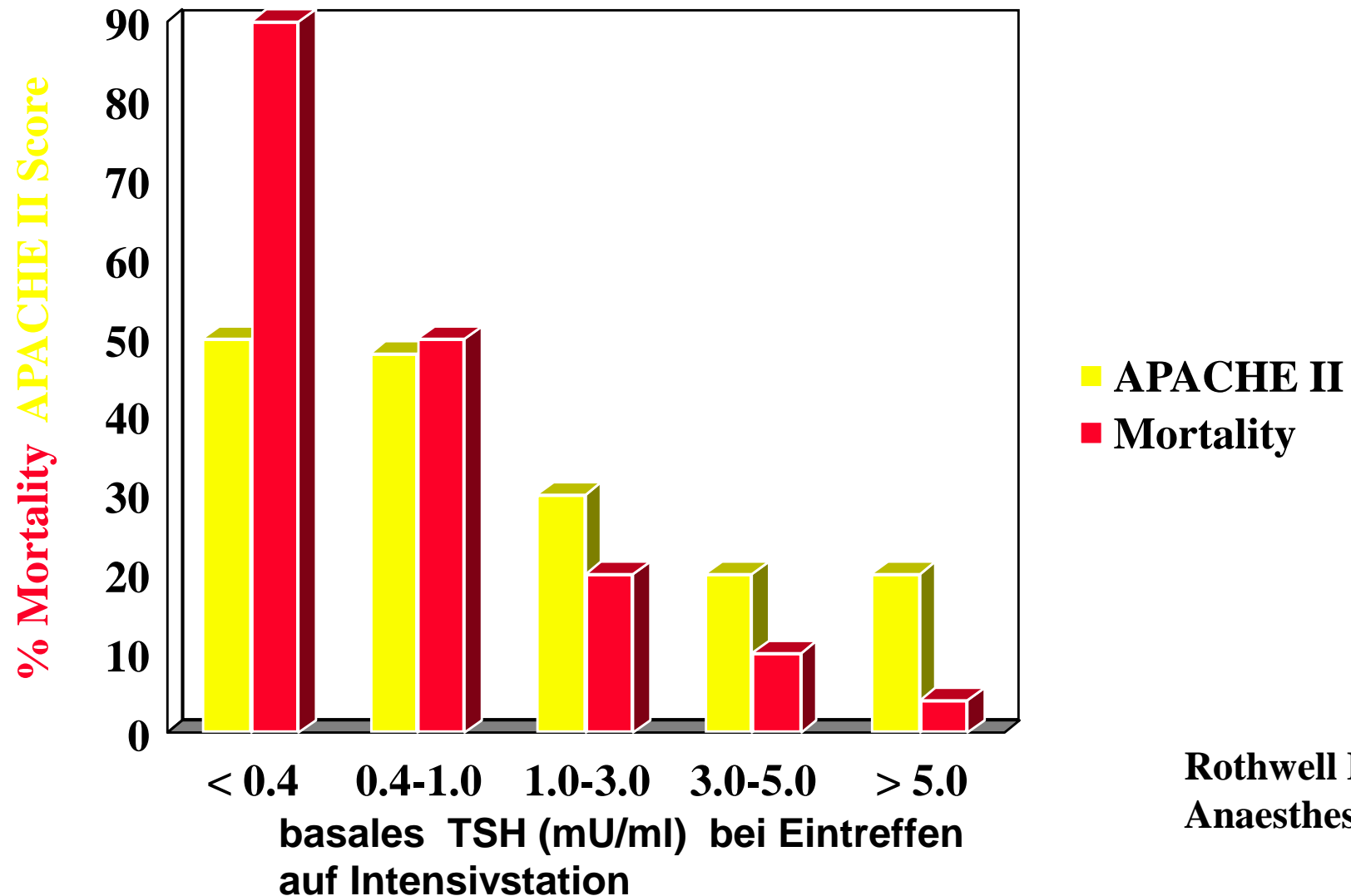
Schon lange bekannt:

bTSH, FT3 und FT4 sind

prognostische Parameter

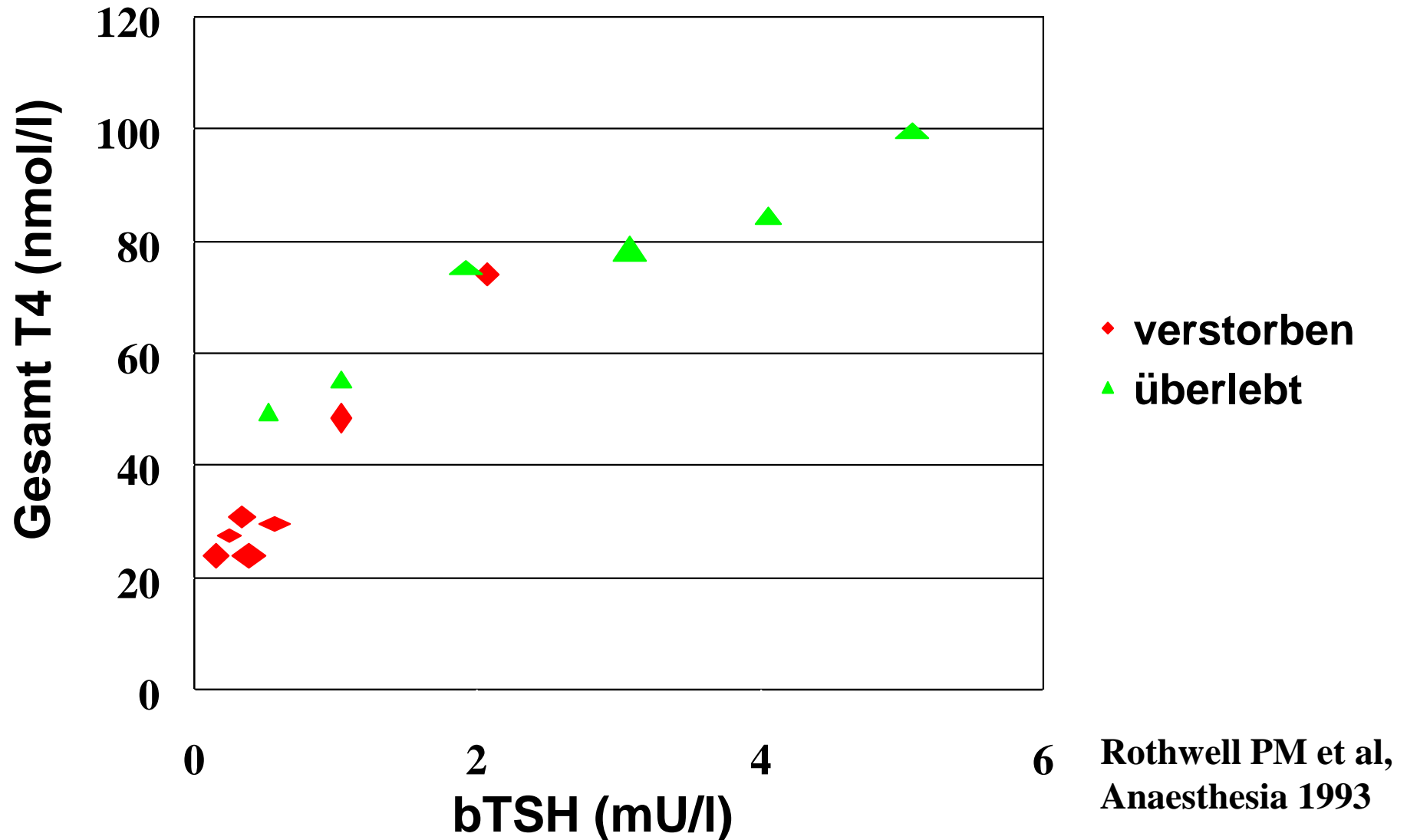
**Korrelieren mit der Schwere der
Erkrankung**

Abhängigkeit: TSH, Mortalität, APACHE II - Score



Serum T4/TSH und Mortalität

(N = 200, Mittelwerte)

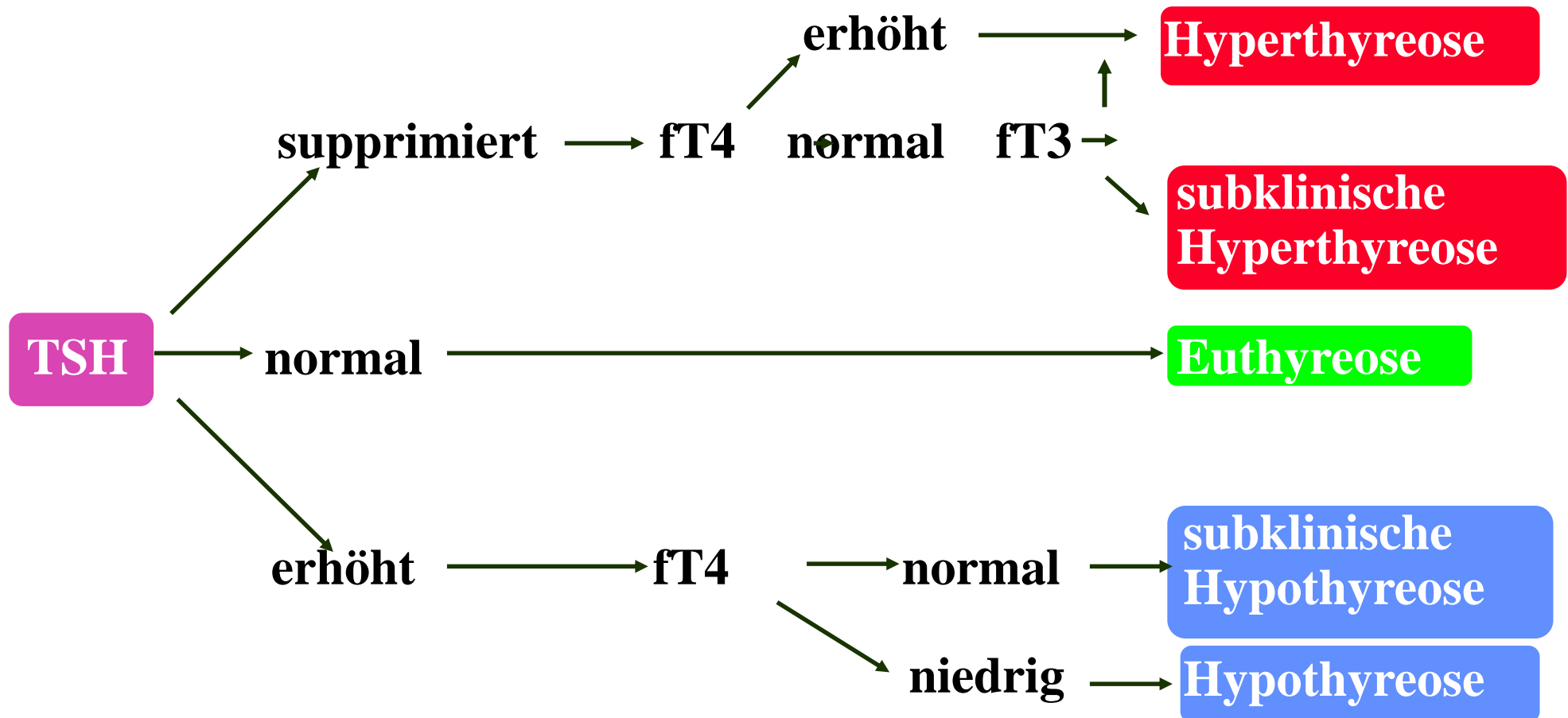


Schilddrüsenparameter bei verschiedenen Krankheiten

Krankheit	T4	FT4	T3	FT3	rT3	TSH
Operation	↓	↓	↓	↓	↑	↓
Herzinfarkt	±	±	↓	±	↑	±
Niereninsuff.	±↓	±↓	↓	↓	±	±
Diab.mell.	↓	±	↓	±	↑	±
Fasten	±	±	↓	↓	↑	↓
Sepsis	↓	↓	↓	↓	↑	↓

Labordiagnostik bei V.a. Schilddrüsen-Funktionsstörung

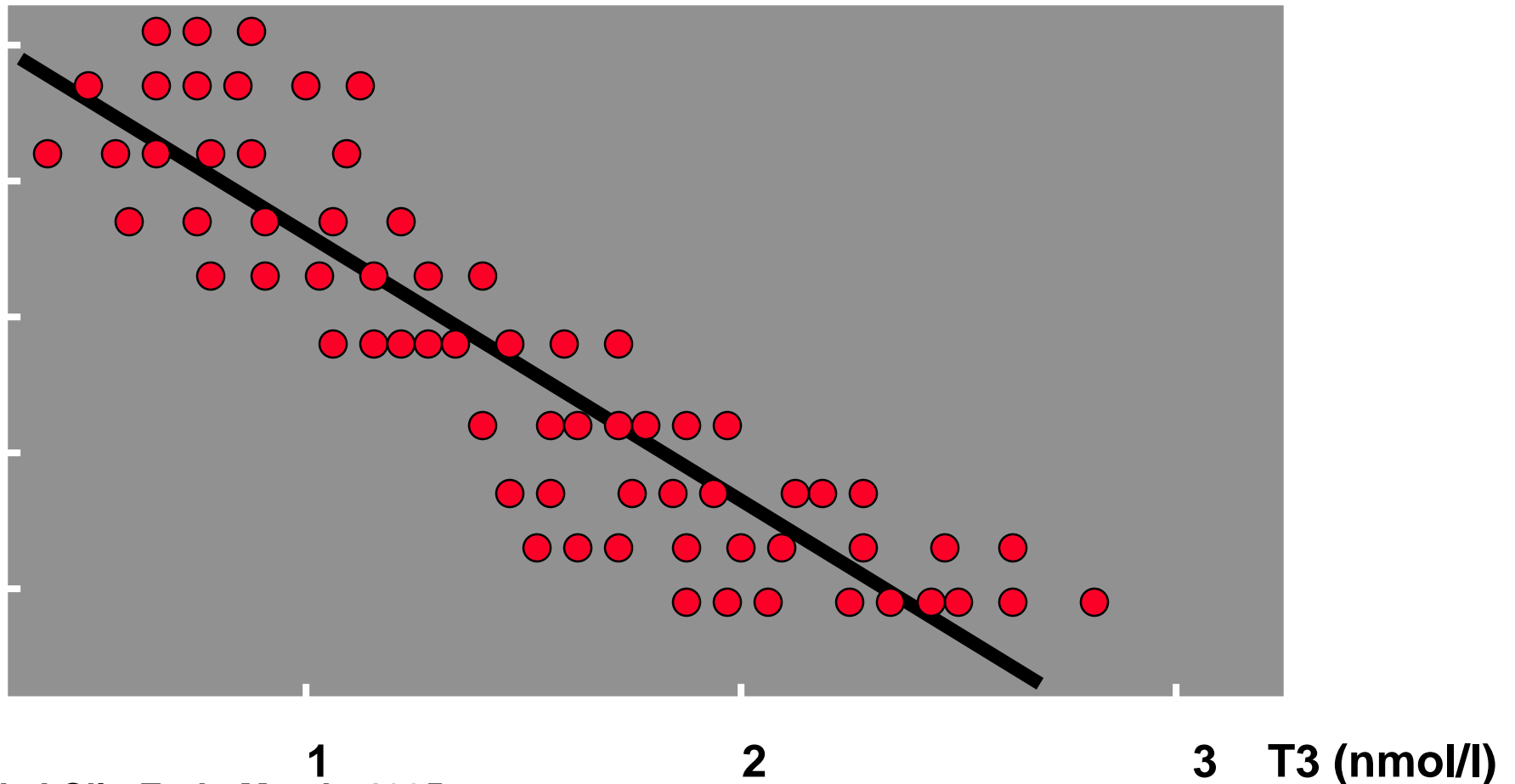
Bei Schwerkranken bTSH allein nicht ausreichend!!



Das NTI - Syndrom

Pathophysiologie ?

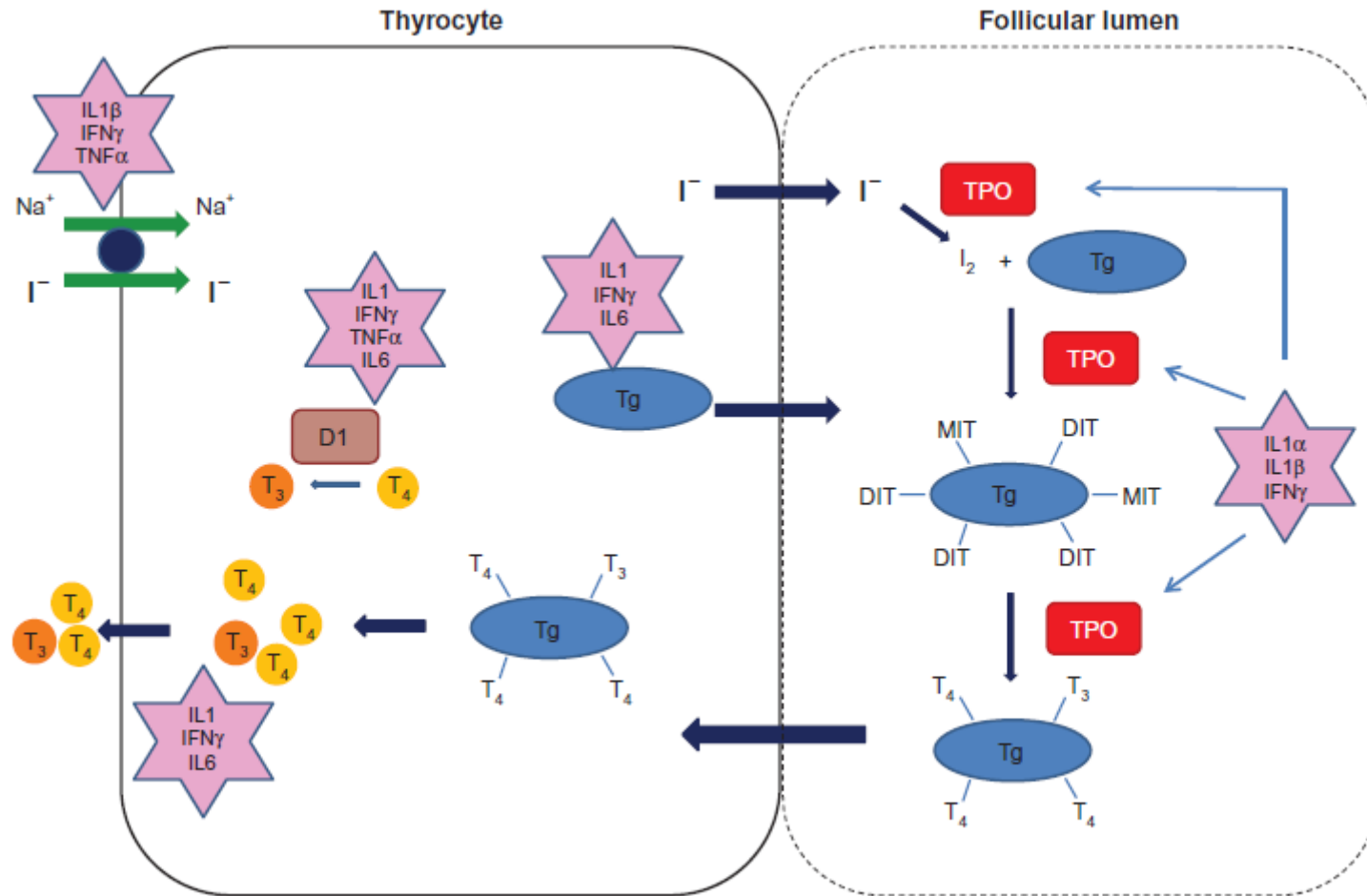
Cytokine - Score und Serum - T3



The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome

Journal of Endocrinology
(2015) 225, R67–R81

Emmely M de Vries, Eric Fliers and Anita Boelen

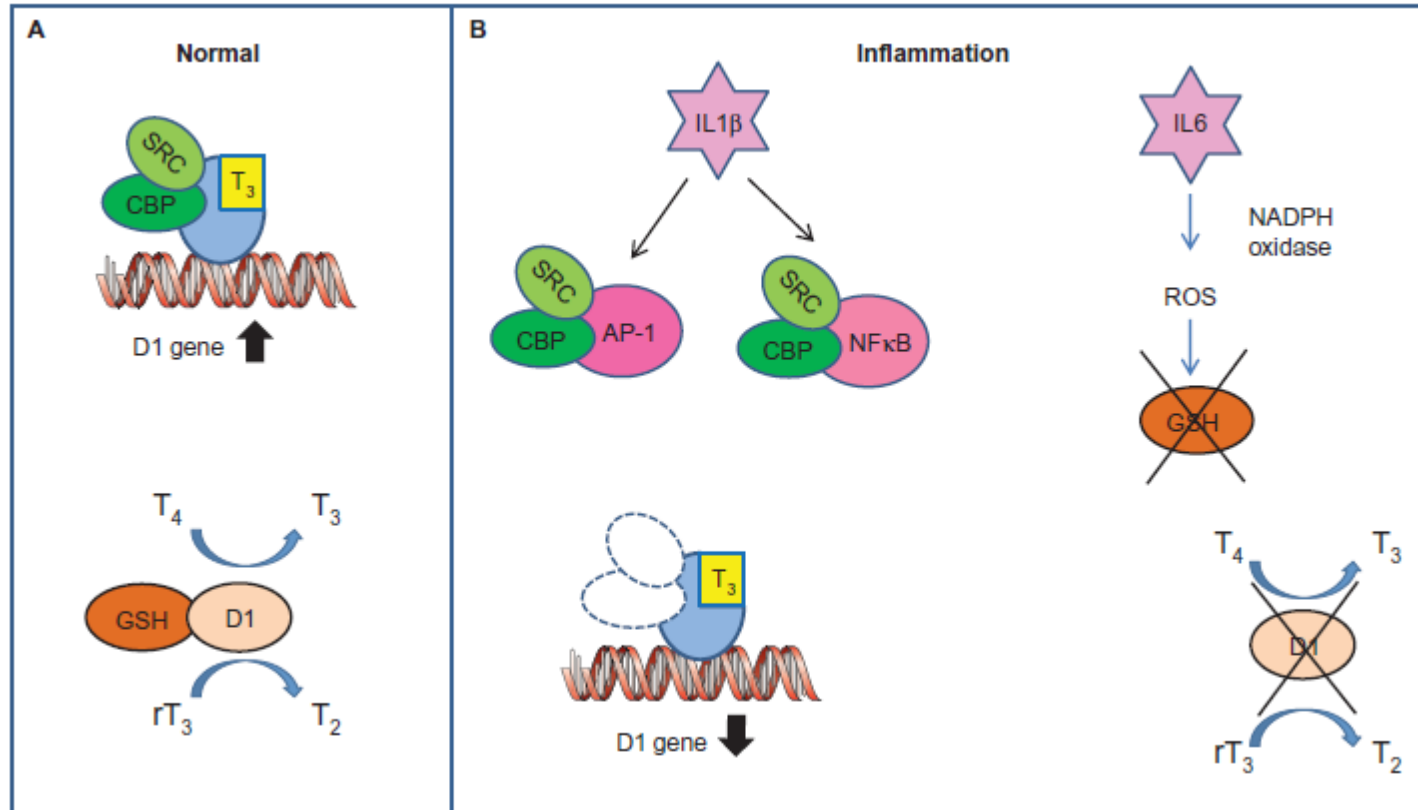


Cytokine hemmen direkt die Schilddrüsenhormonsynthese und –sekretion

The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome

Journal of Endocrinology
(2015) 225, R67–R81

Emmely M de Vries, Eric Fliers and Anita Boelen

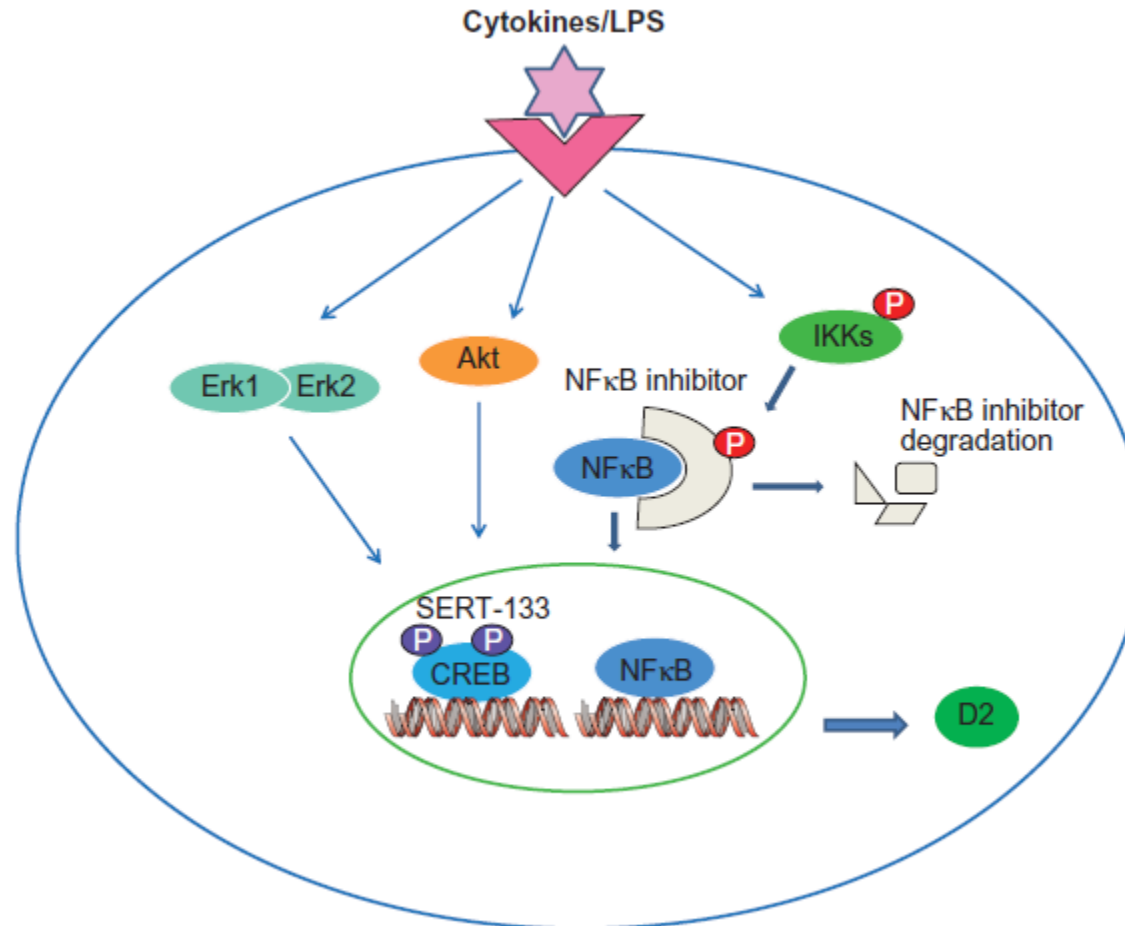


Cytokine hemmen die Deiodase I synthese

The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome

Journal of Endocrinology
(2015) 225, R67–R81

Emmely M de Vries, Eric Fliers and Anita Boelen

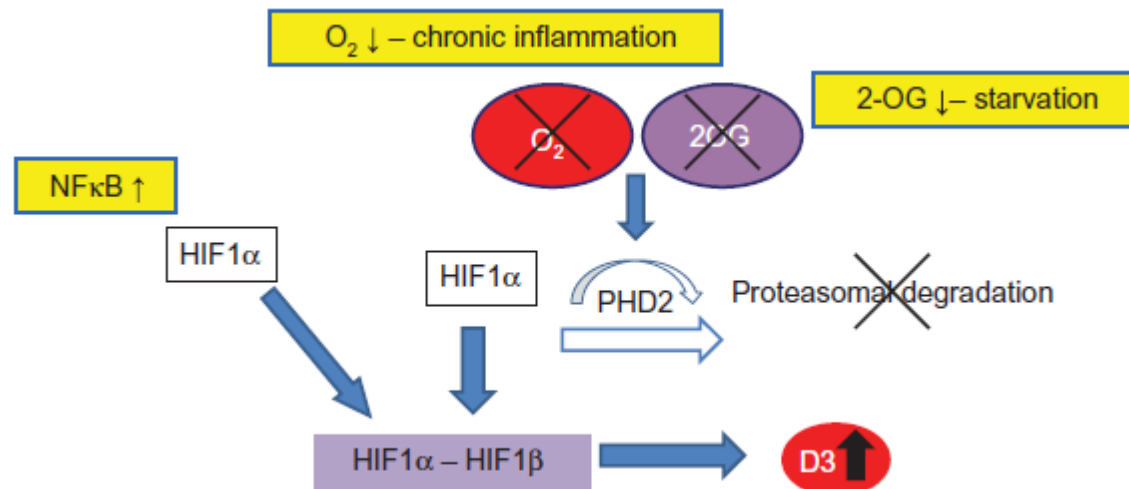


Cytokine erhöhen die Deiodase II synthese

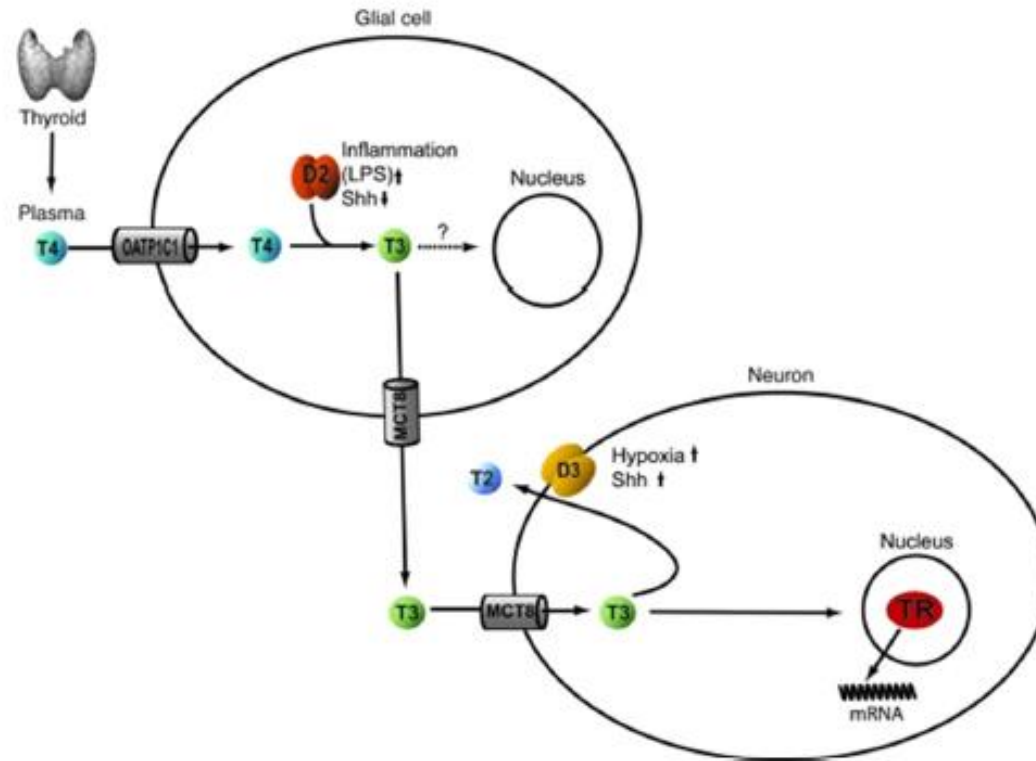
The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome

Journal of Endocrinology
(2015) 225, R67–R81

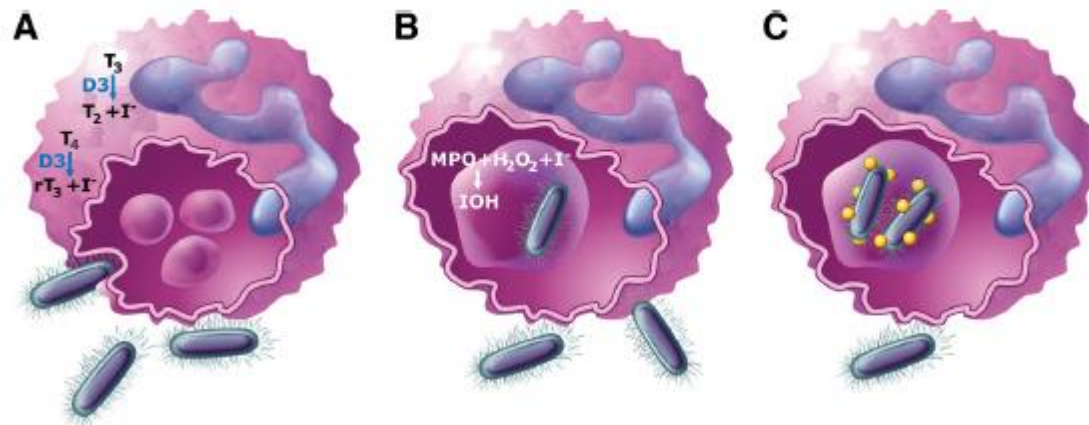
Emmely M de Vries, Eric Fliers and Anita Boelen



Cytokine erhöhen die Deiodase III Synthese



Erhöhte D III Aktivität im Hypothalamus supprimiert TRH durch erhöhte T3 Bildung



Erhöhte D III Aktivität bewirkt Dejodierung von T_3 und T_2 , setzt vermehrt Jodid frei, dieses wird in Lysosomen aufgenommen und zu Jod^+ oxidiert, das dann Bakterien töten kann.

NTIS - Pathophysiology

- Cytokines (5' DI, TSH)
- Glucocorticoids (5' DI, TSH)
- Decreased uptake of T4 in hepatocytes
- Inhibition of TBG-binding
- **Impaired 5' deiodinase activity**
 - ➔ Increased DII and DIII activity

Das NTI - Syndrom

Klinische Bedeutung ?

Diagnostische Probleme

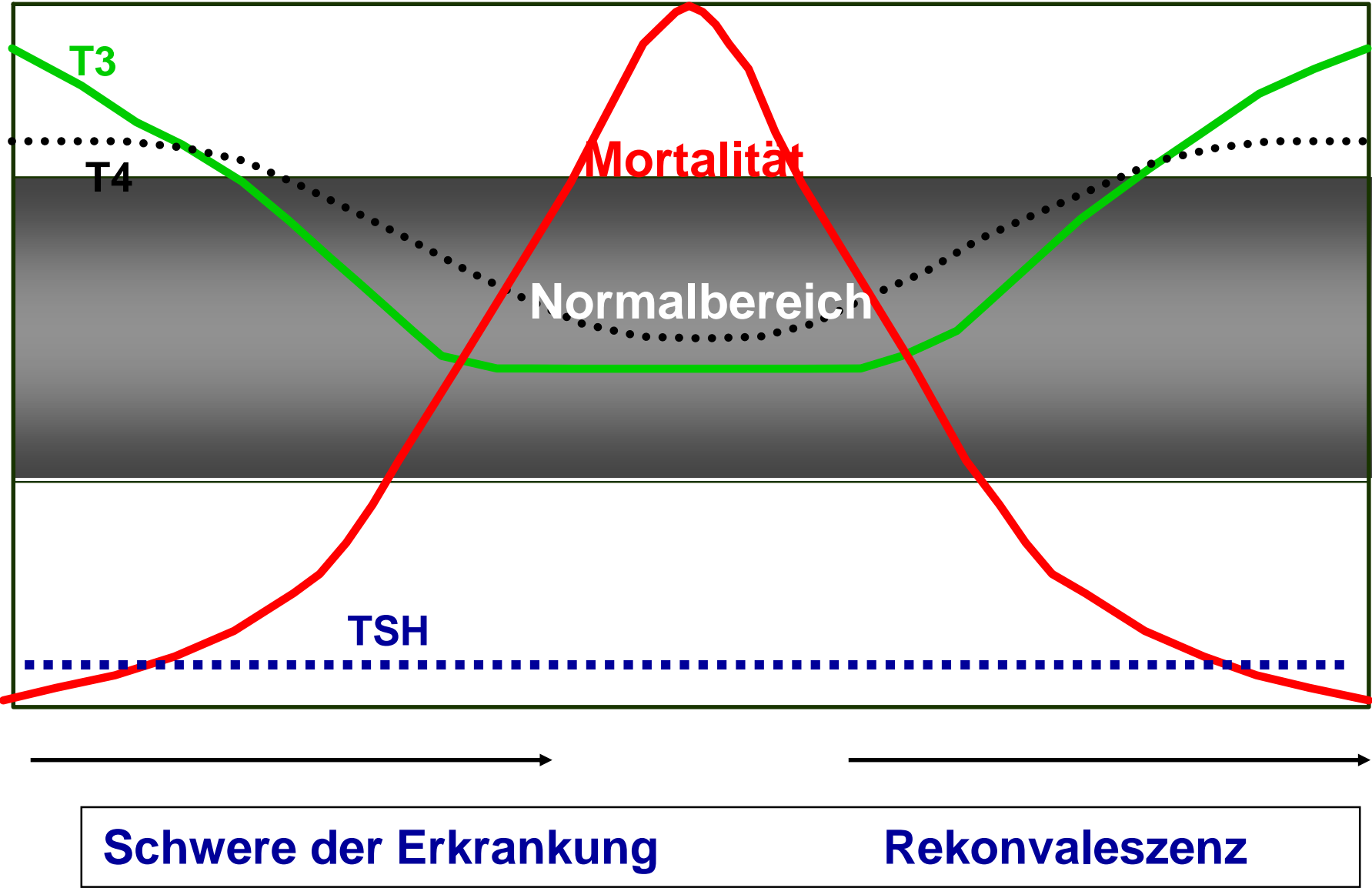
Patienten mit primären Schilddrüsenerkrankungen haben auch ein NTI - Syndrom!

TSH - Erniedrigung bei primärer Hypothyreose

T4/T3 - Erniedrigung bei manifester Hyperthyreose

DD: subklinische Hyperthyreose

Nieder T3/ NTI – Syndrom bei **Hyperthyreose**



Labordiagnostik Schilddrüsenfunktion

TSH erniedrig bzw supprimiert



Hyperthyreose

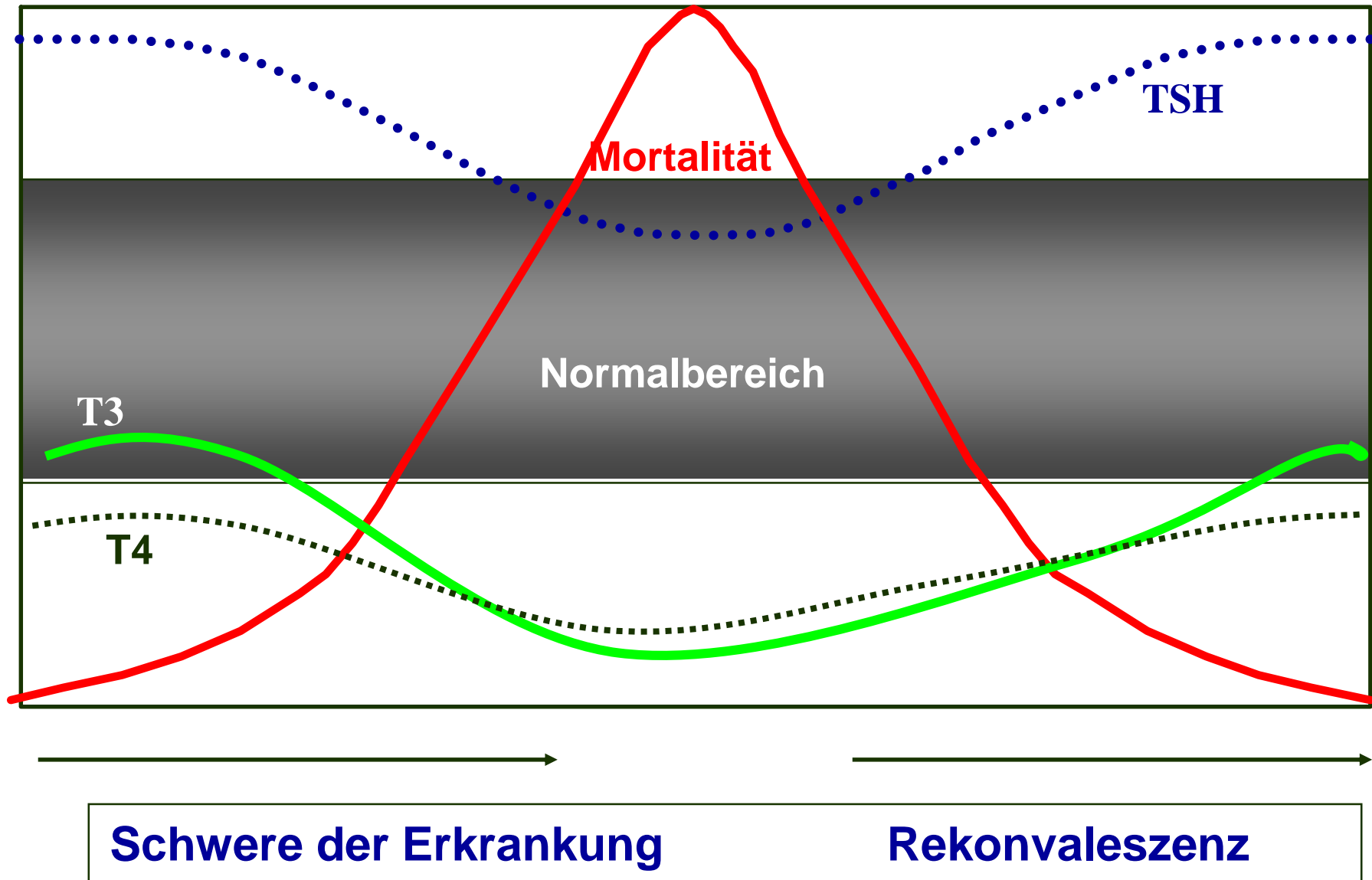
Cave DD:

Thyroxin - Behandlung
frühe Schwangerschaft

**Schwere Allgemeinerkrankung
(Nieder - T3 - Syndrom)**

**Medikamente (Steroide, Dopaminagonisten)
Sekundäre Hypothyreose**

Nieder T3/ NTI – Syndrom bei Hypothyreose



Labordiagnostik Schilddrüsenfunktion

TSH normal:

Euthyreose

Cave DD:

→ Hypothyreose bei schwerer Allgemeinerkrankung

**Hyperthyreose bei
TSH - produzierendem Hypophysentumor**

Laborkonstellation bei Schwerverkranken mit Hypothyreose

- ⇒ TSH basal inadaquat niedrig zur Schwere der Erkrankung
- ⇒ erniedrigtes FT4 und FT3
- ⇒ erhöhte CK und LDH, Hyponatriämie
- ⇒ Alveoläre Hypoventilation, Hyperkapnie

Fallbeispiel:

Patientin nach Magenresektion wegen Karzinom,
Weaningprobleme (Hyperkapnie!)

Vorgeschichte: Thyreoidektomie vor Jahren, T4-Sustitution

TSH basal 4,5 µU/ml (0,4 – 4,0 µU/ml)

FT4 0,2 ng/ml (0,8-1,8)

FT3 1,2 pg/ml (2,2-4,3)

Problem: Thyroxin-Substitution bei Schwerkranken


- Meist PPI-Therapie bei Schwerkranken
- Enterale kontinuierliche Sondenernährung
- Magenentleerungsstörung
-  • L-Thyroxin – Resorption erschwert
- Höhere Dosen notwendig
- L-Thyroxin Lösung (Lixin liquid Henning)
- Alternativ: L-Thyroxin inject Henning alle 3-5 Tage

Table 2. Daily Thyroxine Requirement in Patients with Multinodular Goiter and *Helicobacter pylori*-Related Gastritis or Atrophic Gastritis, with or without Evidence of *H. pylori* Infection.*

Group	No. of Patients	Thyrotropin† mU/liter	Serum Free Thyroxine‡ ng/ml	Median Dose of Thyroxine (interquartile range)§		Median Increase in Thyroxine Dose Required %	P Value¶
				µg/day	µg/kg/day		
Reference patients	135	0.12±0.05	1.48±0.26	100 (86–100)	1.53 (1.40–1.62)	NA	NA
Patients with <i>H. pylori</i> -related nonatrophic gastritis	53	0.11±0.04	1.53±0.22	125 (112–125)	1.87 (1.78–2.03)	22	<0.001
Patients with atrophic gastritis	60	0.11±0.06	1.50±0.24	125 (113–150)	1.95 (1.81–2.25)	27	<0.001
Patients with concurrent <i>H. pylori</i> -related nonatrophic gastritis	31	0.11±0.04	1.53±0.22	150 (125–150)	2.05 (1.87–2.34)	34	<0.001
Patients without concurrent <i>H. pylori</i> -related nonatrophic gastritis	29	0.12±0.05	1.49±0.25	125 (100–150)	1.90 (1.72–2.04)	24	<0.001
Patients with increased level of serum thyroid peroxidase antibodies	39	0.11±0.06	1.51±0.19	125 (122–150)	1.95 (1.81–2.27)	27	<0.001
Patients without increased level of serum thyroid peroxidase antibodies	21	0.11±0.05	1.49±0.26	125 (109–156)	1.98 (1.82–2.17)	29	<0.001

* Plus-minus values are means ±SD. NA denotes not applicable.

† The normal range for this assay is 0.2 to 0.4 mU per liter.

‡ The normal range for this assay is 0.8 to 18 ng per deciliter.

§ Daily doses of thyroxine (expressed in micrograms per day and normalized according to body weight) are expressed as median values with interquartile ranges. Median thyroxine doses are the doses at which patients maintained thyrotropin concentrations of 0.05 to 0.20 mU per liter in at least two consecutive measurements, obtained more than eight months apart. Data refer to the thyroxine doses that were administered before the last thyrotropin measurement.

¶ The Mann-Whitney test was used to compare the value in each group with the value in the reference group.

| Patients in the reference group had multinodular goiter and no evidence of gastritis or *H. pylori* infection.

Fazit

- **Bei chronisch oder akut Kranken primär immer TSH, FT4 und FT3 – Bestimmung !!**
- **TRH – Test zur Differenzierung:
DD: subklinische / manifeste Hyperthyreose
NTIS**
- **Leicht erhöhte TSH Werte oder nur gering erhöhte freie Hormonspiegel verschleiern die Schwere der primären Schilddrüsenerkrankung bei Schwerkranken**

Das NTI - Syndrom

To treat or not to treat?

NTI - Besonderheiten in der Herzchirurgie

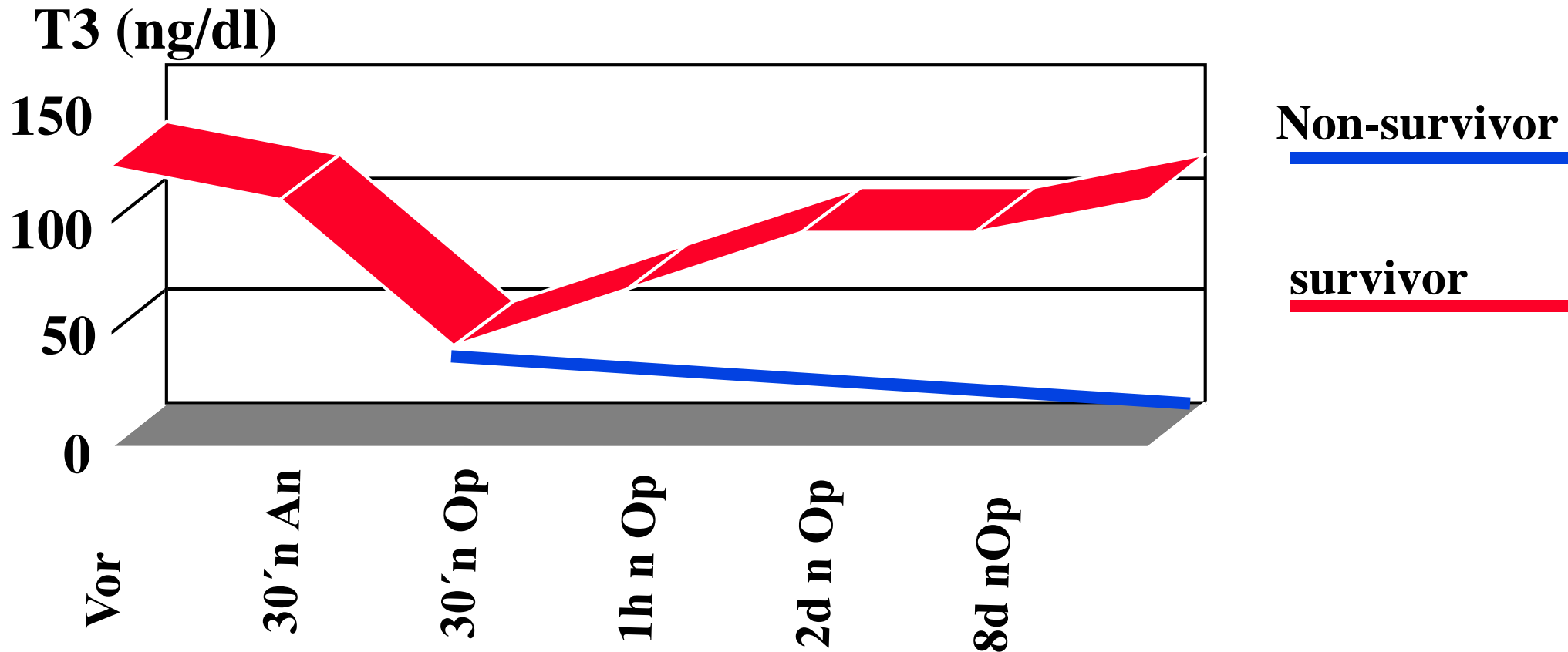
Heparin und Hämodilution vor Op

Herz - Lungenmaschine

Hypothermie

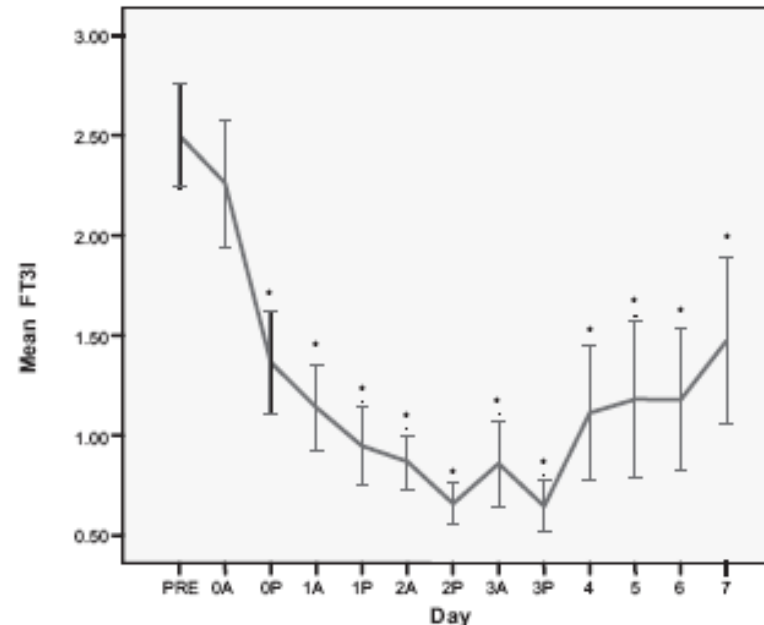
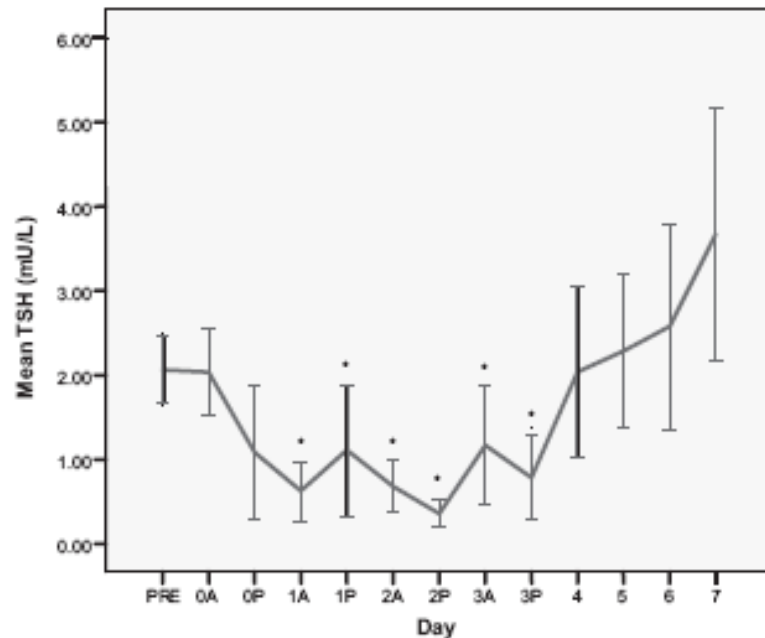
Anästhesie

NTI -Herzchirurgie



Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Changes in Children after Cardiac Surgery

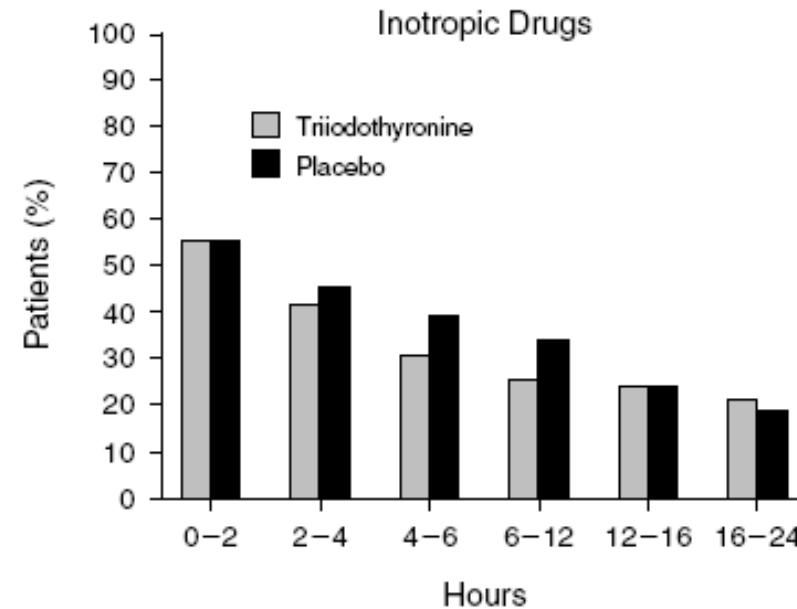
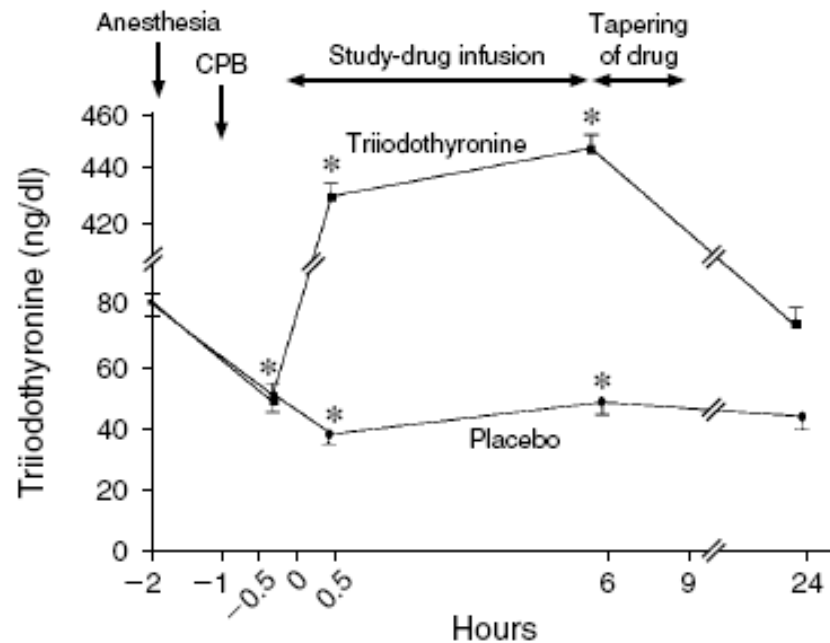
Seth D. Marks, Christina Haines, Ivan M. Rebeyka, and Robert M. Couch
(*J Clin Endocrinol Metab* 94: 2781–2786, 2009)



Ausmaß des NTI-Syndromes korreliert signifikant mit Beatmungsdauer, Vasopressor-Bedarf und klinischem Verlauf

THYROID HORMONE TREATMENT AFTER CORONARY-ARTERY BYPASS SURGERY

JOHN D. KLEMPERER, M.D., IRWIN KLEIN, M.D., MAUREEN GOMEZ, R.N., ROBERT E. HELM, M.D.,
KAIE OJAMAA, PH.D., STEPHEN J. THOMAS, M.D., O. WAYNE ISOM, M.D., AND KARL KRIEGER, M.D.

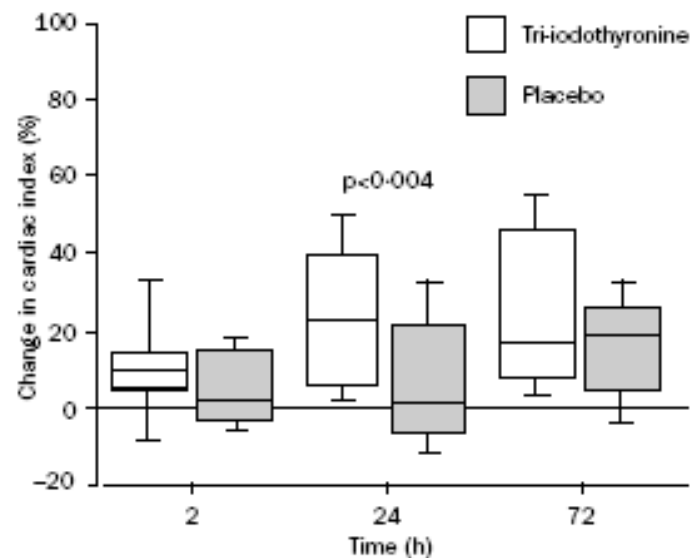
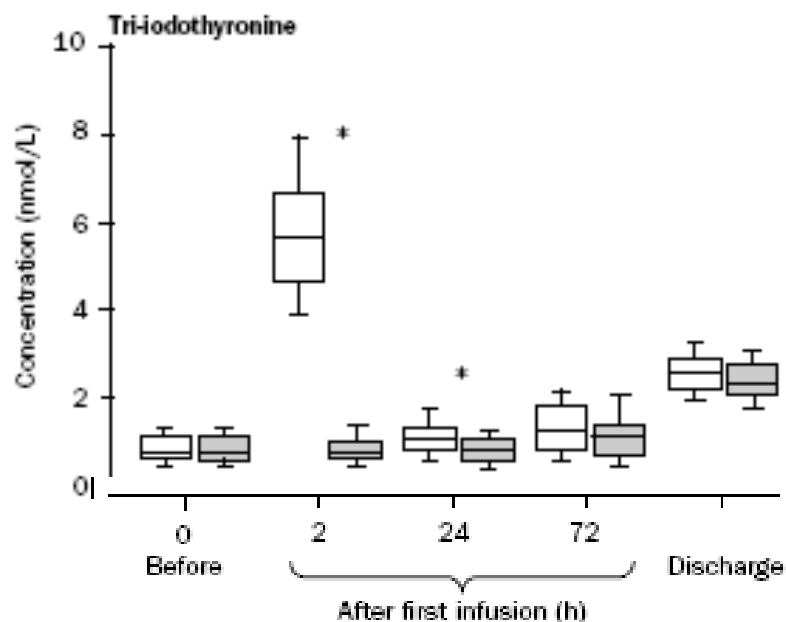


0,8 µg/kg KG für 6 std, danach 0,1 µg/kg KG i.v.

Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study

Markus Bettendorf, Klaus G Schmidt, Jürgen Grulich-Henn, Herbert E Ulmer, Udo E Heinrich

THE LANCET • Vol 356 • August 12, 2000

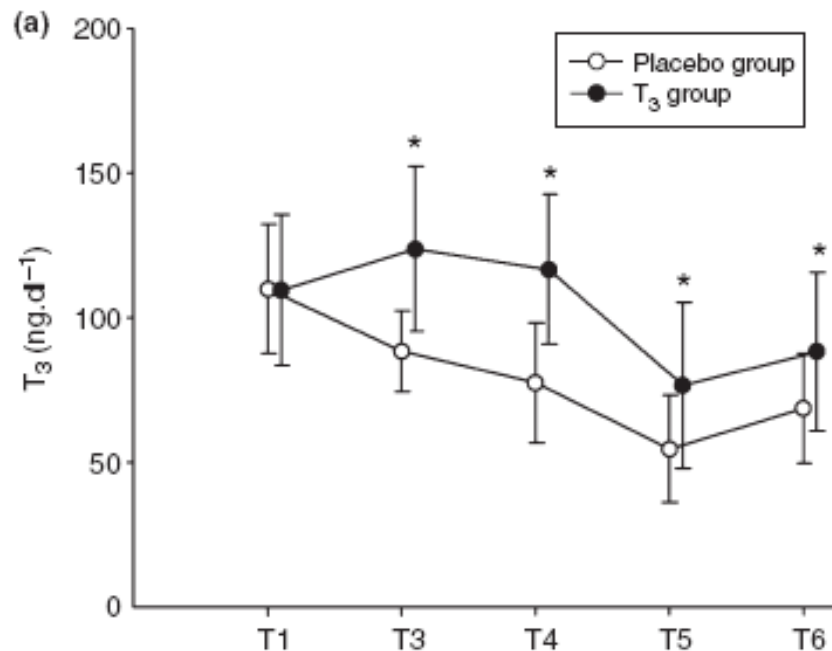


2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ T3 – Infusion vom Tag 1-8, kardiale Funktion besser und ICU-Tage verkürzt

Peri-operative oral triiodothyronine replacement therapy to prevent postoperative low triiodothyronine state following valvular heart surgery

Y. S. Choi,¹ Y. L. Kwak,² J. C. Kim,¹ D. H. Chun,¹ S. W. Hong¹ and J. K. Shim³

Anaesthesia, 2009, 64, pages 871–877



	Placebo group (n = 25)	T ₃ group (n = 25)	p
Patients treated with Vasopressors			
POD1	6*	1	0.048
POD2	6	3	0.463
Inotropes			
POD1	7	5	0.45
POD2	7	7	1.0
Re-operation for bleeding	1	3	0.609
Reintubation	0	1	1.0
Time on ventilator; h	13.3 (6.5)	15.3 (7.5)	0.314
Length of ICU stay; days	3.0 (0.7)	2.8 (0.7)	0.569
Length of hospital stay; days	11.8 (5.2)	12.6 (5.5)	0.635

POD1 and 2, the first and second day after surgery, respectively; ICU, intensive care unit.

*p < 0.05 vs T₃ group.

20 µg T3 oral alle 12 Stunden nach Herzklappen-Operation

NTI - Besonderheiten in der Herzchirurgie

> T3 –Substitution unmittelbar postoperativ

➔ Verbesserung hämodynamischer Parameter wie:

- Herzminutenvolumen**
- peripherer Gefäßwiderstand**

aber:

>> kein Einfluß auf Mortalität

Fazit

- Die Veränderungen der Schilddrüsenparameter sind physiologisch, daher keine Substitution von T3 oder T4
- Patienten mit NTI haben keine klinischen Zeichen einer Hypothyreose!
- Ausnahme: Nach Herzlungenmaschine
Substitution von T3 in den ersten Stunden postoperativ möglicherweise sinnvoll
- Bei Langzeit – Schwerstkranken eine kombinierte TRH/GHRH – Stimulation neuer Ansatz – Studien fehlen