

**Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen**

**Abteilung für Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer**

**Veränderungen der Schilddrüsenparameter TSH, fT3 und  
fT4 im Verlauf einer Entgiftungs-/Entwöhnungstherapie bei  
Alkoholkranken**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Katarzyna Agata Fischmann, geb. Brzóstowska**

**aus  
Poznań/Polen  
2005**

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. J. Gaertner

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K. Mörike

**in Erinnerung an Ines Gaertner**

**gewidmet meinen Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
1.1 Physiologie der Schilddrüsenhormone.....	7
1.1.1 Einführung:.....	7
1.1.2 Biosynthese, Sekretion, Speicherung, Transport und Abbau der Schilddrüsenhormone.....	7
1.1.3 Regulationsmechanismen der Schilddrüsenfunktion.....	9
1.1.4 Wirkungen der Schilddrüsenhormone .....	11
1.2 Störungen der Schilddrüsenfunktion .....	12
1.2.1 Einführung.....	12
1.2.2 Hyperthyreose.....	12
1.2.3 Hypothyreose .....	14
1.2.4 Medikamente und Schilddrüsenfunktionsstörungen.....	14
1.2.5 Andere extrathyreoidale Faktoren .....	17
1.2.6 Schilddrüsenparameter und Alkohol.....	18
1.3 Ziele und Fragestellung der Untersuchung .....	18
2. Material und Methodik .....	19
2.1 Patienten.....	19
2.2 Einschlusskriterien.....	19
2.2.1 ICD 10.....	20
2.2.2 DSM-IV.....	20
2.3 Patientendaten.....	21
2.4 Bestimmung der Schilddrüsenparameter.....	22
2.4.1 Biologische Grundprinzipien der MEIA – Reaktion.....	22
2.4.2 Referenzbereiche der Enzymimmunoassays .....	23
2.5 Analyse der Daten .....	23
3. Ergebnisse .....	25
3.1. Patienten.....	25
3.2 Schilddrüsenparameter.....	25
3.2.1 TSH.....	25
Tabelle 3: Ergebnisse der Laborwerte .....	25
3.2.2 fT3 (Trijod-Thyronin).....	28
3.2.3 fT4 (Thyroxin).....	31
4. Diskussion .....	35
4.1. Schilddrüsenparameter.....	35
4.1.1. Alkoholismus und Hyperthyreose .....	35
4.1.2 fT3 und Alkoholentzug.....	43
4.1.3 fT4 und Alkohol .....	46
4.1.4 TSH und Alkohol .....	46
5. Zusammenfassung.....	49
6. Literaturverzeichnis .....	53

## Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DSM-IV	Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen
fT4	freies L-3,5,3',5' – Tetrajodthyronin
fT4a	fT4 bei der Aufnahme
fT4e	fT4 bei der Entlassung
fT3	freies L –3,5,3' - Trijodthyronin
fT3a	fT3 bei der Aufnahme
fT3e	freies L – 3,5,3' – Trijodthyronin bei der Entlassung
DJT	3,5 –Dijodtyrosin
HCG	Humanes Chorion Gonadotropin
HPT	Hypothalamisch – hypophysär – thyreoidal
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICD 10	International Classification of Diseases 10
MEIA	Mikropartikel-Enzymimmunoassay
MJT	3 -Monojodtyrosin
MUP	4 – Methylumbelliferyl -Phosphat
MW	Molekulargewicht
PBI	Protein-gebundenes Jod
rT3	reverses L -3,5,3' - Trijodthyronin
T3	L – 3,5,3'-Trijodthyronin
TBA	Thyroxin- bindendes Albumin
TBG	Thyroxin – bindendes Globulin
TBPA	Thyroxin – bindendes Präalbumin

T4	L – 3,5,3',5' -Tetraiodthyronin (Thyroxin)
TRH	Thyreotropin – Releasing - Hormon (Thyreoliberin)
T3RU	T3-Aufnahme
TSH	Thyreoidea- stimulierendes Hormon
TSHa	TSH bei der Aufnahme
TSHe	TSH bei der Entlassung
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# 1. Einleitung

Hormone (gr. anregen) sind biochemische Botenstoffe. Diese koordinieren Aktivitäten der verschiedenen Zellen im Körper. Der Ausdruck Hormon wurde von William Bayliss und Ernst Starling zur Beschreibung der Sekretinwirkung benutzt (Bayliss und Starling 1902).

## 1.1 Physiologie der Schilddrüsenhormone

### 1.1.1 Einführung:

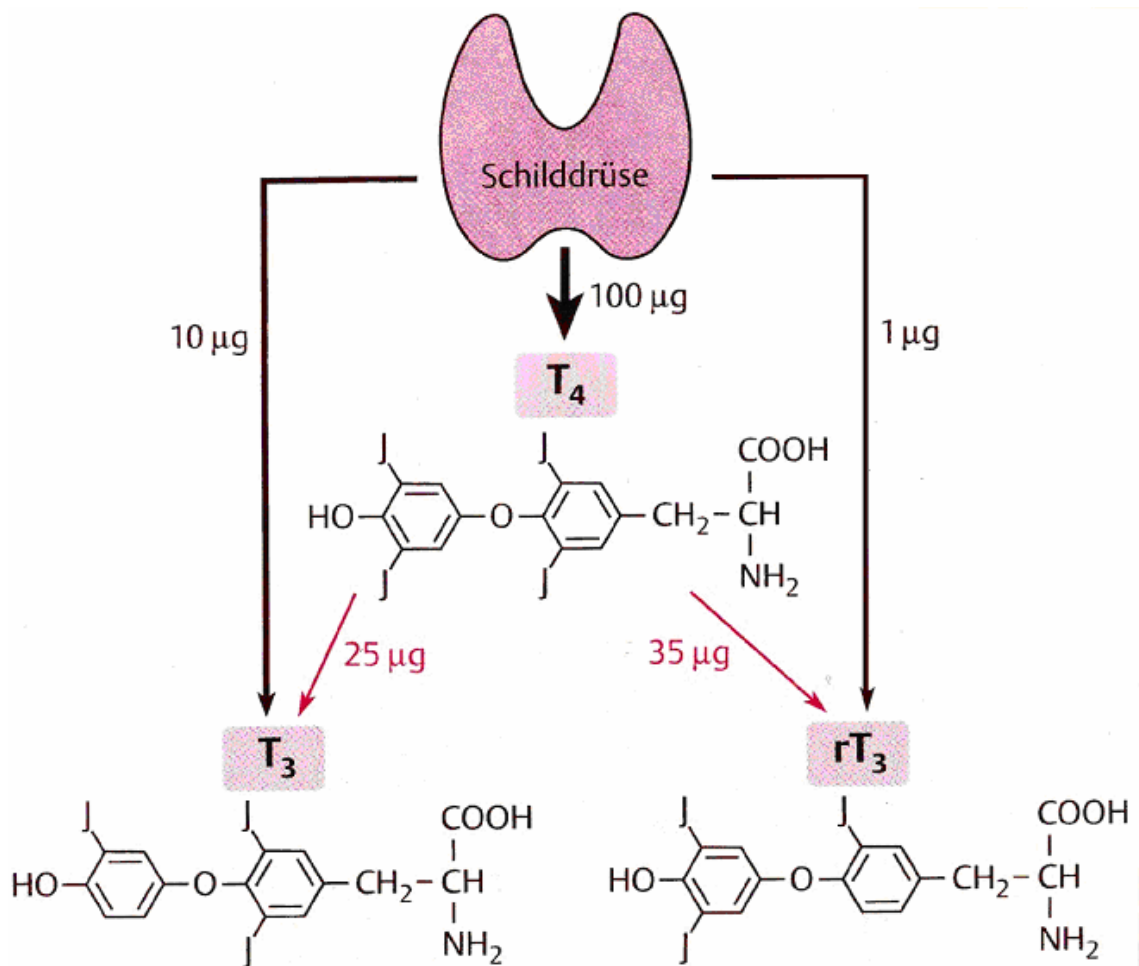
Schilddrüsenhormone wirken primär auf die Genexpression. Im Gegensatz zu anderen Hormonen (Adrenalin und Glucagon) müssen sie, ähnlich wie z.B. auch Steroidhormone in die Zelle eindringen um die Wirkung zu entfalten (Stryer 1994).

### 1.1.2 Biosynthese, Sekretion, Speicherung, Transport und Abbau der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüse versorgt den Organismus mit den Hormonen L – 3, 5, 3',5'-Tetraiodthyronin (Thyroxin = T<sub>4</sub>) und L – 3, 5, 3'-Trijodthyronin (T<sub>3</sub>). Zur Synthese der Schilddrüsenhormone wird das Spurenelement Jod benötigt (der tägliche Bedarf beträgt 150 – 200µg, WHO). Veränderungen der über die Nahrung zugeführten Jodmenge haben aus diesem Grund Einfluss auf die Morphologie und die Funktion der Schilddrüse. Zunächst werden zwei Jodionen aktiv in Thyreozyten aufgenommen und zu J<sub>2</sub> oxidiert (Jodination). Durch den Einbau in Tyrosinreste entstehen 3 – Monojodtyrosin und 3, 5 – Dijodtyrosin (Jodisaton). Anschließend erfolgt durch Kopplung aus je einem Molekül MJT und einem Molekül DJT das L – Trijodthyronin (T<sub>3</sub>) und aus zwei Molekülen DJT das L – Tetraiodthyronin (T<sub>4</sub>; Thyroxin) (Pfannenstiel et al. 1999) Abbildung 1.

3, 5, 3',5'- Tetraiodthyronin (T<sub>4</sub>) und 3, 5, 3'- Trijodthyronin (T<sub>3</sub>) werden als sterisch links – drehende stoffwechselaktive Isomere gespeichert. Die

Freisetzung der Schilddrüsenhormone erfolgt durch Proteolyse des Thyreoglobulins. Täglich werden ca. 100 µg T4 und 10 µg T3 ins Blut abgegeben. Die biologische Halbwertszeit beträgt bei T4 190 Stunden, bei T3 19 Stunden (Pffannenstiel et al. 1999).



**Abbildung 1:**

Chemische Zusammensetzung der Schilddrüsenhormone und ihre tägliche Produktion sowie periphere Umwandlung (aus Horn 1999)

99,5 % der Schilddrüsenhormone sind an Transportproteine gebunden. Nur freie Schilddrüsenhormone sind aktiv. Ca 60 % des T4 wird von Thyroxin-bindendem Globulin (TBG, MW 68 000 D), 30 % von Thyroxin-bindendem Albumin (TBA, MW 68 000 D) und 10 % von Thyroxin-bindendem Präalbumin



(TBPA, MW 54 000 D) transportiert. T3 wird bevorzugt an Albumine gebunden (Horn et al. 1999; Pfannenstiel et al. 1999).

<b>TBG erhöht</b>	<b>TBG erniedrigt</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Orale Kontrazeptiva und andere Östrogenpräparate</li> <li>• Andere Medikamente (Tamoxifen, Clofibrat, Opiate)</li> <li>• Hungerzustände</li> <li>• Akute Hepatitis</li> <li>• Komp. Leberzirrhose</li> <li>• Akute intermitt. Porphyrrie</li> <li>• Genetisch bedingt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamente (Androgene, Glukokortikoide in hoher Dosierung, Asparaginase)</li> <li>• Dekompensierte Leberzirrhose</li> <li>• Schwere katabole Zustände</li> <li>• Nephrotisches Syndrom</li> <li>• Aktive Akromegalie</li> <li>• Genetisch bedingt</li> </ul>

**Tabelle 1:** Veränderungen des Thyroxin-bindenden Globulins im Rahmen von nicht thyroidalen Erkrankungen

### 1.1.3 Regulationsmechanismen der Schilddrüsenfunktion

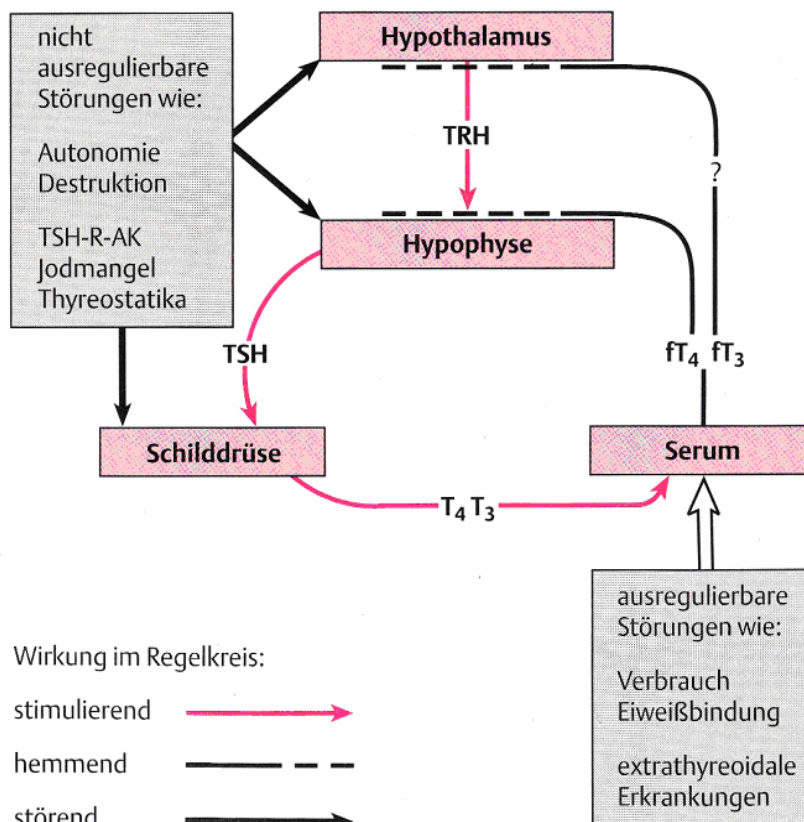
Die Konzentration der Schilddrüsenhormone wird von der Hypothalamus-Hypophysen – Achse und von peripheren Regelmechanismen gesteuert. Das hypophysäre Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 28 000 Dalton. Dieses Hormon wird von den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappen synthetisiert. Ähnlich wie andere Hormone des HVL wird TSH pulsatil freigesetzt. Die Serumkonzentration von TSH unterliegt einer Tagesrhythmik. Die höchsten Konzentrationen werden um Mitternacht, die niedrigsten am Nachmittag gemessen (Horn et al. 1999).

TSH besteht aus zwei Untereinheiten ( $\alpha$  und  $\beta$ ). Für die hormonspezifische und immunologische Spezifität sind die  $\beta$  - Untereinheiten verantwortlich. Für die biologische Wirkung sind beide Untereinheiten erforderlich.

Das TSH bindet an der Oberfläche der Thyreozyten und stimuliert, durch Wechselwirkung mit einem spezifischen Rezeptor, die Produktion und Sekretion der Hormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3). Der TSH –

Rezeptor gehört zur Superfamilie der G- Protein-gekoppelten membranständigen Rezeptoren. Die Jodaufnahme und die Synthese von Thyreoglobulin werden von TSH beeinflusst. Die Produktion und Sekretion von TSH werden durch Thyreotropin – Releasing – Hormon (TRH) stimuliert. TRH ist ein Tripeptid und wird im Hypothalamus (Hypophyseotrope Zone) produziert. Die TRH/TSH – Abgabe wird durch eine klassische negative Rückkopplung reguliert (Abbildung 2): erhöhte T3 – und/oder Plasmaspiegel unterdrücken die TSH – Produktion. Bei erniedrigten T3 und/oder T4 Plasmaspiegeln wird die TRH/TSH Abgabe gesteigert (Pfannenstiel et al. 1999).

Neuere Erkenntnisse zeigen, dass auch Somatostatin und Dopamin die TSH – Freisetzung steuern können. Das lässt darauf schließen, dass der Hypothalamus über eine stimulierende und hemmende Wirkung die TSH – Produktion beeinflussen kann (Reinwein und Benker 1996).



**Abbildung 2:** Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis

#### 1.1.4 Wirkungen der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone beeinflussen zahlreiche metabolische Prozesse und Organfunktionen. Sie sind für verschiedene biochemische Vorgänge im Körper verantwortlich. Die Schilddrüsenhormone entfalten ihre Wirkung auf intrazelluläre Ebene. Der Haupttransport erfolgt wahrscheinlich durch passive Diffusion, darüber hinaus spielt auch ein energieabhängiger Carriermechanismus eine Rolle. Die Schilddrüsenhormone dringen aktiv in den Zellkern ein und binden an spezifische Schilddrüsenhormonrezeptoren ( $TR\alpha$  und  $TR\beta$ ). Es handelt sich um zwei nukleäre Rezeptoren mit hoher Homologie. Durch diese Bindung wird die Transkription induziert (Pfannenstiel et al. 1999).

Allgemeine Funktion der Schilddrüsenhormone beruht auf der Stimulation des Sauerstoffverbrauchs. Sie steigern den ATP-Verbrauch durch Stimulierung der Na-K-Pumpe in Zellmembranen. Die Schilddrüsenhormone beeinflussen den Kohlenhydratstoffwechsel und führen zur Beschleunigung der intestinalen Resorption von Kohlenhydraten, zu einer Steigerung der Glukoneogenese, Glykolyse, Glykogensynthese, Glykogenolyse. Sie stimulieren den Fettstoffwechsel durch Steigerung der Fettmobilisierung und des Abbaus von Speicherfetten. Auf den Eiweißstoffwechsel wirken die Schilddrüsenhormone anabol, erst bei erhöhten Werten katabol. Sie beeinflussen das Wachstum und die Entwicklung des Gehirns. Bei der Hypothyreose im Wachstumsalter wird Minderwuchs, bei Hyperthyreose vermehrtes Längenwachstum mit verzögertem Schluss der Epiphysenfugen beobachtet. Die fetale und neonatale Hypothyreose kann zur irreversiblen Reifungsstörung führen (Kretinismus). Thyreoidhormone aktivieren Osteoklasten und Osteoblasten, steigern dadurch den Knochenumsatz, was bei der Hypothyreose eine Osteoporose zur Folge haben kann. Die Schilddrüsenhormone steigern die Ansprechbarkeit auf Katecholamine. Dementsprechend wird die Beeinflussung des Grundumsatzes verstärkt. Zusätzlich sind die Schilddrüsenhormone für eine Reihe anderer physiologischer Prozesse von großer Bedeutung (Pfannenstiel et al. 1999); (Horn et al. 1999).

## **1.2 Störungen der Schilddrüsenfunktion**

### **1.2.1 Einführung**

Eine Störung der Hypothalamus – Hypophysen – Schilddrüsen – Achse kann zur einer Überproduktion oder einer Unterproduktion führen.

Schilddrüsenfunktionsstörungen sind durch einen Überschuss (Hyperthyreose) oder einem Mangel (Hypothyreose) an freien Schilddrüsenhormonen im Serum charakterisiert. Die primäre Hyperthyreose (z. B. bei Basedowscher Krankheit, Schilddrüsenadenom oder Knotenstruma) geht mit einer hohen Konzentration an Schilddrüsenhormonen und einer erniedrigten TSH – Konzentration einher. In Fällen einer primären Hypothyreose sind die T3 und T4 – Konzentrationen niedrig und die TSH – Konzentration signifikant erhöht.

Im Falle einer Funktionsstörung der Hypophyse (aufgrund einer Hypothalamusstörung oder einer Hypophysenerkrankung), d.h. bei der zentralen Hypothyreose, werden häufig trotz signifikanter Erniedrigung von T3 und/oder T4 normale oder nur leicht erhöhte TSH – Werte beobachtet (Horn et al. 1999; Pfannenstiel et al. 1999).

### **1.2.2 Hyperthyreose**

Die Hyperthyreose ist gekennzeichnet durch erhöhte Konzentration freier Schilddrüsenhormone im Serum mit einer gesteigerten Hormonwirkung in der Peripherie. Man unterscheidet zwischen der immunogenen und der nicht – immunogenen Form der Hyperthyreose. Zu den Ursachen einer immunogenen Hyperthyreose gehört der Morbus Basedow. In 90 % der Fälle kommen im Rahmen dieses Autoimmunprozesses autoreaktive Antikörper vom IgG –Typ vor, die an die TSH – Rezeptoren binden und die Schilddrüse stimulieren (Horn et al. 1999; Pfannenstiel et al. 1999).

Die häufigste Ursache einer nicht – immunogenen Hyperthyreose im Erwachsenenalter nach dem 60. Lebensjahr ist die Schilddrüsenautonomie

(autonomes Adenom oder multifokale funktionelle Autonomie). Als weitere, seltene Ursachen einer Hyperthyreose sind zu nennen:

- Hyperthyreose bei Schilddrüsenneoplasie
- TSH – produzierender Hypophysentumor
- HCG – assoziierte Hyperthyreose
- Thyreoiditis
- Hyperthyreosis factitia

Die Symptome einer Hyperthyreose sind vielfältig. Erhöhter Grundumsatz kann zur Gewichtsabnahme führen (trotz gesteigerten Appetits und vermehrter Nahrungsaufnahme). Es werden Schweißneigung und Wärmeintoleranz als Ausdruck der gesteigerten Wärmeproduktion beobachtet.

Kardiovaskuläre Veränderungen treten in Form von Tachyarrhythmien häufig auf. Eine große Blutdruckamplitude findet sich als Folge eines erhöhten systolischen und erniedrigten diastolischen Blutdrucks.

Gastrointestinale Symptome treten in Form von Diarrhöe auf. Es werden Haut und Haarveränderungen mit vermehrter Schweißneigung beobachtet.

Zu den zentralnervösen Auswirkungen gehören emotionale Labilität, feinschlägiger Tremor und Unruhezustände. Häufig kommt es zur Muskelschwäche. Seltener Lidschlag und Zurückbleiben des Oberlides bei Blicksenkung werden auch beobachtet.

Im Hinblick auf die psychiatrische Symptomatik werden schizophrene, maniforme und delirante Bilder beobachtet. Zum Erscheinungsbild leichter Hyperthyreosen gehören vermehrte Nervosität, Aggressivität, Schlafstörungen (Horn et al. 1999; Pfannenstiel et al. 1999).

### **1.2.3 Hypothyreose**

Als Hypothyreose wird Mangel an Schilddrüsenhormonen bezeichnet. Bei der primären Hypothyreose liegt die Störung im Organ selbst. Der intakte Regelkreis reagiert meistens mit vermehrter TSH – Produktion. Im Fall einer kompensierten Hypothyreose liegen die T3 und T4 – Werte im unteren Normbereich. Im Rahmen einer sekundären oder einer tertiären Hypothyreose kommt zu keinem Anstieg der TSH – Werte, da der Regelkreis gestört ist. Die Ursache liegt meistens in der Hypophyse oder im Hypothalamus.

Sehr selten kommen die peripheren Hypothyreosen vor (im Rahmen einer Nephropathie oder bei einer exsudativen Enteropathie). Die konnatale Hypothyreose kann unbehandelt zum Kretinismus führen. Hypothyreosen im Erwachsenenalter sind meistens die Folge einer Hashimoto – Thyreoiditis. Hier handelt sich um eine Autoimmunthyreoiditis, die durch eine lymphozytäre Infiltration und Vergrößerung der Schilddrüse charakterisiert ist.

Die Symptome einer Hypothyreose sind durch die Herabsetzung zahlreicher Stoffwechselprozesse gekennzeichnet. Die Patienten leiden unter Schwäche, Lethargie, Müdigkeit, Erschöpfung sowie Verlangsamung der Sprache und Gedanken. Zum Teil sind die Symptome mit depressiven Krankheitsbildern assoziiert. Es werden eine Kälteintoleranz, Myxödem, kühle, trockene Haut, glanzloses, brüchiges Haar, heisere Stimme, Bradykardie, Herzvergrößerung, Obstipationen, Zyklusstörungen beobachtet (Horn et al. 1999; Pfannenstiel et al. 1999).

### **1. 2. 4 Medikamente und Schilddrüsenfunktionsstörungen**

Schilddrüsenparameter fT3, fT4, TSH können durch zahlreiche Medikamente beeinflusst werden. Diese können über Interaktionen mit Neurotransmittern entstehen. Eine verstärkte TSH – Ausschüttung wird z.B. durch den peripheren Dopamin-Antagonisten (Metoclopramid) induziert. Vermehrte TSH –Sekretion wird nach Gabe von Domperidon, Sulpirid, Haloperidol

(Dopaminantagonisten mit zentraler Wirkung), Biperiden (Anticholinergikum) beobachtet (Übersicht in: (Gittoes und Franklyn 1995; Wenzel 1996).

Zu einer TSH – Sekretionssenkung führen Dopaminagonisten wie L –Dopa und Bromocriptin.

Veränderungen der Schilddrüsenparameter im Serum treten auch durch Zunahme der Transportproteine auf. Die Menge an Thyroxin – bindendes Globulin (TBG) steigt unter Östrogeneinfluß, Opium oder Amphetaminmissbrauch (Wenzel 1996). Androgene führen zu veränderten T4/T3 – Werten durch Abnahme der Transportproteine. Die Veränderungen können auch durch kompetitive Effekte an Transportproteinen oder durch Enzyminduktion erfolgen.

**Tabelle 2**

Substanz		T4	fT4	T3	TSH	Bedeutung für die Diagnostik
Änderung von Transportproteinen	Östrogene	↑	↔	↑	↔	TSH- Abfall nach Kurzmedikation FT4 ↑ nach Kurzzeitgabe FT4 ↓ nach Langzeitgabe FT4-Erhöhung mit Analog-assays verstärkt
	Heroin, Methadon	↑	↑	↑	(↓)	
	Androgene	↓	↔	↓	↔	
	Salicylate	↓	↑	↓	↔	
	Heparin	↔	↑	↔	↔	
	Fenclofenac, Fenpropfen	↓	(↓)	↓	(↓)↔	
	Phenylbutazon	↓	↑↓	↔	↔	
	Furosemid	↓	↑	(↓)	(↑↓)	
	Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital	↓	(↓)	↓	(↑↓)	
Enzym- induktion	Rifampicin	↓	↓	↑	↔	

Substanz		T4	fT4	T3	TSH	Bedeutung für die Diagnostik
Hemmung der Hemmung der Schilddrüsen- T4 → T3 Konversion funktion	Propranolol	↔	↔	↓	↔	T3 häufig unverlässlich  Schilddrüsentests während 2 Wochen unzuverlässig Schilddrüsentests generell unzuverlässig
	Glukokortikoide	↓	(↓)	↓	(↓)	
	Rö – Kontrastmittel	(↑)	(↑)	↓	(↑)	
	Amiodaron	↑	↑	↓	↓	
	Jodid	↓	↓	↓	↑	
	Na – Nitroprussid	↓				
	Minocyclin	↓				
	Metoclopramid	↔	↔	↔	↑	
	Domperidon	↔	↔	↔	↑	
	Sulpirid	↔	↔	↔	↔	
Änderung der TSH-Sekretion	Chlorpromazin	↔	↔	↔	↔	Störungen vorübergehend Medikation muss 6 bis 8 Wochen vor Schilddrüsen-Untersuchungen abgesetzt werden
	Haloperidol	↔	↔	↔	↔	
	Biperiden	↔	↔	↔	↔	
	Dopamin	↔	↔	↔	↓	
	L – Dopa	↔	↔	↔	↓	
	L – Asparaginase	(↓)	(↓)	(↓)	↔	
	D – Thyroxin	↑	↑	(↑)	↓	

**Tabelle2:** Beeinflussung der Schilddrüsenparameter durch Medikamente, Einteilung anhand der Wirkungsmechanismen (nach (Wenzel 1996))



Bestimmte Medikamente führen zu Veränderungen, indem sie die Enzymaktivität des Jodthyronin – Stoffwechsel beeinflussen. Das kann wiederum erniedrigte Werte Gesamt T4, FT4 und den FT4 – Index zur Folge haben (Gittoes und Franklyn 1995).

Andere Präparate hemmen die T4→ T3 Konversion. Der Effekt wird bei jodhaltigen Röntgen - Kontrastmitteln beobachtet. Dies kann einen T4 - Anstieg und T3 – Abfall verursachen und zur vermehrten TSH Produktion führen (Gittoes und Franklyn 1995). Die folgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht der wichtigeren pharmakologischen Substanzen, die Serumwerte von T4, fT4, T3 und TSH verändern (Wenzel 1996)

### **1. 2. 5 Andere extrathyreoidale Faktoren**

Zahlreiche Erkrankungen gehen mit einer Änderung der Schilddrüsenparameter einher. Dabei ist die Korrelation mit Endokrinen Störungen wie z.B. dem M. Addison, M. Cushing oder Diabetes Mellitus leicht ersichtlich (Pfannenstiel et al. 1999).

Der Zusammenhang mit Mangel und Fehlernährung scheint vor allem über die insuffiziente Versorgung mit Spurenelementen (Selen, Zink) bzw. Jod als essentiell Element der Schilddrüsenhormone zu bestehen (Pfannenstiel et al. 1999).

Auch Stresszustände wie Sepsis, Verletzungen und schwere Verbrennungen, kardiogener Schock oder pulmonale Insuffizienz scheinen einen Einfluss auf Schilddrüsenfunktion, überwiegend über einen erhöhten TSH-Spiegel zu haben (Horn et al. 1999).

Zahlreiche psychiatrische Erkrankungen sind ebenfalls mit Änderungen in der HPT-Achse assoziiert: nahezu alle antidepressiven Therapien, sowohl medikamentös als auch Schlafentzug, Elektrokrampftherapie etc., verändern die Schilddrüsenparameter der Patienten, wobei die Höhe der Änderung zu der Wirkung korreliert scheint (Baumgartner 1993); (Baumgartner und Campos-Barros 1993); (Wenzel 1996). Auch können hohe Dosen an T4 bei

therapierefraktären Depressionen (Bauer et al. 1998) oder terapierefraktären Patienten mit non-rapid-cycling Bipolaren Störungen (Baumgartner et al. 1994) den Verlauf der Erkrankung signifikant verbessern, wobei insbesondere die Effekte auch langfristig zu beobachten sind (Bauer et al. 2002). Während der akuten Exazerbation einer schizophrenen Psychose konnten erhöhte T4-Spiegel nachgewiesen werden, während die T3, rT3 und TSH-Spiegel im Normbereich lagen (Baumgartner et al. 2000).

### **1. 2. 6 Schilddrüsenparameter und Alkohol**

Längerfristiger Alkoholkonsum führt, sowohl über die direkte toxische Wirkung, als auch über Störung der Leberfunktion und damit des Metabolismus, zu zahlreichen endokrinologischen Veränderungen. Da die Leber eine bedeutende Rolle in der Regulation der Schilddrüsenhormone spielt, wird auch die thyreotrope Achse durch chronischen Alkoholkonsum beeinflusst. Zahlreiche Studien haben sich bisher mit den Veränderungen der Schilddrüsenparameter bei Alkoholabhängigen befasst, wobei meist kleine Patientenzahlen sowie uneinheitliche Einschlusskriterien die Wertigkeit der Studien einschränkten. Eine Übersicht der bisher publizierten Daten findet sich in Tabelle 4 und wird im Rahmen der Diskussion erörtert.

### **1.3 Ziele und Fragestellung der Untersuchung**

Auf den Suchtstationen wurde die Erfahrung gemacht, dass die pathologische Schilddrüsenparameter fT3, fT4, TSH bei Alkoholkranken zur Beginn der Entgiftung/Entwöhnungstherapie häufig seien, sich aber später spontan normalisieren.

In dieser Studie soll systematisch überprüft werden ob es solche zeitabhängigen Trends gibt und welche Einflussvariablen die Veränderungen erklären könnten.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Patienten**

Eingeschlossen wurden 70 erwachsene Patienten mit einer primären / sekundären Alkoholabhängigkeit in der Folge einer weiteren psychiatrischen Störung/Komorbidität welche sich in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie zur Entgiftungstherapie mit anschließender Entwöhnungstherapie vorstellten. Patienten, welche die Therapie vorzeitig, also während des sechswöchigen stationären Aufenthalts, abbrachen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, bei welchen nicht alle Laborparameter des Studienprotokolls untersucht wurden. Patienten, bei welchen die Laborparameter vollständig abgenommen wurden, bei denen jedoch weitere Parameter (z.B. Alkoholmenge, Alkoholart, Gewicht) nicht ausreichend dokumentiert waren, wurden protokolliert, die Ergebnisse der Laboruntersuchungen aber nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen.

Die Kontrolle der Schilddrüsenparameter gehört zum laborchemischen Eingangsserum aller Patienten. Bei pathologischen Werten werden diese aus klinischen Notwendigkeiten auch bei Entlassung bestimmt.

Alle Patienten wurden über die begleitende Dissertation informiert und stimmten der Abnahme eines Serumröhrchens zur Kontrolle auch bei der Entlassung mündlich in allen Fällen zu.

Ein positives Votum der Ethikkommission zur Durchführung der vorliegenden Untersuchung lag vor.

### **2.2 Einschlusskriterien**

Im Rahmen dieser Dissertation wurden von der Doktorandin Gespräche mit den Patienten durchgeführt, zu den auf Seite 21 dargestellten Suchtmittel-

bezogenen Angaben. Alle Patienten haben die Kriterien der Alkoholabhängigkeit nach ICD 10 und DSM-IV erfüllt.

### **2.2.1 ICD 10**

Die ICD 10 Kriterien (Es müssen während der letzten drei Jahren mindestens drei Kriterien gleichzeitig erfüllt sein)

1. Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren.
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums.
3. Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums, nachgewiesen durch die alkoholspezifischen Entzugssymptome oder durch die Aufnahme einer nahe verwandten Substanz, um Entzugssymptome zu mildern
4. Nachweis einer Toleranz. Um die ursprünglich durch niedrigere Dosen erreichten Wirkungen hervorzurufen sind zunehmend höhere Dosen erforderlich
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um den Alkohol zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen.
6. Anhaltender Alkoholkonsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen, wie z. B. Leberschädigung oder Verschlechterung kognitiver Funktionen. Es sollte dabei festgestellt werden, dass der Konsument sich tatsächlich über Art und Ausmaß der schädlichen Folgen im Klaren war oder dass zumindest davon auszugehen ist.

### **2.2.2 DSM-IV**

Ein unangepasstes Muster von Substanzgebrauch führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden, wobei sich mindestens 3 der folgenden Kriterien manifestieren, die zu irgendeiner Zeit in demselben 12-Monats-Zeitraum auftreten:

1. Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien:

- a) Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen
  - b) Deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis
2. Entzugssymptome, die sich durch eines der folgenden Kriterien äußern:
  - a) charakteristisches Entzugssyndrom der jeweiligen Substanz.
  - b) Dieselbe (oder eine sehr ähnliche) Substanz wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden.
3. Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen
4. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren.
5. Viel Zeit für Aktivitäten um die Substanz zu beschaffen, sie zu sich zu nehmen oder sich von ihren Wirkungen zu erholen.
6. Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzmissbrauches aufgegeben oder eingeschränkt.
7. Fortgesetzter Substanzmissbrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Substanzmissbrauch verursacht oder verstärkt wurde.

### **2.3 Patientendaten**

Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme über Alter, Größe, Geschlecht, ICD-10 und DSM IV-Kriterien der Substanzabhängigkeit, Konsumgewohnheiten (täglich eingenommene Alkoholmenge, Art des überwiegend eingenommenen Alkohols), Medikamenteneinnahme und Entzugssymptomatik zum Zeitpunkt der Aufnahme befragt. Das Körpergewicht wurde bestimmt.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie bei der Entlassung wurde jeweils morgens im Rahmen der Routineblutentnahme ein zusätzliches Serumröhrchen entnommen und zur Analyse der Schilddrüsenparameter an das Zentrallabor des Universitätsklinikums weitergeleitet.

## **2. 4 Bestimmung der Schilddrüsenparameter**

Die Bestimmung des TSH ist die sensitivste Screeningsmethode zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktionsstörungen. Sie spiegelt indirekt die kleinsten Veränderungen der Schilddrüsenhormonsekretion wider.

Die thyroideale Hormonproduktion wird durch die T4 Konzentration im Serum widergespiegelt. Aufgrund der hohen Proteinbindung des T4 von über 99% (Pfannenstiel et al. 1999) sollte jedoch nur das freie T4 (fT4) zur Diagnostik herangezogen werden.

T3 entsteht einerseits in der Schilddrüse und wird andererseits durch Dejodisation in der Peripherie aus T4 gebildet. Da ein Grossteil der peripheren Schilddrüsenwirkung über fT3 vermittelt wird, ist die Bestimmung des fT3 in der Schilddrüsendiagnostik obligat.

### **2. 4.1 Biologische Grundprinzipien der MEIA – Reaktion**

Die Probe und Mikropartikel werden gemischt, Analyte binden sich an die Mikropartikel und bilden ein Immunkomplex.

Der Immunkomplex wird irreversibel an die Glasfasermatrix gebunden. Das ungebundene Material wird vom Waschpulver herausgewaschen.

Es wird ein mit alkalischer Phosphatase markiertes Konjugat gegeben. Das Konjugat bindet sich an den Immunkomplex. Die Matrix wird nochmals gewaschen.

Der Dispenser gibt das Substrat 4 – Methylumbelliferyl – Phosphat (MUP) auf die Matrixzelle ab. Es folgt eine Hydrolyse von MUP zu 4 – Methylumbelliferon (MU). MEIA – Optik mißt die Geschwindigkeit, mit der MU gebildet wird. Die Geschwindigkeit der Bildung ist proportional zur Konzentration des Analyts in der Probe (Abbildung 3).

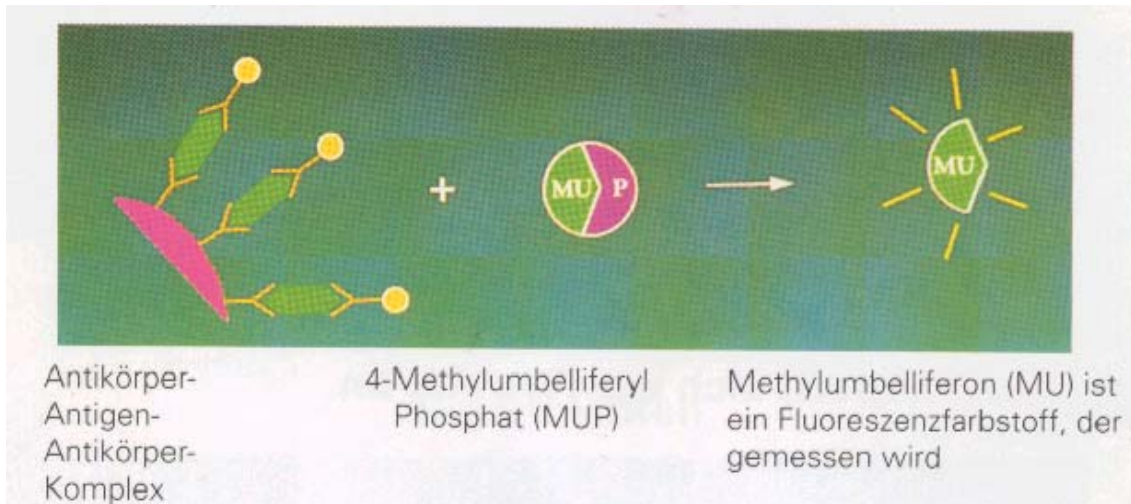


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Funktion eines MEIA-Assays zur Messung der Schilddrüsenparameter.

Sämtliche Analysen erfolgten automatisiert in einem vollselektiven Analysesystem AxSYM (Abbott, Wiesbaden). Die Analysen wurde mit den Assays B7B391 (hTSH Ultrasensitiv zur Bestimmung des TSH), B7A531 (Freies T3) und B7A541 (Freies T4) durchgeführt.

#### 2.4.2 Referenzbereiche der Enzymimmunoassays

TSH: 0,2 – 2,5 mU/l  
 fT3: 210 – 420 µg/dl  
 fT4: 0,3 – 1,7 ng/dl

#### 2.5 Analyse der Daten

Die Daten wurden in eine Datenbank (Excel 2000, Microsoft, Redmond, USA) eingetragen. Die deskriptive statistische Analyse erfolgte mit JMP 5 für Windows (SAS Institute, Cary NC, USA). Ein t-Tests für verbundene Stichproben der Differenzen von TSH bei der Entlassung und TSH bei der Aufnahme, fT3 bei der Entlassung und fT3 bei der Aufnahme, und fT4 bei der Entlassung und fT4 bei der Aufnahme durchgeführt. Um einen eventuellen

Zusammenhang zwischen dem Alkoholisierungszustand zum Zeitpunkt der Aufnahme (Grad der Entzugssymptomatik auf einer vierstufigen Skala) und einem pathologischen TSH-, fT3- oder fT4-Wert bei der Aufnahme (ja oder nein) aufzudecken, wurde der exakte Test von Fisher verwendet. Weiterhin wurden lineare Regressionen mit den Differenzen der TSH-, fT3- und fT4-Werten als abhängigen und der Alkoholmenge als unabhängiger Variable durchgeführt.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patienten

Eingeschlossen wurden insgesamt 70 Patienten. Davon waren 53 männlich und 17 weiblich.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 44 Jahren (SD: 9,1; Spannweite 20-77), das durchschnittliche Gewicht bei 75,9 kg (SD: 13,6; 45-120) bei einer Größe von durchschnittlich 1,73 m (SD 0,08; 1,52-1,91).

#### 3.2 Schilddrüsenparameter

##### 3.2.1 TSH

Bei Aufnahme lag das arithmetische Mittel der TSH- Werte bei 1,38 mU/l (Spannweite 0,00-4,16 mU/l) (Tabelle 3). 16 von 70 Patienten (23%) wiesen pathologische TSH-Werte auf. Davon lagen 5 unterhalb des Grenzwertes von 0,2 mU/l während 11 Patienten erhöhte Werte von über 2,5 mU/l zeigten. Die Verteilung der TSH-Werte ist in Abbildung 4 dargestellt.

**Tabelle 3: Ergebnisse der Laborwerte**

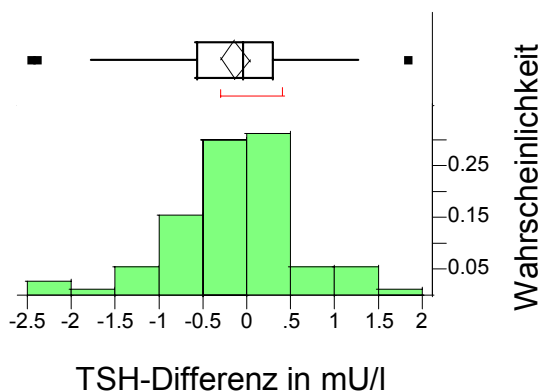
	Normwerte	Durchschnitt	min	max
TSH a [mU/l]	0,2-2,5	1,38	0,00	4,16
TSH e [mU/l]	0,2-2,5	1,28	0,03	3,66
fT3 a [pg/dl]	210-420	268	166	419
fT3 e [pg/dl]	210-420	291	175	444
fT4 a [ng/dl]	0,8-1,7	1,00	0,65	1,60
fT4 e [ng/dl]	0,8-1,7	0,98	0,66	2,86

Bei der Entlassung lagen die korrespondierenden Werte bei durchschnittlich 1,28 mU/l mit einer Spannweite von 0,03 mU/l bis 3,66 mU/l. 11 Patienten (16%) wiesen pathologische Werte auf. 3 Patienten zeigten Werte die unterhalb, 8 Patienten Werte, die oberhalb der Norm lagen (Abbildung 5).

Dabei war keine Regelmäßigkeit im Verlauf unter Therapie zu erkennen. So normalisierten sich die Laborparameter von 3 Patienten welche zum Zeitpunkt der Aufnahme pathologisch niedrige TSH-Spiegel aufwiesen. Bei 2 Patienten blieben die erniedrigten Werte unterhalb der Norm, während ein Patient mit ursprünglich normalem TSH-Spiegel während der Therapie einen pathologisch niedrigen Wert entwickelte (Abbildung 5).

Analog dazu zeigten 5 Patienten über den gesamten Therapiezeitraum pathologisch hohe TSH-Werte, bei 6 Patienten normalisierten sich die Werte unter der Therapie, während 3 Patienten erst unter Therapie pathologisch hohe TSH-Werte entwickelten (Abbildung 5).

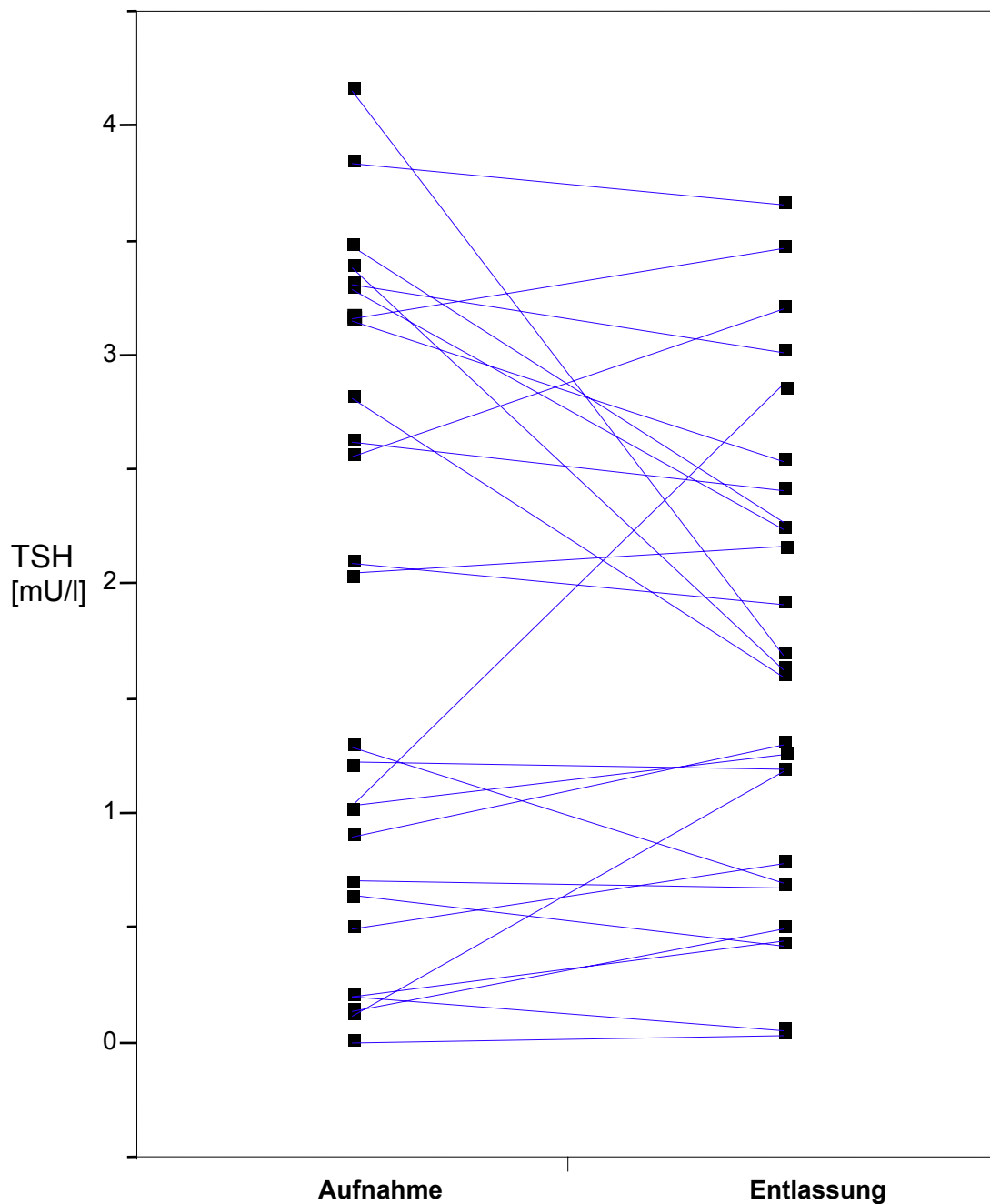
Die Analyse der Veränderungen der TSH-Werte ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei einem p-Wert von 0,16 (Siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4**

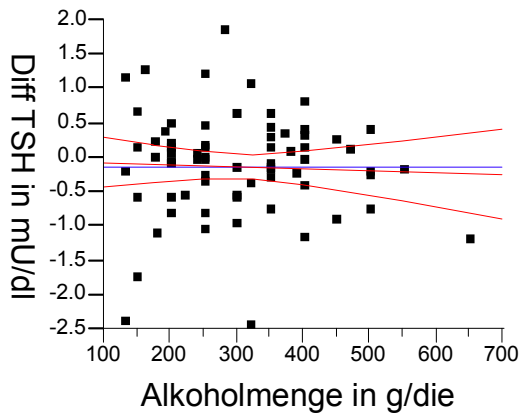
Verteilung der TSH Werte im Verlauf: der TSH-Wert bei Aufnahme wurde von dem TSH-Wert bei Entlassung subtrahiert (95% Konfidenzintervall: -0,30 bis 0,05;  $p = 0,16$ ).

Bei der Subgruppenanalyse der 33 Patienten, bei denen der Alkoholisierungszustand zum Zeitpunkt der Aufnahme bekannt war ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alkoholisierungszustand und einem pathologischen TSH-Wert bei der Aufnahme. Der exakte Test von Fisher zeigte ein Signifikanzniveau von 0,67. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Alkoholmenge, welche die Patienten nach eigenen Angaben vor Beginn der Entgiftung täglich zu sich genommen hatten, und den TSH-Werten im Verlauf zeigte sich nicht ( $p=0,73$ , Bestimmtheitsmaß  $R^2=0,002$ ). Die entsprechenden Werte sind in Abbildung 6 aufgetragen.



**Abbildung 5**

Verlauf der TSH-Werte unter Therapie. Dargestellt sind die Werte derjenigen Patienten welche entweder zu Beginn oder am Ende der Therapie zumindest einen pathologischen Schilddrüsenparameter aufweisen. Deutlich erkennbar ist der uneinheitliche Verlauf der Werte unter Therapie.

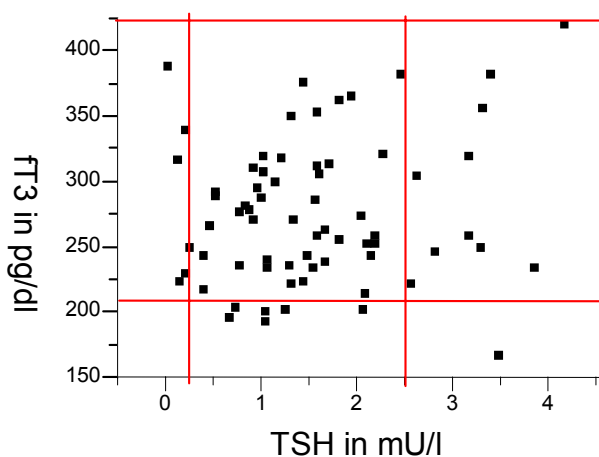


**Abbildung 6**

Scatterplot der Differenzen der TSH-Werte bei Aufnahme und Entlassung gegen die täglich eingenommene Menge an Alkohol. (blau: Mittelwert, rot: Regressionsgerade mit 95%-Konfidenzbereich)

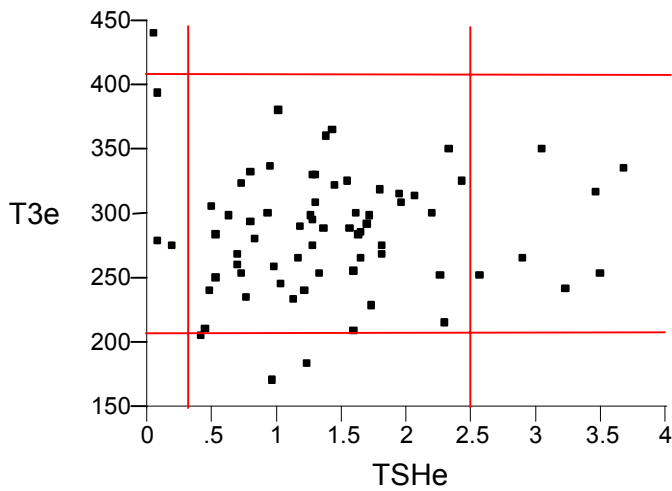
### 3.2.2 fT3 (Trijod-Thyronin)

Bei der Aufnahme lag der Median der fT3 Werte der Patienten bei 268 pg/dl, bei einer Standardabweichung von 55 pg/dl (Tabelle 3). Der minimale Wert lag bei 166 pg/dl, der maximale Wert bei 419 pg/dl. Insgesamt zeigten 7 Patienten bei der Aufnahme pathologische fT3-Spiegel. Diese lagen ausnahmslos unter der Normgrenze von 210 pg/dl (Abbildung 7). Der durchschnittliche fT3-Wert bei der Entlassung lag bei 291 pg/dl, die Standardabweichung betrug 48 pg/dl. Das Minimum war 175 pg/dl, das Maximum 444 pg/dl. 3 Patienten wiesen fT3-Werte auf, welche unter der Normgrenze lagen. Bei einem Patienten lag der Wert nach Ende der Therapie oberhalb der Normgrenze von 420 pg/dl (Abbildung 8).



**Abbildung 7**

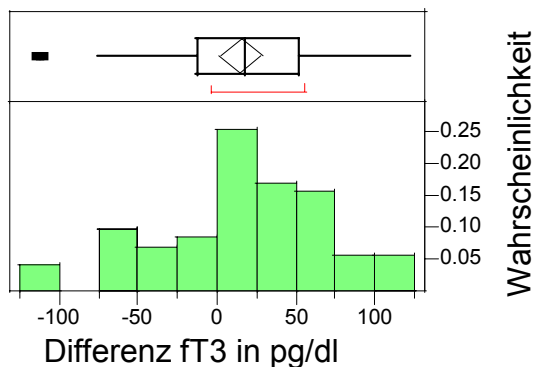
Scatterplot der TSH und fT3-Werte bei Aufnahme. Die roten Linien zeigen die Normbereiche der Parameter. Deutlich erkennbar der fehlende Zusammenhang der beiden Parameter.



**Abbildung 8**

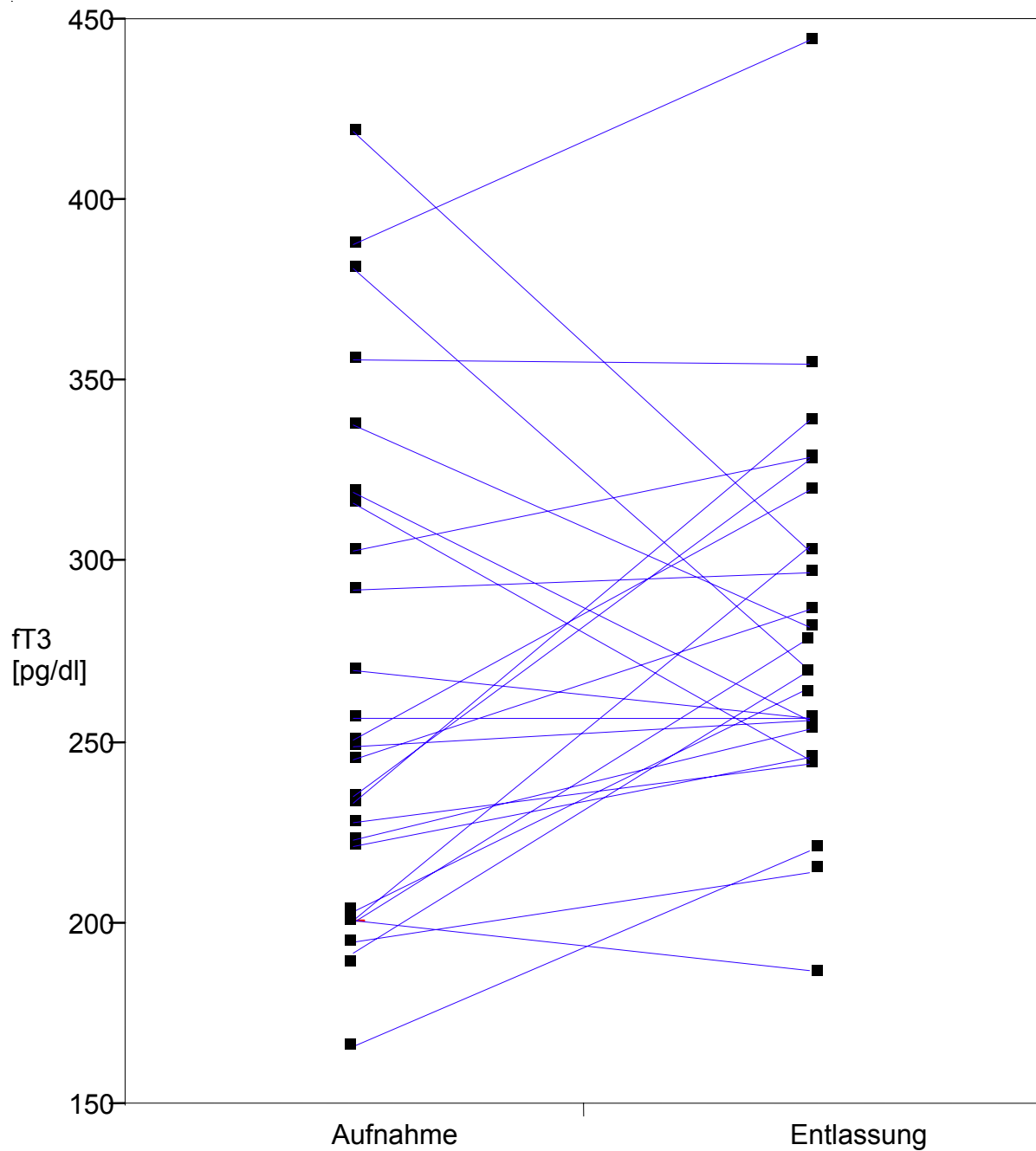
Scatterplot der TSH und fT3-Werte bei Entlassung. Die roten Linien zeigen die Normbereiche der Parameter. Auch hier der fehlende Zusammenhang erkennbar

Bei einem Patienten lagen die fT3 Werte sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung unterhalb der Norm. Alle übrigen Patienten, welche bei der Entlassung pathologische fT3-Spiegel zeigten, lagen zum Zeitpunkt der Aufnahme innerhalb der Norm (Abbildung 10). Dementsprechend normalisierten sich die fT3-Spiegel aller Patienten mit einer Ausnahme, welche bei der Aufnahme pathologische Werte zeigten. Ein konsistenter Verlauf der Werte über den Zeitraum der Therapie konnte nicht nachgewiesen werden, ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Entgiftung zeigte sich nicht, erkennbar an den Differenzen der fT3-Werte bei Therapiebeginn und -ende welche die 0 im Signifikanzintervall enthalten (Abb 9).



**Abbildung 9**

Verteilung der fT3 Werte im Verlauf: der fT3-Wert bei Aufnahme wurde von dem fT3-Wert bei Entlassung subtrahiert.

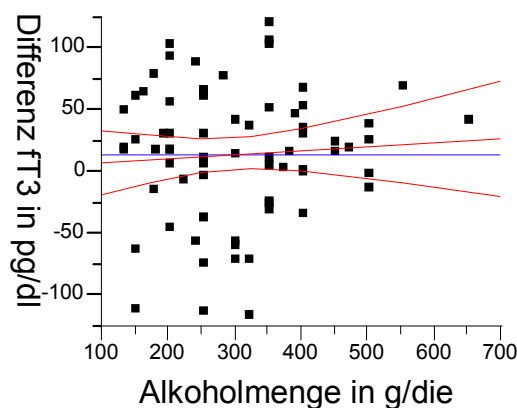


**Abbildung 10**

Verlauf der fT3-Werte unter Therapie. Dargestellt sind die Werte derjenigen Patienten welche entweder zu Beginn oder am Ende der Therapie zumindest einen pathologischen Schilddrüsenparameter aufweisen. Deutlich erkennbar ist der uneinheitliche Verlauf der Werte unter Therapie.

Auch im Falle des fT3 zeigte die Subgruppenanalyse der Patienten anhand des Alkoholisierungszustands bei der Aufnahme kein einheitliches Bild. Eine Korrelation der T3-Werte zu den Entzugerscheinungen mittels Fischer-Test ergab ein Signifikanzniveau von 1,0. Der einzige Parameter zu welchem die fT3 Werte korrelierten war das Alter der Patienten ( $p=0.0019$ ).

In Abbildung 11 sind die fT3-Werte in Abhängigkeit von der Alkoholmenge aufgetragen. Der p-Wert von  $P=0.5726$  zeigt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.



**Abbildung 11**

Scatterplot der Differenzen der fT3-Werte bei Aufnahme und Entlassung gegen die täglich eingenommene Menge an Alkohol. (blau: Mittelwert, rot: Regressionsgerade mit 95%-Konfidenzbereich)

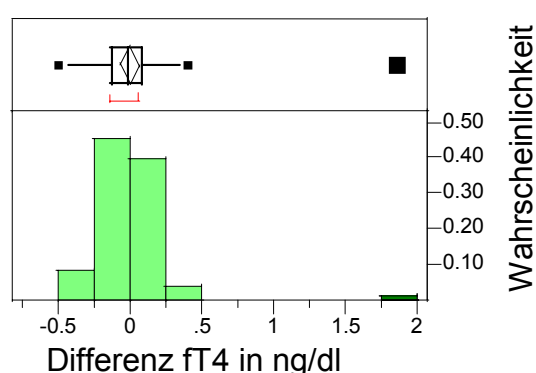
### 3.2.3 fT4 (Thyroxin)

Zu Beginn der Therapie lag der Median der fT4-Werte der Patienten bei 1ng/dl mit einer Standardabweichung von 0,21 ng/dl, wobei die Werte zwischen 0,65 ng/dl und 1,6 ng/dl schwankten. 6 Patienten wiesen dabei pathologisch niedrige Werte unterhalb der Normgrenze von 0,8 ng/dl auf. Kein Patient zeigte erhöhte fT4-Werte (Tabelle 3).

Nach Abschluss des stationären Aufenthalts lag der Median der Werte nahezu unverändert bei 0,98 ng/dl. Allerdings streuten die Werte stärker als bei der Aufnahme, erkennbar an der Standardabweichung von 0,29 ng/dl. Die Zahl der Patienten mit erniedrigten fT4-Werten erhöhte sich auf 10. Von diesen wiesen jedoch nur 2 Patienten bereits vor Beginn der Therapie pathologische Werte auf. Die übrigen 8 Patienten zeigten ursprünglich Werte

zwischen 0,82 ng/dl und 0,92 ng/dl und waren damit grenzwertig innerhalb der Norm. Lediglich 2 Patienten zeigten erhöhte fT4-Werte - in einem Fall grenzwertig erhöht mit 1,71 ng/dl (Normgrenze 1,70 ng/dl) in dem anderen Fall deutlich erhöht mit 2,89 ng/dl. Letzterer zeigte ursprünglich einen Wert von 1,0 und entsprach damit exakt dem Durchschnitt.

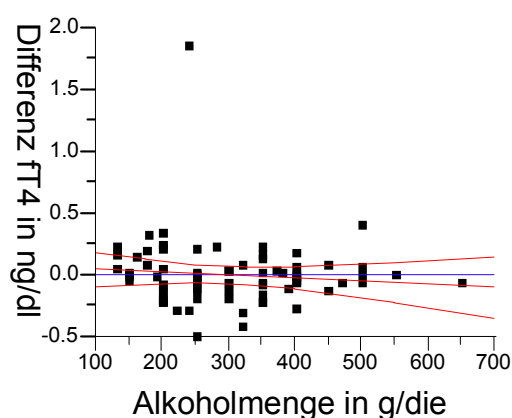
Die Analyse der fT4 Werte im Verlauf zeigte keine signifikante Tendenz, die 0 ist im Signifikanzintervall enthalten (Abbildung 12, Abbildung 14).



**Abbildung 12**

Wahrscheinlichkeitsverteilung der Differenz der fT4-Werte bei Aufnahme und Entlassung. Im Durchschnitt unterschieden sich die Werte kaum, die 0 ist im 95%- Konfidenzintervall enthalten.

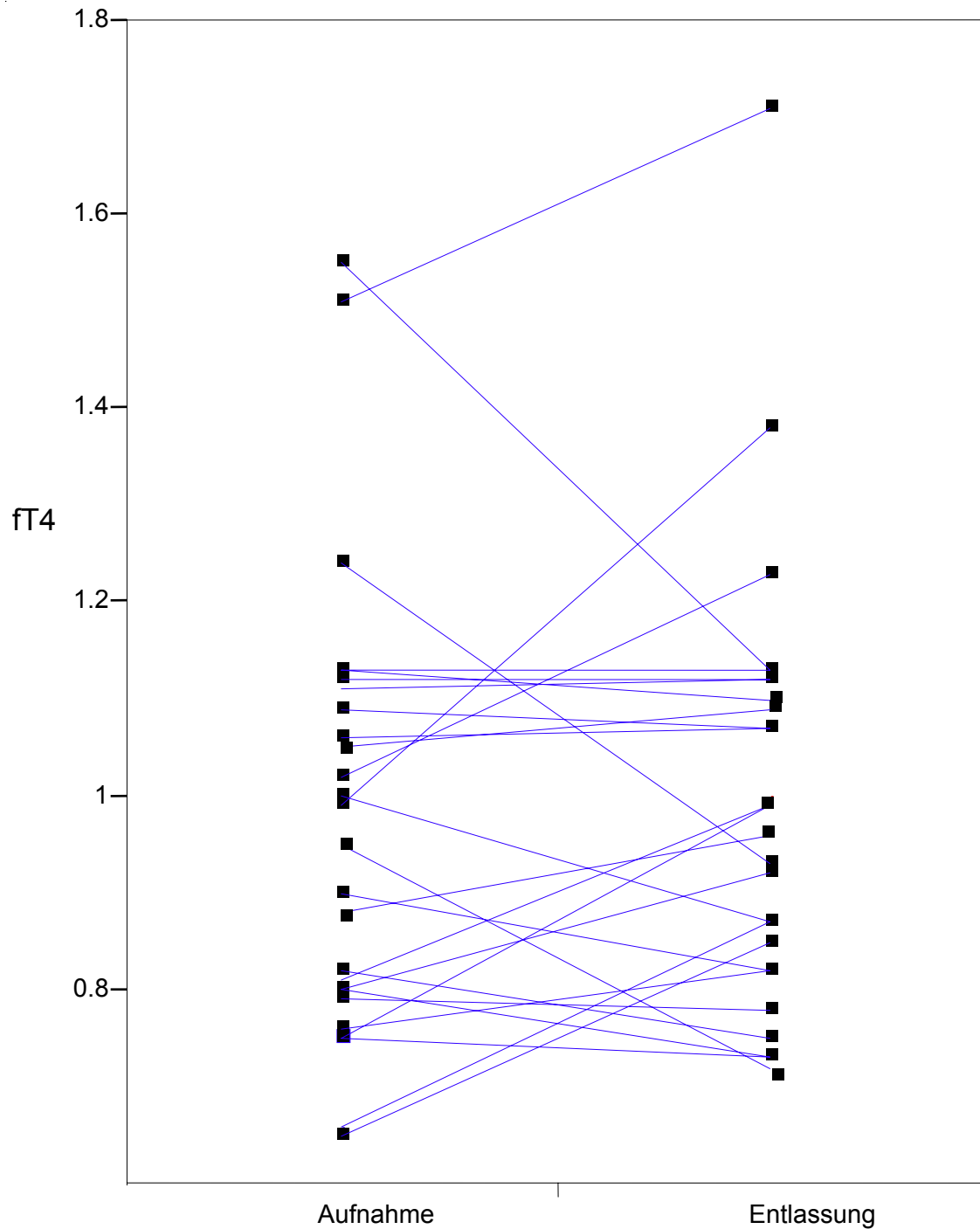
Auch für die fT4 Werte gilt, wie schon für TSH und fT3, dass die Subgruppenanalyse aufgrund des Alkoholisierungszustandes oder der Alkoholmenge keinen signifikanten Zusammenhang zeigte ( $P=0.4175$ ). In Abbildung 13 sind die fT4 Werte der Patienten in Abhängigkeit von der täglich getrunkenen Alkoholmenge aufgetragen.



**Abbildung 13**

Scatterplot der Differenzen der fT4-Werte bei Aufnahme und Entlassung gegen die täglich eingenommene Menge an Alkohol. Die Werte sind um 0 gruppiert. Lediglich ein Patient zeigte eine größere Veränderung im Verlauf. (blau: Mittelwert, rot: Regressionsgerade mit 95%-Konfidenzbereich)

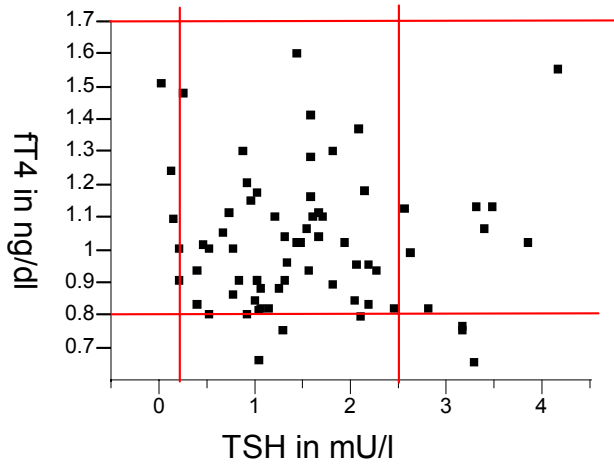




**Abbildung 14**

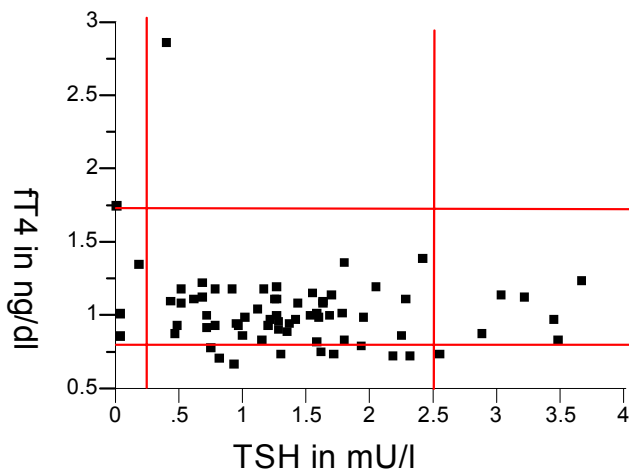
Verlauf der fT4-Werte unter Therapie, wobei aus Gründen der Übersichtlichkeit nur Patienten mit zumindest einem pathologischen Schilddrüsenparameter in die Darstellung aufgenommen wurden. Der Verlauf der Werte unter Therapie ist uneinheitlich, ein Muster lässt sich nicht erkennen.

In den Abbildungen 15 und 16 ist die Verteilung der fT4-Werte bei Aufnahme und Entlassung gegen die entsprechenden TSH-Werte aufgetragen. Deutlich kommt hier der fehlende Zusammenhang der Parameter zur Darstellung.



**Abbildung 15**

Scatterplot der fT4- und TSH-Werte bei Aufnahme. Markierung der Normbereiche. Ein Zusammenhang zwischen den Laborparametern zeigt sich nicht.



**Abbildung 16**

Scatterplot der fT4- und TSH-Werte bei der Entlassung. Markierung der Normbereiche. Auch hier ist kein Zusammenhang zwischen den Laborparametern zu erkennen.

## 4. Diskussion

### 4.1. Schilddrüsenparameter

#### 4.1.1. Alkoholismus und Hyperthyreose

Bereits Anfang der 1960er Jahre wurde ein Zusammenhang zwischen Alkoholismus und Schilddrüsenparametern postuliert. Insbesondere sind die Symptome des Alkoholentzugs wie z.B. Schwitzen, Tachykardie, Tremor, Angst, Unruhe etc, denen bei einer Hyperthyreose sehr ähnlich. Bei einer schweren Hyperthyreose können sogar Delir, optische und akustische Halluzinationen, Paranoia und manische oder depressive Zustände auftreten (Übersicht in: Baumgartner et al. 1994). Bereits 1956 fand Richter (Richter 1956), dass Ratten nach intravenöser Gabe von T4 den Alkoholkonsum drastisch einschränkten. Auch konnten Goldberg et al. (Goldberg et al. 1960) zeigen, dass hohe Dosen (200 µg) an intravenösem T3 Entzugssymptome dramatisch reduzierten und dass die Gabe von T3 oder T4 einen stabilisierenden Effekt auf Alkoholranke im Sinne einer Prophylaxe ausübte, wobei die Ergebnisse besonders bei hypothyreoten Alkoholabhängigen zu erkennen waren (Goldberg 1960). Dies korreliert zu den Ergebnissen bei Bipolaren Störungen oder refraktären Psychosen welche nach Hochdosis-Therapie mit T4 (bis zu 500µg/die) eine deutliche Besserung zeigten (Bauer et al. 2001).

Bei den Patienten welche im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, fanden sich keine signifikanten Änderungen der Schilddrüsen-Hormone und kein einheitlicher Verlauf der Parameter über den Zeitraum der Therapie. Zwar wiesen einige Patienten Spiegel auf welche deutlich von der Norm abwichen, da diese Abweichungen jedoch jeweils in beide Richtungen vorlagen und sich unter Therapie sowohl eine Normalisierung als auch ein erstmaliges Auftreten von pathologischen Werten zeigten, ist ein stringenter Verlauf oder ein ursächlicher Mechanismus nicht zu erkennen. Dies widerspricht zahlreichen bisher durchgeführten Studien, wobei diese im Folgenden diskutiert werden.

**Tabelle 4: Klinische Studien zu Schilddrüsenparametern bei Alkoholkranken**

Studie	Patientengruppe	n	T4	ft4	T3	ft3	rT3	TSH	TBG	Kommentar
Goldberg (1960)	Chronischer Alkoholismus	33								PBI ↓ PBI nach TSH ↓
Goldberg (1962)	Chronischer Alkoholismus	100								
Selzer et al. (1967)	Chronischer Alkoholismus Chron. Alk. mit Intoxikation	22 21								
Inada und Sterling (1967)	Chron. Alk. mit Zirrhose	14		↑					→	TBPA↓
Chopra et al. (1974)	Chron. Alk. mit Zirrhose	23	↓	↑	↓	↓		↑	→	T3 nach TRH→
Nomura et al. (1975)	Chron. Alk. mit Leberzirrhose Gesunde Kontrollgruppe	45 33	→	↑	↓	→		↑		T3 korreliert zu Zir.
Green et al. (1977)	Chron. Alk. mit Fettleber	8	→	↓	→	→		→		
	Chron. Alk. mit Zirrhose	8	→	→	↓	→		↑		
	Pat. mit Zirrhose, aber kein Alk.	7	→	→	↓	→		↑		
	Gesunde Kontrollgruppe	27								
Kolakowska und Swigar (1977)	Alkoholabusus	115		↓						

Studie	Patientengruppe	n	T4	fT4	T3	fT3	rT3	TSH	TBG	Kommentar	
VanThiel et al. (1978)	Chron. Alk., 3 Wochen abstinent, mit Leberzirrhose	20						↑		TSH nach TRH→	
VanThiel et al. (1979)	Chronischer Alkoholismus nach der Aufnahme und 10 Tage später	40	↓	↑	↓	↓		↑		TSH nach TRH→	
	Gesunde Kontrollgruppe	32									
Loosen et al. (1979)	Chron. Alk.: depressiv, im Delirium und 1 Woche später	33		↑	→			→		TSH nach TRH↓ (keine Veränderung nach 1 Woche)	
Walfish et al. (1979)	Alkoholranke mit Leberveränderungen	124			↓					T3↓ bei schweren Leberveränderungen	
Faber et al. (1981)	Chronischer Alkoholismus mit Zirrhose	10	↓		↑		↑			3'5'T2↑ / 3'3'T2↓ /5'T1→	
	Gesunde Kontrollgruppe	9									
Geurts et al. (1981)	Chron. Alk. mit diskreten Leberveränderungen	Tag 1	18	↓	→	↓		→	→	↓	T3RU→
		Tag 14		→	→	→		→	→	→	T3RU↑
Hasselbalch et al. (1981)	Chron. Alk., Zirrh. wenig d abstinent	12						→		TSH nach TRH→	
Majumdar et al. (1981)	Chronischer Alkoholismus	Tag 1	39	→		→			→		
		Tag 7				→					

Studie	Patientengruppe	n	T4	fT4	T3	fT3	rT3	TSH	TBG	Kommentar
Van Thiel et al. (1982)	Chron. Alk mit Leberveränderungen (Wochen abstinent)	12	→	→					→	TSH nach TRH↑ T3RU→
	Gesunde Kontrollgruppe	8								
Dackis et al. (1984)	4 Wochen Abstinenz	32	↓		→			→		
	Kontrollgruppe	20								
Loosen et al. (1983)	Abst. Alk. (> 2 Jahre)	29	→	→	↓		↑	↓	↑	TSH nach TRH↓
Hegedüs et al. (1984)	Chron. Alk (Zirrhose, >6 Tage abstinent)	40	→	→	↓	↓		↑		T3RU→
	Gesunde Kontrollgruppe	40								
Röjdmarm et al. (1984)	Chron. Alk (24 h nach Aufnahme und nach 7 Tage Abstinenz)	18	→		→			→		TSH nach TRH↓
Välimäki et al. (1984)	Chron. Alk, Männer	(8 Tag,)	→	→	→	→	→	→		
		14 Tag nach dem Entzug	↓	↓	→	↓	↓			
Casacchia et al (1985)	Chron. Alk. (>20 Tage abstinent)	7						→		TSH nach TRH↓
	Gesunde Kontrollgruppe	7								

Studie	Patientengruppe	n	T4	fT4	T3	FT3	RT3	TSH	TBG	Kommentar
Agner et al (1986)	Chronischer Alkoholismus (>1 Woche abstinent)	31	→	→	↓	↓	↓	→	↑	Bei Zirrhose : T3RU, Albumin→ TSH nach TRH→
	Gesunde Kontrollgruppe	30							→	
Kaptein (1987)	Chron. Alk. (> 2 Wochen abstinent)	14	→	→	→			→		
	Kontrollgruppe	15	↓	↓	↓			→		
Hegedüs et al (1988)	Chron. Alk. ohne Zirrhose	21	→	→	↓	↓		→		
	Nicht- Alk. mit Leberzirrhose	18	→	→	↑	→		→		
	Nicht- Alk mit chron. Erkrankung (6 Tage nach der Aufnahme)	39	→	→	↓	→		→		
	Kontrollgruppe	70								
Becker et al. (1988)	Euthyroide Alk. mit Zirrhose	73	→		↓			↑	→	Veränd. korrelieren zur Leberfunktion
Marchesi et al (1989)	Chronischer Alkoholismus ( 4 Wochen abstinent)	15								TSH nach TRH ↓
Knudsen et al (1990)	Chron. Alk. (4 Wochen abstinent, neurologische Symptomatik)	14	→	→				→		TSH-Reaktion ↓
Roy et al. (1990)	Chron. Alk. (>3 Wochen Abstinent)	51			→			→		TRH in CSF→
	Gesunde Kontrollgruppe	15								

Studie	Patientengruppe	n	T4	fT4	T3	FT3	RT3	TSH	TBG	Kommentar	
Willenbring et al. (1990)	Chron Alk (>3 Wochen abstinent)	81								TSH nach TRH→	
Adinoff et al. (1991)	Chron. Alk. (> 3 Wochen abstinent)	13	→	→		→		→			
	Gesunde Kontrollgruppe	22									
Garbutt et al. (1992)	Chronischer Alkoholismus	10	→		→					Normale TSH-Reaktion auf T3, HPT-Achse intakt	
Sellmann und Joyce (1992)	Abstinente Alk	66								Bei 1/3: TSH nach TRH↓	
Burra et al. (1992)	Alk. mit Leberveränderungen	31				↓			→↓	Veränd. bei Zirrhose und Hepatitis	
Loosen et al. (1993)								→		TSH nächtlich alle 15 min bestimmt	
Baumgartner et al. (1994)	Chron. Alk. nach stat. Aufnahme	1 Tag	15	→	↓	→	↓	→	→	→	
		21 Tage	16	→	→	↑	↓	→	→	↑	
Emsley et al. (1994)	>12 wo Abstinenz	36						→			
	Kontrolle	21									
Pienaar et al. (1995)	Pat. mit Entzugssymptomatik	28		→		→				TSH nach TRH ↓	
	5-8 Wochen abstin.	29		→	↑	→		→			
	>2 Jahre abstinent	16		→	→	→					



Studie	Patientengruppe		n	T4	fT4	T3	FT3	RT3	TSH	TBG	Kommentar
Sudha et al. (1995)	1 Tag		10	↓		↑					
	10 Tage			↓		↑					
	20 Tage			↓		↑					
Garbutt et al. (1995)	Prob. mit Vater chron. Alk.		25		→		→		→		TSH nach TRH↓
	Prob. ohne familiäre Alkoholgesch.		25								
Heinz et al. (1996)	Chron Alk	1 Tag	45	↓	↑		↑		→	↓	
		8 Tagen			↑		↑		→		
	Chron. Alk	3 Mon	19		↑	→	↑		→	→	fT4↓ nach Rückfall
		6 Monaten		→	↑	→	↑		→	→	
Garbutt et al. (1996)	Chron. Alk.		8		→		→				
	Nicht -Alk. mit Depression		6		→		→				
	Kontrolle		7								
Coiro und Vescovi (1997)	Klinisch euthyreote Alkoholranke		16		→	→	→		→		
Zietz et al. (2003)	Zirrhötiker (36 Alk, 16 nicht-Alk)		52		↓	↑			→	↓	Ätiologie der Zirrh. ohne Einfluss
Brzostowska (2004)	Alkoholranke	vor Entgiftung	70		→		→		→		kein einheitlicher Verlauf
		nach Entgiftung	70		→		→		→		

Ein Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln an T3 von Alkoholkranken bei der Aufnahme zu der Schwere der Leberveränderungen konnte von Walfish et al. (Walfish et al. 1979) nachgewiesen werden, wobei sich in einer anderen Studie die Veränderungen der Schilddrüsenparameter synchron zur Leberfunktion verbesserten (Israel et al. 1979). Dagegen konnte die Gabe von T4 die Spiegel an T3 nicht anheben, was einer reduzierten hepatischen Transformation zugeschrieben wurde (Nomura et al. 1975). Allerdings ist eine Medikation mit Schilddrüsenhormonen umstritten, da bei nicht-alkoholischen Zirrhosen die Prognose der Patienten mit Hypothyreose gegenüber dem euthyreoten Zustand verbessert scheint (Oren et al. 2000).

Auch konnte die These einer „hepatischen Hyperthyreose“, welche durch die Leberzirrhose verursacht wird, im Tierversuch nicht bestätigt werden: chronischer Alkoholkonsum änderte die hepatischen Spiegel der Schilddrüsenhormone nicht, während die Serumspiegel reduziert waren (Teschke et al. 1983). Hegedüs et al. konnten in einer Autopsiestudie an 21 alkoholabhängigen Patienten und 21 Kontrollpatienten (Hegedüs et al. 1988), sowie einer Ultraschallstudie mit 20 Patienten (Hegedüs 1984) zeigen, dass das Volumen der Schilddrüse bei alkoholischer Leberzirrhose signifikant erniedrigt war. Allerdings konnte die selbe Arbeitsgruppe in einer Ultraschallstudie an 18 Patienten mit nichtalkoholischer Leberzirrhose, 31 Patienten ohne Leberleiden, 21 Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose sowie 70 Kontrollen zeigen, dass der Alkoholkonsum und nicht die Leberzirrhose der entscheidende Einflussfaktor auf die Schilddrüsengröße war, da die Patienten mit nichtalkoholischer Leberzirrhose keinen signifikanten Unterschied zu den Kontrollen aufwiesen (Hegedüs et al. 1988), d.h. nicht die Tatsache der Leberzirrhose oder die chronische Erkrankung per se, sondern der chronische Alkoholismus scheinen für die Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und Morphologie verantwortlich zu sein. Dies wird auch unterstützt durch die Ergebnisse von Knudsen et al. (Knudsen et al. 1990) welche bei Alkoholkranken mit schwerer Enzephalopathie, jedoch ohne pathologische Leberfunktion keine Änderung

der Schilddrüsenparameter fanden- wohl aber Veränderungen der Prolaktin- und Wachstumshormon-Werte.

#### **4.1.2 fT3 und Alkoholentzug**

Die ersten Studien zu den Spiegeln von fT3 bei Alkoholkranken mit Leberzirrhose wurden 1974 von Chopra et al. publiziert (Chopra et al. 1974). Ein Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln an T3 von alkoholabhängigen Patienten bei der Aufnahme zu der Schwere der Leberveränderungen konnte von Walfish et al. nachgewiesen werden (Israel et al. 1979; Walfish et al. 1979). Auch konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass ein längerfristiger Alkoholkonsum zu erniedrigten T3-Werten führte (Mason et al. 1992; Teschke et al. 1983). Dabei scheint insbesondere die hepatische Metabolisation der Schilddrüsenhormone bei Leberzirrhose beeinträchtigt zu sein (Faber et al. 1981). Allerdings tritt ein erniedrigtes T3 auch bei Patienten mit nichtalkoholischer Leberzirrhose auf, so dass der Alkohol nicht die entscheidende Ursache darstellen dürfte (D'Azzo et al. 1985; Kayacetin et al. 2003). Interessanterweise scheinen die Veränderungen der HPT-Achse mit zunehmendem Child-Pough-Stadium abzunehmen (Zietz et al. 2003). Da bei Pat. mit Leberzirrhose trotz veränderter fT3-Spiegel und erhöhtem Cortisol keine Symptomatik der Hypothyreose und kein Cushing-Syndrom nachgewiesen werden konnte, besteht möglicherweise eine unterschiedliche Sensibilität der Zielorgane (Burra et al. 1992). Allerdings zeigten sich keine Unterschiede in der Rezeptordichte oder Verteilung zwischen normaler und pathologisch verändertem Lebergewebe (Chamba et al. 1996).

Auch Baumgartner et al (Baumgartner et al. 1994) fanden nur bei fT3 während des Entzugs pathologische Werte, während die übrigen untersuchten Parameter (TSH, T4, T3, fT4, TBG) sich nicht signifikant von gesunden Kontrollpersonen unterschieden. Allerdings lagen auch bei dieser Gruppe die Werte, so wie bei den hier untersuchten Patienten, innerhalb der altersentsprechenden Normwerte. Der von Baumgartner angebrachten Kritik,

dass bisherige Studien keine gesunden Probanden als Kontrolle verwendet hätten, ist zwar prinzipiell zuzustimmen, insbesondere ist aber die geringe Fallzahl jener Studie (14 Patienten und 16 Kontrollprobanden) kritisch zu sehen. Die Normwerte der Laborparameter sind derartig konzipiert, dass bei einer gesunden Kontrollpopulation 95% der Werte in den Normgrenzen eingeschlossen sind. Daher kann lediglich eine nach Einflussfaktoren (wie Alter, Gewicht, Geschlecht, Medikamente, Krankheiten etc.) gematchte Kontrollgruppe hinsichtlich feiner Variationen der Parameter berücksichtigt werden. Dagegen besteht bei einer frei gewählten Kontrolle die Gefahr, dass sie lediglich einen Teil des Spektrums abbildet und- insbesondere bei einer Vielzahl an untersuchten Parametern- künstlich signifikante Ergebnisse produziert, welchen jedoch keine tatsächliche Pathologie zugrunde liegt.

Stalenheim et al. (Stalenheim et al. 1998) wiesen bei Patienten in der Forensischen Psychiatrie erhöhte fT3 Spiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten nach, unabhängig davon, ob eine Alkoholkrankung oder eine sonstige psychiatrische Erkrankung die Ursache der Einweisung darstellte, so dass möglicherweise die veränderten Schilddrüsen-Parameter die Ursache des Alkoholismus darstellen und nicht umgekehrt. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei Garbutt et al (1995).

Allerdings zeigte eine Vielzahl an Studien (Garbutt et al. 1992; Knudsen et al. 1990) keine Änderung der fT3 Werte bei Alkoholabhängigen (Übersicht in Tabelle 4). In der vorliegenden Studie fand sich kein einheitlicher Verlauf der Serumspiegel an fT3 während der Therapie. So zeigten einige Patienten einen deutlichen Anstieg der Spiegel, wobei es sich sowohl um Patienten mit erniedrigtem Serumspiegel als auch um solche mit Werten im Normbereich handelte. Dagegen fiel bei anderen Patienten der fT3 Wert im Verlauf der Therapie deutlich ab. Da es sich jedoch jeweils um Einzelfälle handelt, wick der gemittelte Wert des Verlaufs unter Therapie nicht signifikant von null ab. Bei den bisher publizierten Studien, welche eine Veränderung der T3- oder fT3 –Werte zeigten, lag die Patientenzahl bei maximal 40 Patienten. Bei einer derartig geringen Patientenzahl ist eine zufällige Selektion der

Patienten im Sinne eines Fehlers der 1. Art möglich. So zeigte die Studie von Hegedüs et al. (1988) einen zwar signifikanten Unterschied der T3-Werte bei 21 Alkoholkranken, gegenüber 21 gesunden, nur nach Alter und Gewicht gematchten Kontrollpersonen (1,7 vs. 2,0 nmol/L). Die Werte lagen jedoch in beiden Gruppen weitgehend innerhalb der Norm, die Veränderungen der T3-Werte bei der Gruppe der Alkoholkranken wäre damit in der klinischen Routine außerhalb eines artifiziellen Studienprotokolls nicht als pathologisch aufgefallen. Im Gegensatz dazu wurden in dieser Studie fT3-Werte untersucht, welche außerhalb der Norm und damit in einem klinisch relevanten Bereich lagen. Dadurch wurden mögliche artifizielle Unterschiede zu einer Kontrollgruppe als nicht auffällig gewertet anstatt künstlich signifikante Unterschiede zu konstruieren. Probanden welchen in den Studien von Hegedüs et al. (1988) als pathologisch gewertet wurden, fallen damit in der vorliegenden Studie in die Norm und würden auch in der klinischen Situation nicht als auffällig bewertet.

Eine andere mögliche Erklärung für die Unterschiede in den Ergebnissen der verschiedenen Arbeitsgruppen liegt im akuten Alkoholisierungszustand der Patienten während der Blutentnahme. Zoeller et al. (1996) konnten zeigen, dass chronischer Alkoholkonsum bei Ratten die basalen Spiegel an T3 und TSH nicht veränderte, akute Zufuhr größerer Mengen an Alkohol dagegen die T3 und TSH-Spiegel deutlich absenkte und zwar unabhängig von der chronischen Alkoholzufuhr. Für diese These spricht, dass Studien an Patienten, die zum Zeitpunkt der Messung abstinent waren, keine Veränderungen der Parameter zeigten, lediglich bei Agner et al. (1986) fanden sich reduzierte T3 Spiegel bei Patienten welche mehr als eine Woche abstinent waren. Auch in dieser Studie ließ sich kein Zusammenhang zwischen den Schilddrüsenparametern und der eingenommenen Alkoholmenge oder der Entzugssymptomatik. Allerdings war die hier untersuchte Gruppe zu klein um minimale Effekte statistisch nachweisen zu können. Hier sollten weitere Studien folgen, welche eine direkte Korrelation der Alkoholspiegel vor Beginn einer Entzugstherapie mit den Schilddrüsenparametern bestimmen.

#### **4.1.3 fT4 und Alkohol**

Ratten zeigten nach chronischem Alkoholkonsum reduzierte Serumspiegel an T4 und fT4 (Teschke et al. 1983). Dabei konnten kalorische Effekte des chronischen Alkoholkonsums experimentell ausgeschlossen werden. Stattdessen scheinen die reduzierten fT4 und T4 Spiegel überwiegend an einer erhöhten Aktivität der hepatischen Deiodinase zu liegen (Mason et al. 1992). Insbesondere die konstante Aufnahme des Alkohols scheint hier von Bedeutung zu sein, da Ratten, welchen intermittierend größere Mengen an Alkohol gefüttert wurde (als Korrelat zu sog. „Quartalssäufern“), keine Änderung der Schilddrüsenparameter und Deiodinase-Aktivität zeigten (Mason et al. 1992)

Allerdings konnten nur wenige Studien eine Reduktion der Spiegel an fT4 zeigen. Andererseits ist die Signifikanz der T4-Spiegel kritisch zu betrachten, da nicht allein die hepatischen Deiodinasen durch den Alkoholkonsum beeinflusst werden. An Ratten, welche unterschiedlichen Alkoholkonsum-Mustern ausgesetzt waren, fanden sich Veränderungen der zerebralen Spiegel der Deiodinasen, wobei sich sowohl Untertypen als auch Verteilung innerhalb des Cerebrums auch nach längerem Entzug nicht normalisierten (Baumgartner et al. 1994). Auch scheint der Transfer von T4 aus dem Serum bei alkoholabhängigen Patienten beeinträchtigt zu sein (Kaptein et al. 1987).

Wie bei den anderen Schilddrüsenparametern scheint auch bei T4 eine wechselseitige Abhängigkeit der Hormonspiegel zum Alkoholkonsum zu bestehen: Bei Ratten, welche konstant Alkohol zugeführt bekamen, korrelierte der Urinalkoholspiegel negativ zu den T4-Spiegeln (Li et al. 2000). Allerdings sind die Veränderungen zu gering um im Rahmen dieser Studie erkannt zu werden. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass über einen derartigen Mechanismus die Ergebnisse beeinflusst wurden, so dass klinisch relevante Veränderungen nicht mehr zu detektieren waren.

#### **4.1.4 TSH und Alkohol**

In Tierversuchen an Ratten konnte keine signifikante Änderung der TSH-Spiegel nach chronischem Alkoholkonsum detektiert werden, obwohl die

Schilddrüsenhormone T3, fT3, T4 und fT4 signifikant erniedrigt waren (Teschke et al. 1983). Bei einer Subgruppe der Alkoholkranken zeigte sich jedoch eine abgeschwächte TSH-Reaktion auf TRH-Gabe, welche auch nach dem Entzug (bei normalisierten Schilddrüsen-Hormonen) und selbst nach mehr als 2jähriger Abstinenz anhielt (Loosen et al. 1983). TRH konnte bei Alkoholabhängigen während des Entzuges die Symptomatik lindern, was auf die abgeschwächte TSH-Reaktion auf TRH zurückgeführt wurde (Loosen et al. 1979), wobei die untersuchten Alkoholkranken ausnahmslos depressive Symptome zeigten, so dass sich die Reaktion nicht sicher auf den Alkoholismus zurückführen lässt. Zahlreiche Publikationen zeigten eine abgeschwächte TSH-Reaktion auf TRH (Dackis et al. 1984; Loosen et al. 1979; Loosen et al. 1983; Röjdmarm et al. 1984; Garbutt et al. 1996; Garbutt et al. 1995; Knudsen et al. 1990; Marchesi et al. 1989; Pienaar et al. 1995), wohingegen andere keine Änderung in der TSH-Reaktion (Agner et al. 1986; Hasselbalch et al. 1981; Van Thiel et al. 1978; Van Thiel et al. 1979; Willenbring et al. 1990; Garbutt et al. 1992) oder sogar eine verstärkte TSH-Reaktion auf die Gabe von TRH fanden (Van Thiel et al. 1982). Da der TRH-Test als spezifisch zur Abklärung einer Depression bei alkoholabhängigen Patienten postuliert wird (Dackis et al. 1984), erklären sich die Unterschiede in der Reaktion möglicherweise durch eine Komorbidität von Alkoholkrankheit und Depression in einem Teil der Studien (Dackis et al. 1984; Loosen et al. 1979). Gegen diese These spricht, dass in einer Studie Alkoholkranken mit Depression seltener eine abgeschwächte TSH-Reaktion zeigten (Willenbring et al. 1990). Auch scheint die Höhe der TSH-Reaktion negativ mit der Stärke der Entzugssymptomatik zu korrelieren und sich bei längerem Entzug zu normalisieren (Pienaar et al. 1995). Allerdings konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der Höhe der TSH-Spiegel mit der Entzugssymptomatik festgestellt werden ( $p=0,67$ ), so dass auch hier die Möglichkeit besteht, dass klinisch nicht relevante Unterschiede mit einer Kontrollgruppe aufgrund des Studiendesigns überbewertet wurden. Interessant sind die Untersuchungen von Garbutt et al (1995) der eine abgeschwächte TSH-Reaktion bei Nicht-Alkoholkranken fand, deren Väter

alkoholkrank waren, während eine Vergleichsgruppe ohne familiäre Alkoholdisposition eine unauffällige HPT-Achse zeigte. Möglicherweise ist nicht der Alkoholismus die Ursache der abgeschwächten TSH-Reaktion, sondern die (genetisch bedingt) gestörte TSH-Achse erhöht die Vulnerabilität der Patienten für den Alkoholismus.

Während in einigen Studien die Stressreaktion während des Alkoholentzugs für die Aktivierung der HPT-Achse verantwortlich gemacht wird (Goldberg 1960), konnten Kinoshita et al. (2001) im Tierversuch zeigen, dass sowohl Ethanol als auch Azetaldehyd die Spiegel von Corticotropin-releasing-factor und von Cortison signifikant erhöhen.

Andererseits zeigten Garbutt et al. (1992), dass die Rückkopplung der TSH-Spiegel an die i.v. Gabe von T3 einen physiologischen Verlauf aufweist, und postulierten daher, dass die HPT-Achse bei Alkoholabhängigen nicht gestört sei, wobei auch in dieser Studie die geringe Fallzahl (10 Pat.) die Wertigkeit der Ergebnisse einschränkt.

Da im Rahmen dieser Studie keine Provokationstests der TSH-Sekretion oder TSH-Funktion durchgeführt worden waren, lässt sich hierzu keine Aussage machen. Die ausgeprägte Inhomogenität der TSH-Werte bei den untersuchten Patienten lässt jedoch ein einheitliches Muster der TSH-Reaktion wenig plausibel erscheinen.



## 5. Zusammenfassung

Die Schilddrüsenhormone sind für den normalen Ablauf verschiedener physiologischer Vorgänge erforderlich und beeinflussen den gesamten Stoffwechsel. Die Schilddrüsenparameter fT3, fT4 und TSH können durch zahlreiche Medikamente beeinflusst werden, z.B. über die Zunahme der Transportproteine, die Enzymaktivität und die T4 → T3 Konversion. Zahlreiche Erkrankungen gehen mit einer Änderung der Schilddrüsenparameter einher, so beeinflussen zahlreiche psychiatrische Erkrankungen die HPT-Achse, z.B. nahezu alle antidepressiven Therapien, aber auch Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis. Auch Stresszustände haben einen Einfluss auf Schilddrüsenfunktion, überwiegend über einen erhöhten TSH-Spiegel.

Alkoholwirkungen auf das Hormonsystem sind seit langem bekannt. In den vergangenen 40 Jahren wurden wiederholt die Zusammenhänge zwischen Alkoholabhängigkeit und Schilddrüsenfunktion in mehreren Studien untersucht.

In dieser Studie sollte untersucht werden ob sich im Verlauf der Entgiftung/ Entwöhnungstherapie eine Veränderung der HPT-Achse erkennen lässt. Bei 70 erwachsenen Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, welche sich in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie zur Entgiftungstherapie mit anschließender Entwöhnungstherapie vorstellten, wurden die Schilddrüsenparameter fT3, fT4 und TSH sowie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Alkoholmenge und –Art, Alkoholisierungszustand und Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Aufnahme untersucht.

Von den insgesamt 70 Patienten waren 53 männlich und 17 weiblich. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 44 Jahren, das durchschnittliche Gewicht bei 75,9 kg bei einer Größe von durchschnittlich 1,73 m.

Bei Aufnahme lag der durchschnittliche TSH- Wert bei 1,52 mU/l (SD: 0,96 mU/l). 16 Patienten (23%) wiesen pathologische TSH-Werte auf: 5 unterhalb, 11 oberhalb des Referenzbereiches.

Bei der Entlassung lagen die korrespondierenden Werte bei durchschnittlich 1,4 mU/l (SD 0,96 mU/l). 11 Patienten (16%) lagen außerhalb der Norm: 3 Patienten unterhalb, 8 Patienten oberhalb. Eine Regelmäßigkeit im Verlauf zeigte sich nicht: bei einigen Patienten normalisierten sich die Laborwerte, bei anderen blieben sie außerhalb der Norm während einzelne Patienten erst unter Therapie pathologische Werte entwickelten.

Der durchschnittliche fT3 Wert der Patienten lag bei der Aufnahme bei 275 pg/dl (SD: 55 pg/dl) und bei der Entlassung bei 291 pg/dl (SD: 48 pg/dl). Bei Aufnahme lag der fT3-Spiegel von 7 Patienten, bei der Entlassung 3 Patienten unter der Normgrenze und bei einem Patienten über der Norm.

Zu Beginn der Therapie lag der durchschnittliche fT4-Wert der Patienten bei 1 ng/dl (SD: 0,21 ng/dl), wobei 6 Patienten erniedrigte Werte zeigten. Es gab keine Patienten mit erhöhtem fT4.

Nach Abschluss des stationären Aufenthalts lag der durchschnittliche Wert unverändert bei 1,0 ng/dl (SD: 0,29 ng/dl). 10 Patienten lagen oberhalb, 2 unterhalb der Norm mit uneinheitlichem Muster der Veränderungen.

Bei keinem Schilddrüsenparameter zeigte die Subgruppenanalyse der Patienten anhand des Alkoholisierungszustands bei der Aufnahme ein einheitliches Bild. Damit fanden sich im Rahmen dieser Studie keine signifikanten Änderungen der Schilddrüsen-Hormone und kein einheitlicher Verlauf der Parameter über den Zeitraum der Therapie. Dies widerspricht zahlreichen bisherigen Studien. Allerdings sind die Ergebnisse dieser Studien extrem widersprüchlich.

So zeigten einige Studien einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Leberveränderungen und den Hormonspiegeln, wobei insbesondere die hepatische Metabolisation der Hormone eine Rolle zu spielen scheint, welche nicht von der Ätiologie (äthyltoxisch oder nicht) abhängt und auch keine klinische Hyperthyreose zeigt. Andere Studien fanden keine Unterschiede zur altersentsprechenden Norm, wobei in vielen Fällen

Unterschiede zu Kontrollgruppen aufgeführt werden. Da die Werte jedoch innerhalb der Norm liegen, ist hier keine klinische Relevanz gegeben weswegen in dieser Studie lediglich Unterschiede zum Normalkollektiv ausgewertet wurden. Darüber hinaus kranken viele Studien an der zu geringen Patientenzahl. Lediglich drei der bisher publizierten Studien wiesen Patientenzahlen über 100 auf. Die Aussagekraft der meisten Studien ist damit deutlich begrenzt. Auch die vorliegende Studie ist überwiegend durch die geringe Zahl der ausgewerteten Patienten limitiert. Eine Subgruppenanalyse nach Alter, Alkoholart und Symptomatik war damit nicht möglich. Da Studien die Abhängigkeit der Schilddrüsenparameter vom Alkoholisierungszustand bei der Aufnahme zeigten, wäre hier eine Beachtung dieser Variable besonders wichtig. In dieser Studie wurde dieser Zusammenhang ohne ein positives Ergebnis untersucht. Eine Vielzahl von Studien konnte in einer Subgruppe der Patienten eine abgeschwächte TSH-Reaktion auf die Gabe von TRH nachweisen. Da jedoch kein gemeinsames Merkmal dieser Patienten aufgeführt wurde (und vermutlich aufgrund der geringen Gruppengröße auch nicht zu erkennen war) ist die klinische Relevanz dieser Beobachtung eingeschränkt, insbesondere da die übrigen Schilddrüsenparameter sich nicht von den Kontrollgruppen unterschieden. Hier wurden von den Autoren dieser Studien Zusammenhänge mit Depression, familiärer Disposition und einer Stressreaktion genannt, waren jedoch aufgrund der vorgelegten Befunde nicht zu verifizieren. Weder in dieser Studie noch in Zusammenschau der bisher publizierten Arbeiten konnten konklusive Veränderungen der HTP-Achse bei alkoholabhängigen Patienten während des Entzuges nachgewiesen werden. Einzelfallberichte und Studien an kleinen Kollektiven liefern jedoch Hinweise, dass diese Veränderungen in einem bisher nicht genauer klassifizierten Kollektiv an Patienten existieren. Zusätzlich zeigen einzelne Studien, dass diese Subgruppe von Patienten möglicherweise von einer Therapie mit Schilddrüsenhormonen profitiert. Es wäre daher zu wünschen, dass in einer Multi-Center-Studie ein einem größeren Kollektiv diese Veränderungen

untersucht werden, um die entsprechenden Patienten zu identifizieren und einer Therapie zuzuführen.

## 6. Literaturverzeichnis

- Adinoff, B., Nemeroff, C. B., Bissette, G., Martin, P. R. und Linnoila, M.  
Inverse relationship between CSF TRH concentrations and the TSH  
response to TRH in abstinent alcohol-dependent patients  
Am J Psychiatry 1991 **148** (11): 1586-1588.
- Agner, T., Hagen, C., Nyboe Andersen, B. und Hegedus, L.  
Pituitary-thyroid function and thyrotropin, prolactin and growth hormone  
responses to TRH in patients with chronic alcoholism  
Acta Med Scand 1986 **220** (1): 57-62.
- Bauer, M., Berghofer, A., Bschor, T., Baumgartner, A., Kiesslinger, U.,  
Hellweg, R., Adli, M., Baethge, C. und Muller-Oerlinghausen, B.  
Supraphysiological doses of L-thyroxine in the maintenance treatment of  
prophylaxis-resistant affective disorders  
Neuropsychopharmacology 2002 **27** (4): 620-628.
- Bauer, M., Hellweg, R., Graf, K. J. und Baumgartner, A.  
Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine  
Neuropsychopharmacology 1998 **18** (6): 444-455.
- Bauer, M., Priebe, S., Berghofer, A., Bschor, T., Kiesslinger, U. und  
Whybrow, P. C.  
Subjective response to and tolerability of long-term supraphysiological  
doses of levothyroxine in refractory mood disorders  
J Affect Disord 2001 **64** (1): 35-42.
- Baumgartner, A.  
[Thyroid hormones and depressive disorders--critical overview and  
perspectives. Part 1: Clinical aspects]  
Nervenarzt 1993 **64** (1): 1-10.

- Baumgartner, A., Bauer, M. und Hellweg, R.  
Treatment of intractable non-rapid cycling bipolar affective disorder with high-dose thyroxine: an open clinical trial  
Neuropsychopharmacology 1994 **10** (3): 183-189.
- Baumgartner, A. und Campos-Barros, A.  
[Thyroid hormones and depressive disorders--clinical overview and perspectives. Part 2: Thyroid hormones and the central nervous system--basic research]  
Nervenarzt 1993 **64** (1): 11-20.
- Baumgartner, A., Pietzcker, A. und Gaebel, W.  
The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with schizophrenia  
Schizophr Res 2000 **44** (3): 233-243.
- Baumgartner, A., Rommelspacher, H., Otto, M., Schmidt, L. G., Kurten, I., Graf, K. J., Campos-Barros, A. und Platz, W.  
Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in chronic alcoholism. I. HPT axis in chronic alcoholics during withdrawal and after 3 weeks of abstinence  
Alcohol Clin Exp Res 1994 **18** (2): 284-294.
- Bayliss, W. und Starling, W.  
The mechanisms of pancreatic secretion  
J Physiol (London) 1902 **28** 325-352
- Becker, U., Gluud, C. und Bennett, P.  
Thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in relation to liver function and serum testosterone in men with alcoholic cirrhosis  
Acta Med Scand 1988 **224** (4): 367-373.
- Burra, P., Franklyn, J. A., Ramsden, D. B., Elias, E. und Sheppard, M. C.  
Severity of alcoholic liver disease and markers of thyroid and steroid status

Postgrad Med J 1992 **68** (804): 804-810.

Casacchia, M., Rossi, A. und Stratta, P.

Thyrotropin-releasing hormone test in recently abstinent alcoholics  
Psychiatry Res 1985 **16** (3): 249-251.

Chamba, A., Neuberger, J., Strain, A., Hopkins, J., Sheppard, M. C. und  
Franklyn, J. A.

Expression and function of thyroid hormone receptor variants in normal and  
chronically diseased human liver  
J Clin Endocrinol Metab 1996 **81** (1): 360-367.

Chopra, I. J., Solomon, D. H., Chopra, U., Young, R. T. und  
Chua Teco, G. N.

Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic  
cirrhosis: evidence for euthyroidism despite subnormal serum  
triiodothyronine  
J Clin Endocrinol Metab 1974 **39** (3): 501-511.

Coiro, V. und Vescovi, P. P.

Effect of pyridostigmine on the thyroid-stimulating hormone response to  
thyrotropin-releasing hormone in abstinent alcoholics  
Alcohol Clin Exp Res 1997 **21** (7): 1308-1311.

Dackis, C. A., Bailey, J., Pottash, A. L., Stuckey, R. F., Extein, I. L. und  
Gold, M. S.

Specificity of the DST and the TRH test for major depression in alcoholics  
Am J Psychiatry 1984 **141** (5): 680-683.

D'Azzo, G., Pinzello, G. B., Pace, F., Garofalo, P., Craxi, A. und Janni, A.

The prognostic value of thyroid function tests in predominantly non-  
alcoholic cirrhotic patients: a prospective investigation

J Endocrinol Invest 1985 **8** (4): 331-336.

Emsley, R. A., Roberts, M. C., Aalbers, C., Taljaard, F. J. und Kotze, T. J.  
Endocrine function in alcoholic Korsakoff's syndrome  
Alcohol Alcohol 1994 **29** (2): 187-191.

Faber, J., Thomsen, H. F., Lumholtz, I. B., Kirkegaard, C.,  
Siersbaek-Nielsen, K. und Friis, T.  
Kinetic studies of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3,5'-triiodothyronine,  
3',5'-diiodothyronine, 3,3'-diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in  
patients with liver cirrhosis  
J Clin Endocrinol Metab 1981 **53** (5): 978-984.

Garbutt, J. C., Mayo, J. P., Little, K. Y., Gillette, G. M., Mason, G. A., Dew, B.  
und Prange, A. J., Jr.  
Dose-response studies with thyrotropin-releasing hormone: evidence for  
differential pituitary responses in men with major depression, alcoholism, or  
no psychopathology  
Alcohol Clin Exp Res 1996 **20** (4): 717-722.

Garbutt, J. C., McDavid, J., Mason, G. A., Quade, D. und Loosen, P. T.  
Evidence for normal feedback inhibition of triiodothyronine on the  
thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in  
abstinent male alcoholics  
Alcohol Clin Exp Res 1992 **16** (5): 881-883.

Garbutt, J. C., Miller, L. P., Mundle, L., Senger, M. und Mason, G. A.  
Thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in  
young men at high or low risk for alcoholism  
Alcohol Clin Exp Res 1995 **19** (5): 1133-1140.



- Geurts, J., Demeester-Mirkine, N., Glinoeer, D., Prigogine, T., Fernandez-Deville, M. und Corvilain, J.  
Alterations in circulating thyroid hormones and thyroxine binding globulin in chronic alcoholism  
Clin Endocrinol (Oxf) 1981 **14** (2): 113-118.
- Gittoes, N. J. und Franklyn, J. A.  
Drug-induced thyroid disorders  
Drug Saf 1995 **13** (1): 46-55.
- Goldberg, M.  
The occurrence and treatment of hypothyroidism among alcoholics  
J Clin Endocrinol Metab 1960 **20** 609-621.
- Goldberg, M.  
Thyroid function in chronic alcoholism  
Lancet 1962 **2** 746-749.
- Goldberg, M., Hehir, R. und Hurowitz, M.  
Intravenous triiodothyronine in acute alcoholic intoxication. Preliminary report  
N Engl J Med 1960 **263** 1336-1339.
- Green, J. R., Snitcher, E. J., Mowat, N. A., Ekins, R. P., Rees, L. H. und Dawson, A. M.  
Thyroid function and thyroid regulation in euthyroid men with chronic liver disease: evidence of multiple abnormalities  
Clin Endocrinol (Oxf) 1977 **7** (6): 453-461.
- Hasselbalch, H. C., Bech, K. und Eskildsen, P. C.  
Serum prolactin and thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone in men with alcoholic cirrhosis

Acta Med Scand 1981 **209** (1-2): 37-40.

Hegedüs, L.

Decreased thyroid gland volume in alcoholic cirrhosis of the liver

J Clin Endocrinol Metab 1984 **58** (5): 930-933.

Hegedüs, L., Rasmussen, N., Ravn, V., Kastrup, J., Krosgaard, K. und Aldershvile, J.

Independent effects of liver disease and chronic alcoholism on thyroid function and size: the possibility of a toxic effect of alcohol on the thyroid gland

Metabolism 1988 **37** (3): 229-233.

Heinz, A., Bauer, M., Kuhn, S., Kruger, F., Graf, K. J., Rommelspacher, H. und Schmidt, L. G.

Long-term observation of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in alcohol-dependent patients

Acta Psychiatr Scand 1996 **93** (6): 470-476.

Horn, A., Vosberg, H. und Wagner, H.

Schilddrüse Konkret- Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankheiten

Thieme Stuttgart, New York, 1999

Inada, M. und Sterling, K.

Thyroxine transport in thyrotoxicosis and hypothyroidism

J Clin Invest 1967 **46** (9): 1442-1450.

Israel, Y., Walfish, P. G., Orrego, H., Blake, J. und Kalant, H.

Thyroid hormones in alcoholic liver disease. Effect of treatment with 6-n-propylthiouracil

Gastroenterology 1979 **76** (1): 116-122.

Kaptein, E. M., Kaptein, J. S., Chang, E. I., Egodage, P. M., Nicoloff, J. T. und Massry, S. G.

Thyroxine transfer and distribution in critical nonthyroidal illnesses, chronic renal failure, and chronic ethanol abuse

J Clin Endocrinol Metab 1987 **65** (4): 606-616.

Kayacetin, E., Kisakol, G. und Kaya, A.

Low serum total thyroxine and free triiodothyronine in patients with hepatic encephalopathy due to non-alcoholic cirrhosis

Swiss Med Wkly 2003 **133** (13-14): 210-213.

Kinoshita, H., Jessop, D. S., Finn, D. P., Coventry, T. L., Roberts, D. J., Ameno, K., Jiri, I. und Harbuz, M. S.

Acetaldehyde, a metabolite of ethanol, activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat

Alcohol Alcohol 2001 **36** (1): 59-64.

Knudsen, G. M., Christensen, H., Berild, D., Melgaard, B., Kirkegaard, C. und Hasselbalch, H.

Hypothalamic-pituitary and thyroid function in chronic alcoholics with neurological complications

Alcohol Clin Exp Res 1990 **14** (3): 363-367.

Kolakowska, T. und Swigar, M. E.

Thyroid function in depression and alcohol abuse: a retrospective study

Arch Gen Psychiatry 1977 **34** (8): 984-988.

Li, J., Nguyen, V., French, B. A., Parlow, A. F., Su, G. L., Fu, P., Yuan, Q. X. und French, S. W.

Mechanism of the alcohol cyclic pattern: role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000 **279** (1): G118-125.

Loosen, P. T., Chambliss, B., Ekhtor, N., Burns, D., Geraciotti, T. D. und Orth, D. N.

Thyroid and adrenal dysfunction in abstinent alcoholic men: locus of disturbance

Neuropsychopharmacology 1993 **9** (4): 255-266.

Loosen, P. T., Prange, A. J., Jr. und Wilson, I. C.

TRH (protirelin) in depressed alcoholic men. Behavioral changes and endocrine responses

Arch Gen Psychiatry 1979 **36** (5): 540-547.

Loosen, P. T., Wilson, I. C., Dew, B. W. und Tipermas, A.

Thyrotropin-releasing hormone (TRH) in abstinent alcoholic men

Am J Psychiatry 1983 **140** (9): 1145-1149.

Majumdar, S. K., Shaw, G. K., O'Gorman, P., Aps, E. J. und Thomson, A. D.

Thyroid status in patients with alcoholic liver disease

Drug Alcohol Depend 1981 **7** (4): 389-391.

Marchesi, C., Campanini, T., Govi, A., Tampieri, E., Gnudi, A., Chiodera, P. und Coiro, V.

Abnormal thyroid stimulating hormone, prolactin, and growth hormone responses to thyrotropin releasing hormone in abstinent alcoholic men with cerebral atrophy

Psychiatry Res 1989 **28** (1): 89-96.

Mason, G. A., Noonan, L. R., Garbutt, J. C., Caldwell, J. D., Shimoda, K., Walker, C. H., Li, L. und Prange, A. J., Jr.

Effects of ethanol and control liquid diets on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of male Fischer-344 rats

Alcohol Clin Exp Res 1992 **16** (6): 1130-1137.

- Nomura, S., Pittman, C. S., Chambers, J. B., Jr., Buck, M. W. und Shimizu, T.  
Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis  
J Clin Invest 1975 **56** (3): 643-652.
- Oren, R., Sikuler, E., Wong, F., Blendis, L. M. und Halpern, Z.  
The effects of hypothyroidism on liver status of cirrhotic patients  
J Clin Gastroenterol 2000 **31** (2): 162-163.
- Pfannenstiel, P., Hotze, L.-A. und Saller, B.  
Schilddrüsenkrankheiten- Diagnose und Therapie  
Berliner Med. Verl.-Anst. Berlin, 1999
- Pienaar, W. P., Roberts, M. C., Emsley, R. A., Aalbers, C. und Taljaard, F. J.  
The thyrotropin releasing hormone stimulation test in alcoholism  
Alcohol Alcohol 1995 **30** (5): 661-667.
- Reinwein, D. und Benker, G.  
Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel  
Thieme Verlag Stuttgart, 1996
- Richter, C. P.  
Loss of appetite for alcohol and alcoholic beverages produced in rats by treatment with thyroid preparations  
Endocrinology 1956 **59** (4): 472-478.
- Röjdmark, S., Adner, N., Andersson, D. E., Austern, J. und Lämminpää, K.  
Prolactin and thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone and metoclopramide in men with chronic alcoholism  
J Clin Endocrinol Metab 1984 **59** (4): 595-600.

Roy, A., Bissette, G., Nemeroff, C. B., DeJong, J., Ravitz, B., Adinoff, B. und Linnoila, M.

Cerebrospinal fluid thyrotropin-releasing hormone concentrations in alcoholics and normal controls

Biol Psychiatry 1990 **28** (9): 767-772.

Sellman, J. D. und Joyce, P. R.

The clinical significance of the thyrotropin-releasing hormone test in alcoholic men

Aust N Z J Psychiatry 1992 **26** (4): 577-585.

Stalenheim, E. G., von Knorring, L. und Wide, L.

Serum levels of thyroid hormones as biological markers in a Swedish forensic psychiatric population

Biol Psychiatry 1998 **43** (10): 755-761.

Stryer, L.

Biochemie

Spektrum Akad. Verlag Oxford, 1994

Sudha, S., Balasubramanian, K., Arunakaran, J. und Govindarajulu, P.

Preliminary study of androgen, thyroid & adrenal status in alcoholic men during deaddiction

Indian J Med Res 1995 **101** 268-272.

Teschke, R., Moreno, F., Heinen, E., Herrmann, J., Kruskemper, H. L. und Strohmeyer, G.

Hepatic thyroid hormone levels following chronic alcohol consumption: direct experimental evidence in rats against the existence of a hyperthyroid hepatic state

Hepatology 1983 **3** (4): 469-474.

- Välimäki, M., Pelkonen, R., Harkonen, M. und Ylikahri, R.  
Hormonal changes in noncirrhotic male alcoholics during ethanol withdrawal  
Alcohol Alcohol 1984 **19** (3): 235-242.
- Van Thiel, D. H., Gavaler, J. S. und Sanghvi, A.  
Lack of dissociation of prolactin responses to thyrotropin releasing hormone and metoclopramide in chronic alcoholic men  
J Endocrinol Invest 1982 **5** (5): 281-286.
- Van Thiel, D. H., Lester, R. und Vaitukaitis, J.  
Evidence for a defect in pituitary secretion of luteinizing hormone in chronic alcoholic men  
J Clin Endocrinol Metab 1978 **47** (3): 499-507.
- Van Thiel, D. H., Smith, W. I., Jr., Wight, C. und Abuid, J.  
Elevated basal and abnormal thyrotropin-releasing hormone-induced thyroid-stimulating hormone secretion in chronic alcoholic men with liver disease  
Alcohol Clin Exp Res 1979 **3** (4): 302-308.
- Walfish, P. G., Orrego, H., Israel, Y., Blake, J. und Kalant, H.  
Serum triiodothyronine and other clinical and laboratory indices of alcoholic liver disease  
Ann Intern Med 1979 **91** (1): 13-16.
- Wenzel, K. W.  
Disturbances of thyroid function tests by drugs  
Acta Med Austriaca 1996 **23** (1-2): 57-60.

Willenbring, M. L., Anton, R. F., Spring, W. D., Jr., Shafer, R. B.  
und Dorus, W.

Thyrotropin and prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in  
depressed and nondepressed alcoholic men  
Biol Psychiatry 1990 **27** (1): 31-38.

Zietz, B., Lock, G., Plach, B., Drobnik, W., Grossmann, J., Scholmerich, J.  
und Straub, R. H.

Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to  
Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related  
cirrhosis  
Eur J Gastroenterol Hepatol 2003 **15** (5): 495-501.

Zoeller, R. T., Fletcher, D. L., Simonyl, A. und Rudeen, P. K.

Chronic ethanol treatment reduces the responsiveness of the  
hypothalamic-pituitary-thyroid axis to central stimulation  
Alcohol Clin Exp Res 1996 **20** (5): 954-960.



## Danksagungen

Zunächst möchte ich Frau PD Dr. Ines Gaertner danken, die mich während der gesamten Zeit meiner Dissertation geduldig betreut und unterstützt hat. Sie war eine wundervolle Wissenschaftlerin und Ärztin, die meine Begeisterung für die Psychiatrie geweckt hat und mir ein Vorbild war und für immer bleiben wird.

Danken möchte ich auch Herr Prof. Dr. H. J. Gaertner, dass er mich als Doktorandin akzeptiert und mir das Thema zur Verfügung gestellt hat.

Frau Dr. Herberts aus dem Institut für Biometrie, danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Außerhalb der Klinik möchte ich mich vor allem bei meinem Ehemann Arne bedanken, der mich mit mehr als Liebe unterstützt hat.

Ich möchte mich bei meinen Eltern und meiner Schwester Anna bedanken die immer für mich da waren und mir Mut gegeben haben. Danken möchte ich auch meiner Tante Hanka für ihre Wärme. Ebenso bedanke ich mich bei meinen Schwiegereltern und meinem Schwager.

Herrn Prof. hab. Dr. Z. Kwias, danke ich, dass er mein Interesse an der Medizin geweckt hat.

Ich kann leider nicht allen meinen, zum Glück zahlreichen Familienmitgliedern, Freunden, Bekannten und Kollegen danken, daher möchte ich hier ein generalisiertes Dankeschön an alle diejenigen aussprechen, die ich nicht namentlich erwähnt habe.

Vielen Dank!

## Lebenslauf

### **Katarzyna Agata Fischmann, geb. Brzóstowska**

02.05.1975	Geboren in Poznań, Polen als Tochter von Juliusz Brzóstowski, Ingenieur und Barbara Brzóstowska, Ingenieurin
09/1982 – 06/1990	Grundschule, Poznań, Polen
09/1990 – 06/1994	Karol Marcinkowski- Allgemeinbildendes Lyzeum Nr.1, Poznań
06/1994	Abitur
04/1995 - 5/2002	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls- Universität zu Tübingen
07.05.2002	3. Staatsexamen
07/2002 – 01/2004	Ärztin im Praktikum im Kreiskrankenhaus Nürtingen, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
Seit 15.1.2004	Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus Nürtingen, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
Seit 23.04.2004	Verheiratet mit Dr. med. Arne Fischmann