

Aus der Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Wien

Hypothyreose und Herz

G. Zettinig

Schlüsselwörter: Schilddrüse – Herz – latente Hypothyreose – Kreislauf.
Keywords: Thyroid – heart – subclinical hypothyroidism – circulation.

Zusammenfassung: Schilddrüsenhormone haben großen Einfluss auf Herz und Kreislauf und Störungen der Schilddrüsenfunktionslage verursachen verschiedenste Störungen des kardiovaskulären Systems. Die Effekte einer manifest hypothyreoten Funktionslage auf das Herz sind lange bekannt; durch die breite Verfügbarkeit von TSH Bestimmungen wurden kardiovaskuläre Veränderungen bedingt durch eine Schilddrüsenunterfunktion in Österreich aber selten. Die kardialen Manifestationen einer Hypothyreose reichen von der Bradykardie über die linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion bis zu Veränderungen des Blutvolumens, Blutdrucks, und des systemischen Gefäßwiderstands. In letzter Zeit mehren sich die Hinweise, dass auch eine latente Hypothyreose das Herz/Kreislaufsystem schädigt. Die vorliegende Übersicht befasst sich mit den Auswirkungen der Hypothyreose auf das Herzkreislaufsystem. (Acta Med Austriaca 2003;30:100–102)

Hypothyroidism and the Heart

Summary: The cardiovascular system is sensitive to the action of thyroid hormones, and thyroid dysfunction causes a wide spectrum of cardiovascular changes. The effect of overt hypothyroidism on the cardiovascular system has long been recognised. Nowadays, the clinical presentation of cardiovascular symptoms related to hypothyroidism is only rarely observed due to early diagnosis of hypothyroidism by easily available thyroid-stimulating hormone assays. Overt hypothyroidism causes changes in such parameters of cardiovascular function as heart rate, left ventricular systolic and diastolic function, blood, arterial pressure and systemic vascular resistance. During the last years, there has been increasing evidence that subclinical hypothyroidism may also impair the cardiovascular system. This review discusses the effect of hypothyroidism on the cardiovascular system.

Einleitung

Der Zusammenhang zwischen einer gesteigerten Schilddrüsenhormonausschüttung und Herzrhythmusstörungen wurde bereits im Jahre 1825 beschrieben (36), zahlreiche Folgearbeiten bestätigten die Auswirkungen einer Schilddrüsenüberfunktion auf das Herz/Kreislaufsystem (26, 48). Hämodynamische Veränderungen, die durch eine Hypothyreose verursacht werden, sind zwar auch schon lange bekannt (20), sie sind aber in der Regel diskreter und weniger dramatisch als bei der Hyperthyreose. Durch die breite Verfügbarkeit von Assays zur Bestimmung des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) wurden kardiovaskuläre Veränderungen bedingt durch eine Schilddrüsenunterfunktion selten. Viele durch die Hypothyreose hervorgerufenen Veränderungen werden durch Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf das Herz/Kreislaufsystem auf molekularer Ebene hervorgerufen (27).

Wirkung der Schilddrüsenhormone

Trijodthyronin (T3) hat eine direkte Wirkung auf die kardialen Myozyten. Das Hormon bindet an nukleäre Rezeptoren, und bei der Bindung des Liganden an den Rezeptor kommt es zu strukturellen Veränderungen, die zur Expression eines spezifischen Gens führen (50). Der T3-Rezeptor bleibt dabei immer im Zellkern an ein spezifisches T3-Response-Element gebunden, welches aus einer einzelnen Peptidkette besteht. Einzelne Abschnitte davon modulieren spezifische Funktionen der Schilddrüsenhormonrezeptoren (50).

Neben der direkten Wirkung über nukleäre Rezeptoren hat T3 auch eine schnelle nicht-nukleäre Wirkung auf Ionenkanäle und Ionenpumpaktivität. Diese tritt bei isolierten kardialen Myozyten innerhalb von Minuten auf und kann daher nicht durch Genexpression bedingt sein (22). Obwohl in vivo die Wirkung dieser nichtgenomisch bedingten Effekte von T3 auf das Herz nur gering sein dürfte, könnte die Stimulation einzelner Signalkaskaden und auch der Effekt auf Ionenkanäle eine Rolle spielen (11). Das adrenerge Nervensystem hat ebenfalls eine Wechselwirkung auf die kardialen Effekte der Schilddrüsenhormone (23, 42).

Deutlich ausgeprägter sind die Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf die Hämodynamik: Schilddrüsenhormone bewirken auf molekularer Ebene eine Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes (41), und die Hypothyreose führt durch einen gesteigerten Gefäßtonus in Ruhe und eine gestörte Vasodilatation bei Belastung zur linksventrikulären Dysfunktion. Schilddrüsenhormone haben auch großen Einfluss auf die Kontraktilität des Herzens: Sowohl Geschwindigkeit und Intensität der systolischen Kontraktion als auch die Dauer der diastolischen Relaxation werden durch Schilddrüsenhormone beeinflusst (30), was vor allem dadurch bedingt wird, dass T3 die Expression der Kalzium-Adenosin-Triphosphatase (ATPase) des sarkoplasmatischen Retikulums steigert, die Expression von Phospholamban (ein Protein, das diesen Prozess inhibiert) vermindert, und die Phosphorylierung von Phospholamban begünstigt (15). Die molekularen Mechanismen des Einflusses von T3 auf die elektrische Aktivität sind erst teilweise geklärt. T3 verkürzt die Dauer des Aktionspotentials in hypothyreoten Ratten durch einen Mechanismus, der sowohl auf molekularer als auch nichtgenomischer Ebene gesteuert zu sein scheint (44).

Korrespondenzanschrift: Dr. G. Zettinig, Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien.
 Fax: ++43/1/40400-5552
 E-Mail: georg.zettinig@univie.ac.at

Klinik

Da heutzutage eine Hypothyreose meist im subklinischen Stadium und/oder bei den ersten vagen Allgemeinsymptomen diagnostiziert wird, sind klinisch manifeste kardiovaskuläre Symptome einer Hypothyreose selten. Die Symptome sind meist weniger dramatisch als in der Hyperthyreose. Eine kurzzeitige hypothyreote Phase führt oft zu keinen Veränderungen (39); Symptome finden sich in der Regel nur bei Patienten mit lange bestehender Unterfunktion.

Herzinsuffizienz

Eine alleinig durch eine Hypothyreose hervorgerufene Herzinsuffizienz findet sich nur selten und nur bei Patienten mit lange andauernder und ausgeprägter Hypothyreose. Hypothyreote Patienten mit Herzinsuffizienz haben in der Regel bereits eine vorbestehende kardiale Erkrankung, die durch eine Hypothyreose verschlechtert wird. Bereits bei kurzzeitiger Hypothyreose kommt es zu einer hochsignifikanten Abnahme der Kontraktilität und zu einer Verlängerung der diastolischen Relaxationszeit (24). In der manifesten Hypothyreose findet sich eine verlängerte Pre-ejection-period und eine Reduktion der linksventrikulären Auswurf-fraction, es wird auch über Perikardergüsse bei der Mehrzahl der Patienten berichtet (10). Neben der Bradykardie trägt auch der erhöhte systemische Gefäßwiderstand (der um bis zu 50 % steigen kann) zum verminderten Cardiac Output bei (34). Da jedoch in der Hypothyreose auch der Sauerstoffbedarf in der Peripherie herabgesetzt ist, dauert es lange, bis sich eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz ausbildet (29).

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass bereits eine latente Hypothyreose das Herz-/Kreislaufsystem beeinflusst. In der latenten Hypothyreose zeigt sich weder eine Änderung der Herzfrequenz (1, 2, 4, 9, 31, 33) noch der systolischen Zeitintervalle (6, 43). Allerdings findet sich als Ausdruck einer systolischen Dysfunktion eine verlängerte pre-ejection period und eine verlängerte linksventrikuläre Auswurfzeit (9, 14, 31, 33, 40). Eine verminderte Auswurfraction in Ruhe findet sich bei Patienten mit latenter Hypothyreose lediglich in einer Studie (17), mehrere Autoren berichten jedoch über eine herabgesetzte linksventrikuläre Auswurfraction unter Belastung (2, 17, 18). In den letzten Jahren häufen sich auch die Hinweise, dass es in der latenten Hypothyreose auch zur Ausbildung einer diastolischen Dysfunktion kommen kann (1, 4, 7, 14, 31).

Koronare Herzkrankheit

Seit langem ist bekannt, dass eine Hypothyreose zu einer Erhöhung des Cholesterinspiegels im Serum führt (8, 46, 47), der Einfluss einer latenten Hypothyreose auf das Serumcholesterin wird zurzeit noch diskutiert (37, 47). Andere Arteriosklerosemarker wie Lipoprotein a oder Homocystein zeigen ebenfalls eine Wechselwirkung mit der Schilddrüsenfunktion (28, 32), und die Hypothyreose führt auch zur Ausbildung einer Hypertonie (13). In einer eigenen Untersuchung konnten wir mit Hilfe der Positronen Emmissions Tomographie (PET) mit N13-Ammoniak eine um 25 % verminderte koronare Flussreserve bei Patienten mit latenter Hypothyreose nachweisen (38).

Zahlreiche Daten deuten auf eine Assoziation zwischen Hypothyreose und koronarer Herzkrankheit hin. Mehrere Autoren berichten, dass bereits die latente Hypothyreose mit koronarer Herzkrankheit assoziiert ist (12, 45); insbesondere in der Rotterdam-Studie, einer großen epidemiologischen Untersuchung, wurde die latente Hypothyreose als unabhängiger Risikofaktor für Arteriosklerose und Myokardinfarkte bei älteren Frauen identifiziert (21).

Elektrophysiologische Veränderungen

EKG-Veränderungen bei hypothyreoten Patienten sind häufig (16). In der Hypothyreose findet sich eine Verlängerung des Aktionspotentials und der QT-Zeit (35), was bis zur Ausbildung einer Torsade de pointes führen kann (19). Endstreckenveränderungen im EKG mit spitz-negativen T-Wellen können eine Myokardischämie imitieren (49).

Therapie

Eine Therapie mit Levothyroxin führt zur Rückbildung der oben beschriebenen Veränderungen (5, 26). Bei jungen Patienten ohne Hinweis auf eine organische Herzerkrankung kann sofort mit einer adäquaten Dosierung begonnen werden. Bei älteren Patienten mit organischen Herzerkrankungen sollte jedoch mit 25 % der geplanten Dosis begonnen werden, um nach schrittweiser Steigerung in sechs bis achtwöchigen Intervallen die adäquate Dosierung zu erreichen (10). Eine groß angelegte Studie bei hypothyreoten Patienten zeigte, dass es nach Beginn einer Schilddrüsenhormontherapie nur selten zum Neuauftreten oder zur Verschlechterung einer Angina Pectoris kommt, und dass diese Therapie bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Verbesserung der pektanginösen Beschwerden führt (25). Erst kürzlich wurde auch mit Hilfe der PET bestätigt, dass sich bei hypothyreoten Patienten eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen positiv auf die kardiale Funktion auswirkt (3). Auch bei latenter Hypothyreose führt eine Substitutionstherapie zu klinischer Besserung und zu einer Besserung der systolischen und diastolischen Dysfunktion (9, 21), zu einem Anstieg des myokardialen Blutflusses unter Belastung (38) sowie zur Normalisierung zahlreicher anderer Parameter.

Literatur

- (1) Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A: Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1996;6:397-402.
- (2) Bell GM, Todd WT, Forfar JC, Martyn C, Wathen CG, Gow S, Riemersma R, Toft AD: End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:83-89.
- (3) Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler SI, Schwaiger M: Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1822-1827.
- (4) Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sacca L: Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2064-2067.
- (5) Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S: Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137:904-914.
- (6) Bough EW, Crowley WF, Ridgway C, Walker H, Maloof F, Myers GS, Daniels GH: Myocardial function in hypothyroidism. Relation to disease severity and response to treatment. *Arch Intern Med* 1978;138:1476-1480.
- (7) Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute M: Diastolic function in subclinical hypothyroidism before and after treatment with thyroid hormones. *Endocr J* 2000;2000:221.
- (8) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-534.
- (9) Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC: L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101:18-24.
- (10) Crowley WF, Jr., Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA, Myers GS, Maloof F: Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med* 1977;296:1-6.
- (11) Davis PJ, Shih A, Lin HY, Martino LJ, Davis FB: Thyroxine promotes association of mitogen-activated protein kinase and nuclear thyroid hormone receptor (TR) and causes serine phosphorylation of TR. *J Biol Chem* 2000;275:38032-38039.
- (12) Dean JW, Fowler PB: Exaggerated responsiveness to thyrotrophin releasing hormone: a risk factor in women with coronary artery disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1555-1561.
- (13) Dernellis J, Panaretou M: Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J* 2002;143:718-724.

- (14) Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, Bertini A, Caraccio N, Valenti G, Talini E, Paterni M, Ferrannini E, Giusti C: Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:832–840.
- (15) Dillmann WH: Cellular action of thyroid hormone on the heart *Thyroid*. 2002;12:447–452.
- (16) Eber B, Zettinig G: EKG – kurz und bündig. 1. Auflage (Nachdruck). Graz, Leykam, 1995.
- (17) Foldes J, Istvanfy M, Halmagyi M, Varadi A, Gara A, Partos O: Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Acta Med Hung* 1987;44:337–347
- (18) Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, Bell GM, Hannan WJ, Muir AL, Toft AD: Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q J Med* 1985;57:857–865.
- (19) Fredlund BO, Olsson SB: Long QT interval and ventricular tachycardia of „torsade de pointe“ type in hypothyroidism. *Acta Med Scand* 1983;213:231–235
- (20) Graettinger JS, Muenster JJ, Cheechia CS: A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1958;38:502–510
- (21) Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270–278.
- (22) Harris DR, Green WL, Craelius W: Acute thyroid hormone promotes slow inactivation of sodium current in neonatal cardiac myocytes. *Biochim Biophys Acta* 1991;1095:175–181.
- (23) Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, Gabel M, Liggett SB, Walsh RA: Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation* 1997;96:592–598.
- (24) Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Beyer J, Meyer J: Left ventricular function analyzed by Doppler and echocardiographic methods in short-term hypothyroidism. *Am J Cardiol* 1995;75:645–648.
- (25) Keating FR, Parkin TW, Selby JB, Dickinson LS: Treatment of heart disease associated with myxoedema. *Prog Cardiovasc Dis* 1961;3:364–381
- (26) Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501–509.
- (27) Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone-targeting the heart *Endocrinology*. 2001;142:11–12.
- (28) Kung AW, Pang RW, Janus ED: Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:445–449.
- (29) Ladenson PW, Sherman SI, Baughman KL, Ray PE, Feldman AM: Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5251–5255.
- (30) Mintz G, Pizzarello R, Klein I: Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:146–150.
- (31) Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E: Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1110–1115.
- (32) Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH: Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination. *Survey Atherosclerosis* 2001;155:195–200.
- (33) Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G: A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with ‘subclinical’ hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:63–75.
- (34) Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I: Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996;6:505–512.
- (35) Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Shenoy R, Klein I: Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999;140:3170–3176.
- (36) Parry CH: Enlargement of the thyroid gland in connection with palpitation of the heart. Collections from the unpublished papers of the late Caleb Hilliel Parry. *Dis Heart* 1825;2:111–125
- (37) Pirich C, Mullner M, Sinzinger H: Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 2000;53:623–629.
- (38) Pirich C, Ofluoglu S, Graf S, Zettinig G, Traub T, Dobrozemsky G, Nekolla S, Dudczak R, Kletter K: Impaired coronary vasoreactivity in subjects with subclinical hypothyroidism as evidenced by N-13 ammonia rest/stress PET. *J Nucl Med* 2002;43:183 (Suppl)
- (39) Prasch F, Wogritsch S, Hurlt I, Holm C, Najemnik C, Dudczak R: Severe short-term hypothyroidism is not associated with an increased incidence of myocardial ischemia as assessed by thallium-201 stress/rest myocardial scintigraphy. *Thyroid* 1999;9:155–158.
- (40) Ridgway EC, Cooper DS, Walker H, Rodbard D, Maloof F: Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:1238–1242.
- (41) Rohrer DK, Hartong R, Dillmann WH: Influence of thyroid hormone and retinoic acid on slow sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase and myosin heavy chain alpha gene expression in cardiac myocytes. Delineation of cis-active DNA elements that confer responsiveness to thyroid hormone but not to retinoic acid. *J Biol Chem* 1991;266:8638–8646.
- (42) Rutherford JD, Vatner SF, Braunwald E: Adrenergic control of myocardial contractility in conscious hyperthyroid dogs. *Am J Physiol* 1979;237:H590–596.
- (43) Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, Burckhardt D, Girard J, Weintraub BD: Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992;92:631–642.
- (44) Sun ZQ, Ojamaa K, Coetzee WA, Artman M, Klein I: Effects of thyroid hormone on action potential and repolarizing currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E302–307.
- (45) Tiethe M, Lupi GA, Gutzwiller F, Grob PJ, Studer H, Burgi H: Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? *Br Heart J* 1981;46:202–206.
- (46) Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Bastenie PA: Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. *Lancet* 1967;2:800–802.
- (47) Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A: Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism *Thyroid* 2000;10:981–984.
- (48) Weissel M: Hyperthyroidism and heart. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:157–161.
- (49) Zettinig G, Flores J, Passler C, Zangeneh M, Dudeczak R: EKG Beispiel: Hypothyreose. *J Kardiologie* 2000;7:313
- (50) Zhang J, Lazar MA: The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol* 2000;62:439–466.