Leibniz Online, Nr. 54 (2024)

Zeitschrift der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V.

ISSN 1863-3285 • DOI: 10.53201/LEIBNIZONLINE54



P4-Endokrinologie – Kybernetische Perspektiven eines neuen Ansatzes

Johannes W. Dietrich (Ruhr-Universität Bochum)

Veröffentlicht: 10. Dezember 2024

Abstract

Endocrine diseases convey far-reaching consequences for individual health, ranging from a reduced quality of life over an increased risk of serious secondary diseases to acutely lifethreatening conditions. In recent decades, endocrinology has faced considerable progress, for example in molecular biological research, assay technology and therapeutic options. However, serious gaps remain open that prevent the derivation of a unified endocrine theory and the development of a predictive, preventive, personalised and participatory medicine (P4 medicine). As a possible brick for a solution, we have developed the universal non-linear "MiMe-NoCoDI" platform for formulating cybernetic models of endocrine networks. It allows the development of mathematical "high fidelity" descriptions as well as the implementation of simulations on digital and analog computers. In addition, it provides the basis for new diagnostic procedures in the form of calculated biomarkers (structure parameter inference approach - SPINA) and approaches to therapy planning (set point optimisation and targeting – SPOT), which are superior to previous methods of clinical endocrinology. This progress paves the way for a future precision endocrinology with applications ranging from vertically integrated physiology over individually planned patient treatment to macro-strategies in the public healthcare system.

Resümee

Endokrine Erkrankungen entfalten weitreichende Konsequenzen für die individuelle Gesundheit, die von einer reduzierten Lebensqualität über ein erhöhtes Risiko für schwere Folgeerkrankungen bis hin zu akut lebensbedrohlichen Situationen reichen. Trotz erheblicher Fortschritte, die im Laufe der vergangenen Jahrzehnte etwa in der molekularbiologischen Forschung, der Assay-Technologie und den therapeutischen Optionen erreicht wurden, bleiben schwerwiegende Lücken offen, die nicht nur die Herleitung einer geschlossenen endokrinen Theorie, sondern auch die Entwicklung zu einer prädiktiven, präventiven, personalisierten und partizipatorischen Medizin (P4-Medizin) verhindern. Nachfolgend wird als möglicher Lösungsansatz die universelle nichtlineare "MiMe-NoCoDI"-Plattform für die Formulierung kybernetischer Modelle in der Endokrinologie dargestellt. Sie erlaubt die Entwicklung mathematischer "High Fidelity"-Beschreibungen ebenso wie die Implementierung von Computersimulationen auf Digital- und Analogrechnern. Darüber hinaus liefert sie die Grundlagen für neue Verfahren der Diagnostik in Form berechneter Biomarker (Strukturparameter-Inferenzansatz – SPINA) und Ansätze der Therapieplanung (Sollwertrekonstruktion), die bisherigen Methoden der klinischen Endokrinologie überlegen sind. Damit wird der Weg zu einer künftigen Präzisionsendokrinologie eröffnet, deren Anwendungen von einer vertikal integrierten Physiologie über die individuell geplante Behandlung von Patient:innen bis hin zu Makrostrategien im öffentlichen Gesundheitswesen reichen.

Keywords/Schlüsselwörter

P4 Medicine, endocrinology, biomedical cybernetics, systems biology, structure parameter inference approach (SPINA), thyroid diseases, diabetes mellitus, prediabetes P4-Medizin, Endokrinologie, Biomedizinische Kybernetik, Systembiologie, Strukturparameter-Inferenzansatz (SPINA), Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus, Prädiabetes

1 Einführung

Der Begriff der Kybernetik wird üblicherweise mit zwei Konzepten assoziiert, die sich vordergründig unterscheiden. Das eine Konzept ist das der Steuerung und Regelung (beispielhaft durch das Modell des Regelkreises repräsentiert), das andere der etwas unschärfer definierte Komplex der Wahrnehmung, Kommunikation und Entscheidung. Beide Konzepte beziehen sich ausdrücklich und bereits von der Begründung der Kybernetik her sowohl auf Lebewesen als auch auf technische Anwendungen (Wiener 1948). Beispiele sind etwa die Anwendungen des Konnektionismus auf natürliche und künstliche neuronale Netzwerke und die der Regelungstheorie auf biologische und technische Regelkreise. Bei dieser breiten Anwendbarkeit kybernetischer Denkmodelle überrascht es nicht, dass sie auch zunehmend für weitere, etwa physikalische, psychologische, soziale, politische und wirtschaftliche, Fragestellungen nutzbar gemacht werden. Leider führt dieses breite Spektrum auch zu Verständnisproblemen, wenn die Kybernetik von Seiten der Lebenswissenschaften etwa mit der Systemtheorie, von Seiten der Technik mit der künstlichen Intelligenz und von Seiten der Wirtschafts- und Gesellschaftswissenschaften mit der Systemdynamik und gewissen organisationstheoretischen Ansätzen – jeweils unter recht unglücklicher Verengung des Gültigkeitsbereichs – gleichgesetzt wird.

Allerdings hat bereits Heinz von Foerster demonstriert, dass die beiden Grundkonzepte der Regelung und der Wahrnehmung ineinander überführt werden können (von Foerster 1985). So hat er insbesondere herausgearbeitet, dass Erkennen "Errechnen einer Realität" bedeutet (Abbildung 1).

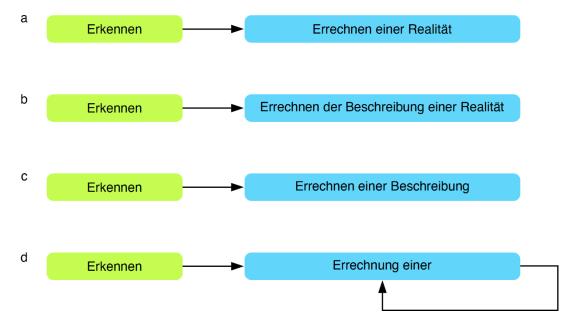


Abb. 1: Erkennen als (rückgekoppelte) Errechnung nach Heinz von Foerster

Streng genommen wird natürlich nicht die Realität errechnet, sondern ihre Beschreibung (Abbildung 2). Nachdem die Realität aber nicht direkt beobachtbar ist und auch höhere Zentren der Verarbeitung im zentralen Nervensystem nur auf die Eingangssignale der vorangehenden Ebenen zugreifen könnten, ist es angemessener, das Erkennen verkürzt als "Errechnen einer Beschreibung" zu bezeichnen (Abbildung 1c). In der Rekursion der rückgekoppelten Verarbeitung auf den verschiedenen Ebenen entwickelt sich schließlich ein metastabiles kreiskausales Gleichgewicht, in dem kraft der Struktur des Wirkungsgefüges eine "Errechnung einer Errechnung einer Errechnung wirksam wird (Abbildung 1d).

Hierin entspricht der rekursive Aufbau dieser neurobiologischen Schaltung fundamental demjenigen, der den hypophysär gesteuerten Regelkreisen zugrunde liegt (Abbildung 2). Auch hier finden sich vielfach parallel- und ineinandergeschaltete Rückkoppelungen, die der multiplen Iteration beim Erkennungsprozess ähneln. Im Sinne einer Kaskadenregelung ermöglichen sie zugleich die exakte bedarfsgerechte Hormoninkretion, wirken als Rhythmusgeneratoren für die pulsatile Sekretion von Peptidhormonen und passen über dynamische Kompensation die Zellmasse der endokrinen Organe an den Bedarf an (Karin et al. 2016; Alon 2024). Ganz ähnliche grundsätzliche Muster sind u. a. für die Regelung der Sekretion von Cortisol (HPA-Regelkreis), Geschlechtshormonen (HPG-Regelkreise), Wachstumshormon (HGH-IGF1-Regelkreis) und Schilddrüsenhormonen (HPT-Regelkreis) beschrieben worden (Zavala et al. 2019).

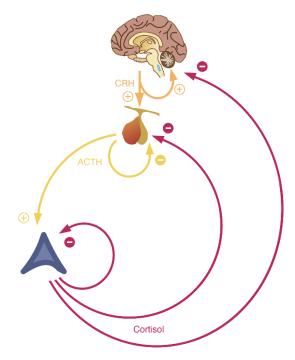


Abb. 2: HPA-Regelkreis-System, das die Cortisolsekretion aus der Nebennierenrinde steuert. Im Rahmen einer Kaskadenregelung sind positive und negative Rückkoppelungen parallel- und ineinandergeschaltet (verändert nach Zavala et al. 2019).

Unter den medizinischen Anwendungen nimmt die Endokrinologie durchaus eine führende Rolle ein, wenn es um die Anwendung kybernetischen Denkens geht, befasst sie sich doch wesentlich und fundamental mit der Funktion biologischer Regelkreise. Da die Signale, die der Regelung zugrunde liegen, in Form von Hormon- oder Metabolitenkonzentrationen messbar sind, sind endokrine Regelkreise auch unmittelbar klinischen Anwendungen zugänglich und nicht nur, wie in vielen anderen Teilgebieten der Medizin, der Theoriebildung.

2 Herausforderungen der modernen Endokrinologie

Endokrine Erkrankungen bringen erhebliche Implikationen mit sich. Dies gilt zum einen für die individuelle Gesundheit, da viele Krankheitsbilder, die das Hormonsystem betreffen, einen starken Einfluss auf die Lebensqualität und harte Endpunkte, z. B. hinsichtlich des Überlebens, ausüben. So ist etwa in der Framingham Heart Study gezeigt worden, dass sich das Risiko für eine koronare Herzkrankheit im Falle eines Diabetes mellitus bei Männern verdoppelt und bei Frauen verdreifacht (Kannel/McGee 1979). Schilddrüsenerkrankungen scheinen einen noch stärkeren Einfluss auszuüben. So konnte die Rotterdam Study zeigen, dass das Risiko für den plötzlichen Herztod bei einer hoch-normalen FT4-Konzentration fast viermal so hoch wie bei einer niedrig-normalen Konzentration ist (Chaker et al. 2016). Zahlreiche weitere Studien haben bestätigt, dass bereits leichte Abweichungen der Schilddrüsenfunktion von einem Optimum mit schwerwiegenden kardiovaskulären Endpunkten assoziiert sind (Müller et al. 2022, Aweimer et al. 2024). Zugleich gehören der Diabetes mellitus und Funktionsstörungen der Schilddrüse zu den hochprävalenten Krankheitsbildern, die einen erheblichen Anteil der Bevölkerung betreffen. Alleine an einem Diabetes mellitus Typ 2 leiden mehr als 10% und an einer Hypo- oder Hyperthyreose mehr als 5% der Allgemeinbevölkerung (International Diabetes Federation 2021, Hollowell et al. 2022). Auch seltenere endokrine Erkrankungen können zu schweren und lebensbedrohlichen Konsequenzen führen (Gorenek et al. 2018).

Selbst wenn das Ziel verwirklicht werden kann, dass harte Endpunkte nicht erreicht werden, ist die Lebensqualität oft stark reduziert. Dies gilt für alle endokrinen Erkrankungen und in der Regel auch bei hinreichender Einstellung der Stoffwechsellage. Besonders gut ist dieser Zusammenhang bei den großen Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus und Funktionsstörungen der Schilddrüse untersucht (Rubin/Peyrot 1999, Wiersinga 2014, Recker et al. 2019, Dietrich/Bazika-Gerasch 2022, Díaz-Soto et al. 2024, Panahi et al. 2024, Bazika-Gerasch et al. 2024).

Aus all diesen Gründen kommt einer frühzeitigen Diagnostik und einer personalisierten Therapieplanung für endokrine Funktionsstörungen eine erhebliche Bedeutung zu (Chen et al. 2022, Mazze et al. 2022, Toffanin et al. 2022). Das gilt sowohl für das individuelle Leben als auch für das öffentliche Gesundheitswesen. Dieser grundsätzlichen Notwendigkeit stehen allerdings erhebliche Probleme entgegen.

Aus Sicht der klinischen Anwendung verfolgt die Versorgung von Patient:innen mit endokrinen Erkrankungen im Wesentlichen fünf Ziele:

- 1. Die Diagnostik endokriner Erkrankungen sollte möglichst sensitiv, spezifisch, reliabel und valide sein.
- Das Kurzzeitrisiko und
- 3. das Langzeitrisiko der Betroffenen (z. B. für kardiovaskuläre Ereignisse und Osteoporose) sollten minimiert werden.
- 4. Das Rezidivrisiko endokriner Tumoren sollte begrenzt werden.
- 5. Die Lebensqualität der Betroffenen sollte optimiert werden.

Alle fünf Ziele sind naheliegenderweise von großer Bedeutung, aber in der klinischen Realität zugleich nur schwierig zu erreichen. Die Hauptprobleme der heutigen klinischen Endokrinologie bestehen darin, dass

- 1. die diagnostischen Methoden noch immer vielfach unbefriedigend sind, obwohl die technische Qualität der Assay-Systeme wesentlich verbessert werden konnte,
- 2. das Kurzzeit- und
- 3. das Langzeitrisiko sowie

- 4. das Rezidivrisiko endokriner Tumoren schlecht vorhergesagt und u. a. daher schlecht reduziert werden können und schließlich
- 5. die Lebensqualität von Patient:innen mit endokrinen Erkrankungen langfristig eingeschränkt ist, auch dann, wenn die Erkrankung nach laborchemischen Kriterien ausreichend behandelt zu sein scheint.

Die fünf Probleme sind nicht ausschließlich, aber doch wesentlich darin begründet, dass das heutige pathophysiologische Denken vielfach zu einfach, unidirektional und eindimensional ist und die vernetzte und rückgekoppelte Natur biologischer Wirkungsgefüge unzureichend berücksichtigt.

3 Prinzipien der P4-Medizin

Einen grundsätzlichen und durchaus vielversprechenden Lösungsweg könnte die Entwicklung der "P4 Medicine" darstellen. Dieses Konzept, das ursprünglich als Perspektive für molekulargenetische Anwendungen entwickelt wurde, steht für Ansätze, die eine "predictive, preventive, personalised and participatory medicine", also eine prädiktive, präventive, personalisierte und partizipatorische Medizin verwirklichen (Flores et al. 2013, Sagner et al. 2017, Hood 2018). Als Schritte dahin werden Methoden der Systemmedizin, digitale Werkzeuge, automatisierte Statistik auf der Grundlage großer Datenvolumina (computational statistics und "big data") sowie die Rekrutierung sozialer Netzwerke genannt (Abbildung 3).

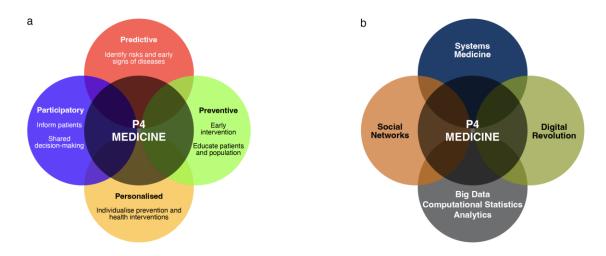


Abb. 3: Ziele (a) und Methoden (b) der P4-Medizin (verändert nach Flores et al. 2013 und Hood 2018).

Die Verwirklichung der Ziele der P4-Medizin stellt einen bedeutsamen Schritt zu einer verbesserten medizinischen Praxis her. Allerdings ist Kritik am großen Aufwand der auf umfangreichen molekulargenetischen Analysen beruhenden Methodik und an einer wenig durchdachten diagnostischen Strategie geübt worden, so dass das Risiko besteht, dass die P4-Medizin zu einer O4-Medizin (für overtesting, overdiagnosis, overtreatment and overcharging) degenerieren könnte (Fiala et al. 2019). Im Deutschen könnte man die negative Seite etwa als Ü4-Medizin (für Übertestung, Überdiagnose, Übertherapie und Überforderung) bezeichnen.

An der Verfolgung der grundsätzlichen Ziele der P4-Medizin sollte allerdings durchaus festgehalten werden. Eine weiterentwickelte kybernetisch-orientierte "Systemendokrinologie" könnte einen Weg weisen, wie sie ohne eine inadäquate und irreführende Überversorgung erreicht werden können.

4 Die MiMe-NoCoDI-Plattform für die Modellierung nichtlinearer Regelkreise

Wenn Modelle biologischer Regelkreise nicht nur für einfachste didaktische Zwecke auf einem propädeutischen Niveau, sondern beispielsweise für Diagnostik und Therapieplanung eingesetzt werden sollen, ist eine genauere Orientierung an den physiologischen Gegebenheiten notwendig.

Die nachfolgend dargestellte Modellierungsplattform liefert Grundlagen für die Erstellung einer großen Klasse von "high fidelity"-Modellen in den Lebenswissenschaften. Sie stellt Methoden für die Modellierung nichtlinearer Sättigungskinetiken, nichtkompetitiver Hemmung, konzentrationsabhängigen Abbaus und der Plasmaproteinbindung von Hormonen und Metaboliten zur Verfügung (Dietrich et al. 2024b).

In Organismen sehr häufig vorkommende Sättigungskinetiken für stimulierende Subsysteme können mit der Monod-Gleichung dargestellt werden. Anwendung finden sie für Michaelis-Menten-Kinetiken zur Beschreibung enzymatischer Prozesse (die für das "MiMe"-Akronym der Modellierungsplattform namensgebend waren), aber auch für die Rezeptortheorie und das Absorptionsmodell nach Langmuir. Hier hängt die Ausgangsgröße y(t) mit

$$y(t) = \frac{Gx(t)}{D + x(t)}$$

von der Eingangsgröße x(t) und den Konstanten G (der Maximalantwort des Übertragungsgliedes) und D (der Halbmaximalitätskonstanten, also der Eingangsgröße, die zu einer Reaktion in einem Ausmaß von 50% der Maximalantwort führt) ab.

Hemmende Subsysteme sind in der Mehrzahl der Fälle als nichtkompetitive Hemmung (NoCoDI für non-competitive divisive inhibition) repräsentiert. Hier ergibt sich die Ausgangsgröße y(t) mit

$$y(t) = \frac{w(t)}{1 + x(t)}$$

aus den stimulierenden und hemmenden Eingangssignalen w(t) und x(t).

Die Kombination eines stimulierenden und eines hemmenden Subsystems dieser Art liefert bereits das Modell eines einfachen nichtlinearen Regelkreises, wie er in Organismen häufig realisiert ist (Abbildung 4).

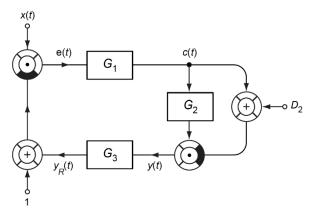


Abb. 4: Einfacher nichtlinearer MiMe-NoCoDI-Regelkreis, bestehend aus einer Michaelis-Menten-artigen Sättigungskinetik (MiMe, Strukturparameter G2 und D2), einer nichtkompetitiven Hemmung (NoCoDI) und den zwei linearen Strukturparametern G1 und G3 (nach Dietrich/Boehm 2015 und Dietrich et al. 2024b). x: Führungsgröße; e: relative Regelabweichung; c: Stellgröße; y: Regelgröße; yR: Istwert.

In diesem Modell ergibt sich eine relative Regelabweichung e(t) mit

$$e(t) = \frac{x(t)}{1 + y_R(t)}$$

und hieraus eine gewichtete Stellgröße $c(t) = G_1 e(t)$. Nach Durchlaufen des Sättigungsgliedes folgt die Regelgröße y(t) als

$$y(t) = \frac{G_2 c(t)}{D_2 + c(t)}$$

und schließlich der Istwert $y_R(t) = G_3y(t)$. Einsetzen dieser Gleichungen ineinander ergibt die rekursive Systemgleichung

$$y(t) = \frac{G_1 G_2 x(t)}{D_2 + D_2 G_3 y(t) + G_1 x(t)}$$

mit der Regelgröße y(t) auf beiden Seiten der Gleichung. Um zu einer Gleichgewichtsprognose zu gelangen, definieren wir die Hilfsgrößen $a = D_2G_3$, $b = D_2 + G_1x(t)$ und $c = -G_1G_2x(t)$. Dann gelangen wir zu der quadratischen Gleichung

$$ay(\infty)^2 + by(\infty) + c = 0,$$

die mit

$$y(\infty)_{1,2} = \frac{-b \pm \sqrt[2]{b^2 - 4ac}}{2a}$$

auf bekannte Weise gelöst werden kann. Nachdem endokrine Regelkreise immer positive Systeme sind (da Konzentrationen und Sekretionsraten niemals negative Werte annehmen können), gilt

$$b < b^2 - 4ac > 0$$
.

so dass die obige Gleichung genau eine negative und eine positive Lösung $y(\infty)_{1,2}$ hat. Die positive Lösung entspricht dem Wert, den die Regelgröße y im Fließgleichgewicht annimmt.

Für die Modellierung endokriner und metabolischer Systeme sind häufig noch weitere Effekte zu berücksichtigen, u. a. die Plasmaproteinbindung von Hormonen und der konzentrationsabhängige Abbau von Hormonen, Transmittern und Metaboliten. Die Plasmaproteinbindung kann als einfacher linearer Regelkreis auf der Grundlage des Massenwirkungsgesetzes dargestellt werden. Für die Modellierung der konzentrationsabhängen Elimination können Verzögerungsglieder erster Ordnung herangezogen werden. Für die Analyse des Verhaltens im Fließgleichgewicht genügt das Verhältnis aus dem Kehrwert des scheinbaren Verteilungsvolumens ($\alpha = 1/V_D$) und dem Clearance-Exponenten, der sich als Ratenkonstante mit $\beta = \ln(2)/t_{1/2}$ aus der in der Regel bekannten Halbwertszeit errechnen lässt.

Ohne besondere Schwierigkeiten können auf der Grundlage dieser Plattform auch komplexere Systeme modelliert werden, u. a. mit mehreren Sättigungskinetiken hintereinander- oder parallelgeschaltet, ggf. unter Berücksichtigung der Plasmaproteinbindung und des konzentrationsabhängigen Abbaus (Dietrich/Boehm 2006).

Um die Entwicklung digitaler Simulationen zu erleichtern, wurde auf der Grundlage des beschriebenen theoretischen Formalismus eine Klassenbibliothek für die Programmiersprache Object Pascal entwickelt (CyberUnits Bricks, Abbildung 5). Damit können für eine Vielzahl an Rechnerarchitekturen native Simulationsprogramme entwickelt werden (Abbildung 6). Es konnte experimentell gezeigt werden, dass die Leistung

(Rechengeschwindigkeit) der auf der CyberUnits-Bibliothek basierenden Simulations-Software signifikant höher als alternative Implementierungen in den Programmiersprachen Python, S (R), Swift oder C++ ist (Dietrich et al. 2024b).

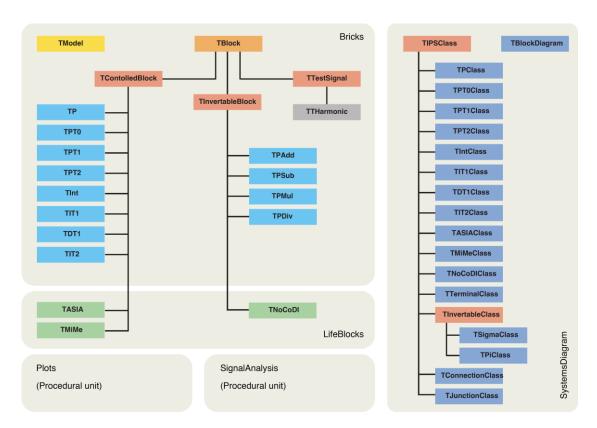


Abb. 5: Aufbau der Klassenbibliothek CyberUnits Bricks für Hochleistungs-Simulationen biologischer Wirkungsgefüge (Dietrich et al. 2024b).

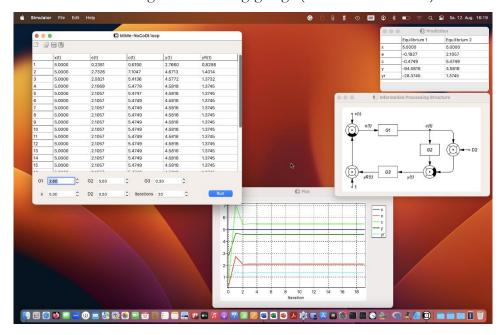


Abb. 6: Implementierung des in Abb. 4 gezeigten Regelkreises als Simulations-Software auf der Grundlage der Klassenbibliothek CyberUnits

Einer der grundsätzlichen Vorteile der MiMe-NoCoDI-Plattform besteht darin, dass die damit erstellten Modelle empirisch ermittelte Ein-Ausgabe-Verhältnisse wesentlich genauer berücksichtigen können als dies mit traditionellen linearen bzw. linearisierten Modellen möglich war. Dies hat unter anderem zur Folge, dass MiMe-NoCoDI-Modelle universell sind, also nicht nur bestimmte Funktionszustände des Regelkreises exakt abbilden können. Sie eignen sich daher zur Modellierung sowohl des gesunden Zustandes als auch einer großen Klasse an pathologischen Situationen.

Aus der eineindeutigen Entsprechung der Teilgleichungen zu Ergebnissen der experimentellen Forschung (parametrische Isomorphie) ergibt sich noch ein weiterer Vorteil, nämlich dass die Modelle einer vertikalen Translation zugänglich sind. Das bedeutet, dass direkt von den Ereignissen auf der molekularen Ebene (z. B. von Dissoziations-, Assoziations- und Ratenkonstanten und sogar stochastischen Prozessen auf dem Niveau der Einzelmoleküle) auf das Verhalten des Gesamtsystems geschlossen werden kann (Dietrich 2021). Dieser Ansatz könnte daher in der Zukunft wertvolle Beiträge, etwa zur Biotechnologie, zur synthetischen Biologie, zur Forschung an endokrinen Disruptoren, zum Verständnis genetischer Syndrome und in der frühen Phase der Arzneimittelentwicklung liefern.

Auf der Grundlage der MiMe-NoCoDI-Plattform wurden u. a. Modelle für den Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis (Dietrich et al. 2004; Dietrich et al. 2016), die Insulin-Glukose-Homöostase (Dietrich et al. 2022a, Dietrich et al. 2024a), die Regelung der Cortisolsekretion aus der Nebennierenrinde (Dietrich/Boehm 2006) und die Wechselwirkung zwischen Immunsystem und Virusinvasion bei COVID-19 entwickelt (Tretter et al. 2023). Die ersten beiden Modelle konnten so weit entwickelt werden, dass sie neue und leistungsfähige diagnostische Testverfahren liefern konnten. Sie werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

5 SPINA Thyr: Anwendung für die Schilddrüsen-Homöostase

Die Arbeitsgruppe des Verfassers hat auf der Grundlage der MiMe-NoCoDI-Plattform eine Serie aufeinander aufbauender Modelle des Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreises entwickelt (Dietrich et al. 2004; Dietrich et al. 2012; Hoermann et al. 2013; Midgley et al. 2013; Hoermann et al. 2015; Dietrich et al. 2016; Berberich et al. 2018; Wolff et al. 2022a; Wolff et al. 2022b). Die Modelle sind auf eine parametrisch isomorphe Grundstruktur hin ausgerichtet (Abbildung 7), erlauben die Vorhersage von Hormonkonzentrationen im Fließgleichgewicht und Sensitivitätsanalysen. Eine darauf aufbauende Computersimulation (SimThyr) steht als freie Software für die Analyse von Zeitreihen und für in silico-Experimente auf verbreiteten Rechnerarchitekturen und Betriebssystemen (u. a. macOS, Windows und Linux) zur Verfügung (Dietrich 1994–2024).

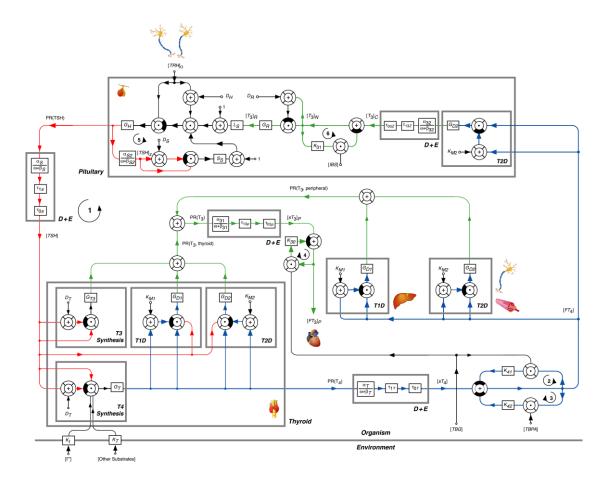


Abb. 7: Blockdiagramm des parametrisch isomorphen "Modells 11" der Schilddrüsen-Homöostase (Berberich et al. 2018, CC-BY-Lizenz). PR: Produktionsrate; "D + E": Distribution and Elimination.

Aus den Modellgleichungen konnten schließlich diagnostische Anwendungen in Form von Berechnungsverfahren für wichtige Strukturparameter des Regelkreises, und zwar die Sekretionsleistung der Schilddrüse (GT) und die Summenaktivität peripherer Step-Up-Dejodinasen (GD1) entwickelt werden (Dietrich 2002; Dietrich et al. 2016). Die Berechnung setzt dabei voraus, dass sich das System in einem stabilen Fließgleichgewicht befindet. Geringfügige zirkadiane Schwankungen bestimmter Hormonkonzentrationen können dabei vernachlässigt werden.

Die rekonstruierte Sekretionsleistung (\hat{G}_T oder SPINA-GT) wird unter diesen Voraussetzungen mit

$$\hat{G}_T = \frac{\beta_T (D_T + [TSH])(1 + K_{41}[TBG] + K_{42}[TTR])[FT_4]}{\alpha_T [TSH]}$$

aus Gleichgewichtskonzentrationen für Thyreotropin (TSH) und freies Thyroxin (FT4) sowie Konstanten für Plasmaproteinbindung, Verteilung und Abbau der beteiligten Hormone (Tab. 1) ermittelt.

In ähnlicher Weise kann die rekonstruierte Dejodinasenaktivität (\hat{G}_D oder SPINA-GD) mit

$$\hat{G}_D = \frac{\beta_{31}(K_{M1} + [FT_4])(1 + K_{30}[TBG])[FT_3]}{\alpha_{31}[FT_4]}$$

aus Konzentrationen für freies Trijodthyronin (FT3) und FT4 und Parametern der Kinetik (Tabelle 1) berechnet werden.

Aus dem Verhältnis aus SPINA-GT und dem (z. B. sonographisch ermittelten) Schilddrüsenvolumen kann die spezifische Sekretionsleistung (\hat{G}_{TS} oder SPINA-GTS) als

$$\widehat{G}_{TS} = \frac{\widehat{G}_T}{V_T}$$

ermittelt werden. Sie gibt bei üblichen Maßeinheiten die maximale Stoffmenge an Thyroxin an, die ein Milliliter des Schilddrüsengewebes pro Sekunde ausschütten kann.

Von der SPINA Thyr-Theorie wurde ein weiteres Verfahren (Thyroid SPOT: Thyroid set point optimisation and targeting) abgleitet, das aus Zeitreihen gemessener Hormonkonzentrationen den individuellen Gleichgewichtspunkt (Arbeitspunkt, zuweilen etwas vereinfacht auch als Sollwert oder Set Point bezeichnet) der Schilddrüsenhomöostase auch am aufgetrennten Regelkreis, also bei Hypothyreose, rekonstruiert (Goede et al. 2014). Es findet in einem Hypophysenmodell den Punkt der maximalen Krümmung, der üblicherweise dem Arbeitspunkt entspricht. Dieses Verfahren, dessen Funktionsfähigkeit grundsätzlich nachgewiesen wurde (Li et al. 2021), könnte helfen, die L-Thyroxin-Dosis bei Hypothyreose künftig an personalisierten Zielen auszurichten.

Parame-	Erklärung	Wert
ter		
ατ	Verdünnungsfaktor (Kehrwert des scheinbaren Verteilungsvolumens) für Thyroxin (T4)	0.1 l ⁻¹
$oldsymbol{eta_{\! au}}$	Clearance-Exponent (Ratenkonstante) für T4	1,1 · 10 ⁻⁶ sec ⁻¹
D_T	EC ₅₀ für Thyreotropin (TSH)	2,75 mIU/l
K ₄₁	Assoziationskonstante von T4 am thyroxinbindenden	2 · 10 ¹⁰ l/mol
	Globulin (TBG)	
K ₄₂	Assoziationskonstante von T4 an Transthyretin	2 · 10 ⁸ l/mol
<i>α</i> ₃₁	Verdünnungsfaktor für Trijodthyronin (T3)	0,026 l ⁻¹
$oldsymbol{eta_{31}}$	Clearance-Exponent für T3	8 · 10 ⁻⁶ sec ⁻¹
K _{M1}	Assoziationskonstante der Typ-1-Dejodinase	500 nmol/L
<i>K</i> ₃₀	Assoziationskonstante von T3 an TBG	2 · 10 ⁹ l/mol
[TBG]	Standardkonzentration für TBG	300 nmol/l
[TTR]	Standardkonzentration für Transthyretin (TTR)	4,5 μmol/l

Tab. 1: Konstante Parameter für die Berechnung von SPINA-GT und SPINA-GD. EC50: Effektive Konzentration, die 50% der Maximalwirkung auslöst (Dietrich et al. 2016).

In einer klinischen Studie wurden Referenzbereiche für SPINA-GT und SPINA-GD zu 1,41–8,67 pmol/s bzw. 20–40 nmol/s ermittelt (Dietrich 2002; Dietrich 2012; Dietrich et al. 2016). In weiteren Populationen wurden diese Referenzbereiche im Wesentlichen bestätigt (mit geringfügigen Abweichungen für bestimmte Assay-Systeme).

Die Validität der beiden Parameter wurde u. a. durch signifikante Korrelationen von SPINA-GT mit dem Schilddrüsenvolumen (Dietrich 2002, Hoermann et al. 2016) und von SPINA-GD mit der Umwandlungsrate radioaktiv markierten T4s in T3 in langsamen Gewebe-Pools (Dietrich et al. 2016) nachgewiesen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass beide Parameter eine höhere Wiederholpräzision (Reliabilität) als gemessene

Hormonkonzentrationen aufweisen, und zwar sowohl in Monte-Carlo-Simulationen (Dietrich et al. 2016) als auch in einer prospektiven klinischen Studie (Dietrich et al. 2012). Schließlich ist die diagnostische Trennschärfe (in Form von Sensitivität und Spezifität) für diverse Krankheitsbilder höher als bei etablierten Parametern (Dietrich 2002; Dietrich et al. 2016).

SPINA-GT korreliert positiv mit dem Ausmaß der Durchblutung der Schilddrüse (Zhang et al. 2022), dem Grundumsatz (Kim et al. 2018) und der Herzrate in Ruhe (Steinberger et al. 2022) und negativ mit den Titern von Antikörpern gegen Schilddrüsenparenchym (Krysiak/Okopień 2019a). Der Parameter ist im Falle eines unbehandelten Morbus Basedow erhöht und geht mit der Therapie zurück (Kim et al. 2018). SPINA-GD steigt nach Beginn einer Substitutionstherapie mit Selen, einem für die Synthese von Dejodinasen essentiellen Spurenelement, an (Krysiak et al. 2019a und 2019b), und ist reduziert bei Personen, die Autoantikörper gegen Selenoprotein P, ein wichtiges Transportund Speicherprotein für Selen, bilden (Sun et al. 2023). SPINA-GD ist bei Typ-1allostatischen Reaktionen im Rahmen des Hungerstoffwechsels sowie akuter und chronischer kritischer Allgemeinerkrankungen (TACITUS-Syndrom) (Chatzitomaris et al. 2017; Ruiz-Núñez et al. 2018; Xu et al 2019; Wan et al. 2021) und erhöht bei Typ-2-allostatischer Antwort, z.B. bei metabolischem Syndrom (Chatzitomaris et al. 2017; Cheng et al. 2023).

Beide Parameter sagen schwere Komplikationen einschließlich der Letalität bei kardiovaskulären Erkrankungen (Müller et al. 2020) und Polytrauma (Dietrich et al. 2019) voraus und reagieren sensitiv auf Exposition mit endokrinen Disruptoren. Auch in der Allgemeinbevölkerung besitzen sie einen prädiktiven Wert für die allgemeine Mortalität (Abbildung 8). Insgesamt haben bis dato mehr als 60 Studien pathophysiologische und therapeutische Implikationen nachgewiesen. Aufgrund der hohen diagnostischen Leistung werden die beiden Parameter u. a. für Fragestellungen im Begutachtungswesen eingesetzt (Dietrich et al. 2022b).

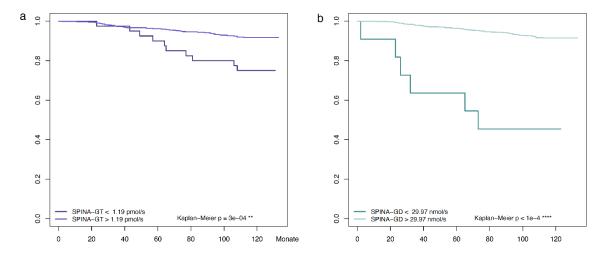


Abb. 8: Überleben in der Allgemeinbevölkerung in Abhängigkeit von SPINA-GT und SPINA-GD. Bislang unveröffentlichte Ergebnisse einer 10-jährigen prospektiven Beobachtung auf der Grundlage der NHANES-Studie (Einschlusszeitrum 2009–2010) und einer ROC-Analyse.

Neben den beschriebenen klinischen Anwendungen haben diese Modelle der Schilddrüsenhomöostase diverse physiologische Erkenntnisse erbracht. Unter anderem halfen sie, den Mechanismus der pulsatilen TSH-Sekretion (Dietrich et al. 2004) und die ungewöhnliche endokrine Konstellation bei Allan-Herndon-Dudley-Syndrom, einem schweren genetisch bedingten Defekt von Schilddrüsenhormontransportern (Wolff et al. 2023b), zu erklären. Außerdem verdanken wir ihnen die Aufdeckung des "TSH-T3-Shunts", einer Vorsteuerung, mit der die T3-Sekretion direkt an den Sollwert des Regelkreises angepasst werden kann (Hoermann et al. 2014; Berberich et al. 2018) und ein verbessertes therapeutisches Vorgehen für die Behandlung der schweren Hypothyreose (Wolff et al. 2022a).

6 SPINA Carb: Analyse der Insulin-Glukose-Homöostase

Auch für diesen Regelkreis, dessen Störungen vielen bedeutsamen Erkrankungen einschließlich des Diabetes mellitus zu Grunde liegen, konnten verbesserte mathematische Modelle auf der Basis der MiMe-NoCoDI-Plattform entwickelt werden (Dietrich et al. 2022a und 2024a). Diese Modelle berücksichtigen die Produktion und Absorption von Glukose, die Insulinsekretion aus pankreatischen Betazellen und die Insulinwirkung in Insulin-responsiven Organen (Abbildung 9).

Sie können das statische und dynamische Verhalten des Regelkreises, d. h., sowohl den Nüchtern-Zustand als auch die Antwort auf orale und intravenöse Glukosetoleranztests mit guter Genauigkeit abbilden.

Eine freie Simulations-Software (SimulaBeta) implementiert dieses Modell für Forschung und Lehre auf diversen Rechner-Plattformen (Dietrich 2002–2024). Die Software erlaubt auch Sensitivitätsanalysen und die Simulation komplexer Szenarien mit einem integrierten "Load, Reference and Modulation Sequencer" (LOREMOS).

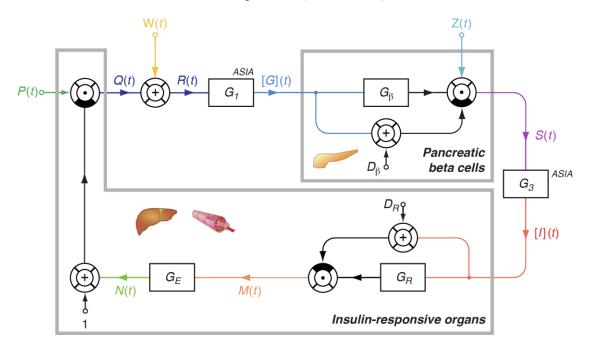


Abb. 9: Wirkungsgefüge des parametrisch isomorphen MiMe-NoCoDI-Modelles der Insulin-Glukose-Homöostase (Modellversion 3, geändert nach Dietrich et al. 2022a). [G]: Glukosekonzentration; [I]: Insulinkonzentration; S: Sekretionsrate für Insulin; M: proximale Insulinsignalisierung; N: distale Insulinsignalisierung; P: konstitutive Glukoseproduktion; Q: regulierte Glukoseproduktion; W: intestinale Glukoseabsorption; R: Glukosebereitstellung; Z: Führungsgröße für Insulinsekretion.

Für klinische Anwendungen wurden aus dem Modell Gleichungen zur Berechnung der Sekretionsleistung pankreatischer Betazellen (SPINA-GBeta) und zur Insulinrezeptorverstärkung (SPINA-GR) aus Insulin- und Glukosekonzentrationen im Nüchternzustand abgeleitet.

Die rekonstruierte Sekretionsleistung der Betazellen (\hat{G}_{eta} oder SPINA-GBeta) ergibt sich mit

$$\widehat{G}_{\beta} = \frac{[I](\infty)(D_{\beta} + [G](\infty))}{G_3[G](\infty)}$$

aus Nüchtern-Konzentrationen für Insulin und Glukose und Parametern für Verteilung und Kinetik (Tabelle 2).

Die Insulinsensitivität (\hat{G}_R oder SPINA-GR) kann mit

$$\widehat{G}_R = \frac{G_1 P(\infty)(D_R + [I](\infty))}{G_E[I](\infty)[G](\infty)} - \frac{D_R}{G_E[I](\infty)} - \frac{1}{G_E}$$

berechnet werden.

Aus dem Produkt aus SPINA-GBeta und SPINA-GR ergibt sich der statische Dispositionsindex (DIf oder SPINA-DI) mit

$$DI_f = \hat{G}_{\beta} \cdot \hat{G}_R$$

als Schätzmaß für die Kreisverstärkung des Regelkreises.

Parameter	Erklärung	Wert
α_G	Verdünnungsfaktor für Glukose	0,11 l ⁻¹
$oldsymbol{eta_G}$	Clearance-Exponent für Glukose	7.1 · 10 ⁻⁴ s ⁻¹
G ₁	α_G/β_G	154,93 s/l
Dβ	EC ₅₀ für Glukose an Betazellen	7 mmol/l
α_l	Verdünnungsfaktor für Insulin	0,2 l ⁻¹
$oldsymbol{eta}_{l}$	Clearance-Exponent für Insulin	3.4 · 10 ⁻³ s ⁻¹
G ₃	α_{l}/β_{l}	58,8 s/l
D_R	EC ₅₀ für Insulin an seinem Rezeptor	1.6 nmol/l
G E	Effektorverstärkung	50 s/mol
P	Konstitutive endogene Glukoseproduktion	150 μmol/s

Tab. 2: Zusätzliche Parameter für die Berechnung von SPINA-GBeta, SPINA-GR und SPINA-DI (Dietrich et al. 2022a).

Die Validität der Parameter wurde durch signifikante Korrelation von SPINA-GBeta und SPINA-GR mit dem M-Wert aus Glukose-Clamp-Untersuchungen, Ergebnissen des oralen Glukosetoleranztests, somatometrischen Parametern, Körperfettgehalt und HbA1c-Fraktion demonstriert (Dietrich et al. 2022a).

SPINA-GBeta hat eine höhere Wiederholpräzision (Reliabilität) als HOMA-Beta, ein bislang etablierter Prädiktor der Betazellfunktion (Dietrich et al. 2022a und 2024a).

Sowohl SPINA-GBeta als auch SPINA-GR haben eine höhere Trennschärfe in der Diagnostik eines Diabetes mellitus als alternative Verfahren (HOMA und QUICKI), wie mit ROC-Kurven demonstriert. Eine noch höhere Trennschärfe hat der statische Dispositionsindex SPINA-DI. Er übertrifft selbst aufwändige dynamische Funktionstests

wie die Matsuda-deFronzo-Indizes auf der Grundlage eines oralen Glukosetoleranztests (Dietrich et al. 2024).

SPINA-GBeta und SPINA-DI sagen, ähnlich wie Strukturparameter der Schilddrüsenhomöostase, die allgemeine Mortalität in der Allgemeinbevölkerung voraus (Abbildung 10).

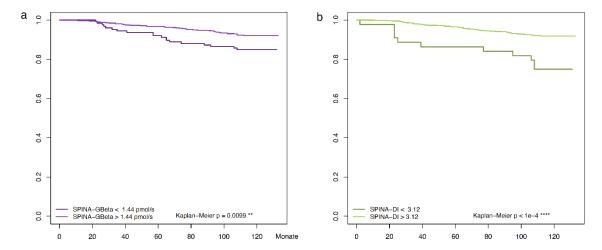


Abb. 10: Überlebensanalyse in der Allgemeinbevölkerung in Abhängigkeit von SPINA-GBeta und SPINA-DI. Methoden und Population sind identisch zu Abb. 8. Eingeschlossen wurden nur Personen ohne Diabetes mellitus.

In Kombination mit einer Exomanalyse haben diese Parameter dazu beigetragen, eine neue Form eines monogenetischen Diabetes mellitus (MODY) zu identifizieren, der durch eine Insulinresistenz charakterisiert ist und von einer Missense-Mutation des Gens für einen Ryanodin-Rezeptor (RyR2) herrührt (Bansal et al. 2024).

Unabhängig von der direkten klinischen Anwendung liefert das Modell neuartige Erkenntnisse zur Insulin-Glukose-Homöostase und zur Pathogenese eines Diabetes mellitus (Abbildung 11). Es zeigt, dass insbesondere der Diabetes mellitus Typ 2, aber großteils auch der Prädiabetes als Krankheiten zu begreifen sind, in denen die Fähigkeit zur dynamischen Kompensation eingeschränkt ist, es an Anpassungsfähigkeit mangelt und daher Belastungen nicht mehr hinreichend kompensiert werden können (Karin et al. 2016; Karin/Alon 2017; Korem Kohanim et al. 2020, Alon 2024).

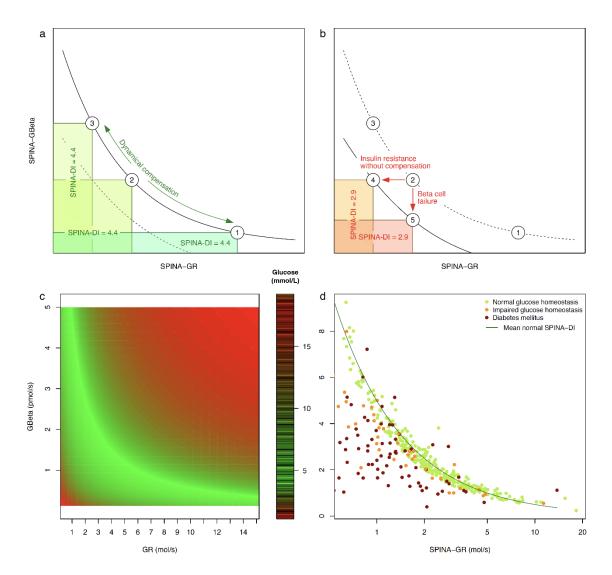


Abb. 11: Dynamische Kompensation von Variationen in der Insulinsensitivität durch die Betazellfunktion. Solange Veränderungen in der Insulinwirkung (hier gemessen mit SPINA-GR) durch die Betazellfunktion (SPINA-GBeta) kompensiert werden, bleibt der Dispositionsindex (SPINA-DI) konstant (a, Kreise 1, 2 und 3). Ein Diabetes mellitus entsteht, wenn die dynamische Kompensation unzureichend ist, entweder durch mangelhafte Adaptation an die entstehende Insulinresistenz (b, Kreis 4) oder primäres Betazellversagen (b, Kreis 5). Eine Sensitivitätsanalyse auf der Grundlage von Computersimulationen zeigt, dass die Leistungsfähigkeit des homöostatischen Systems in der Umgebung eines normalen Dispositionsindex optimal ist (c). In einer Bevölkerungsstudie lagen Personen mit normaler Glukosehomöostase ebenfalls im Bereich eines normalen Dispositionsindex (d, grüne Punkte), während die Kompensationsfähigkeit bei Prädiabetes oder Diabetes mellitus (orange bzw. rote Punkte) geringer war (Dietrich et al. 2024a, CC-BY-Lizenz).

Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend eröffnet die High-Fidelity-Modellierung endokriner und metabolischer Regelkreise auf physiologischer Grundlage (parametrisch isomorphe Ansätze) die Möglichkeit, hormonelle Wirkungsgefüge mit einer Genauigkeit zu beschreiben, die auch die vertikale Translation zwischen Prozessen auf der atomaren und molekularen Ebene einerseits und der von Organsystemen und des Gesamtorganismus andererseits erlaubt. Darüber hinaus wird damit die Basis für die Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren (Strukturparameter-Inferenz-Ansatz, SPINA), geschaffen, mit deren Hilfe bestimmte konstante oder nur sehr langsam veränderliche Eigenschaften von Regelkreisgliedern (Strukturparameter) aus gemessenen Hormon- oder Metabolitenkonzentrationen im Fließgleichgewicht erschlossen werden können. Für die Schilddrüsenfunktion und die Insulin-Glukose-Homöostase konnten klinisch anwendbare Verfahren auf dieser Grundlage entwickelt werden (SPINA Thyr bzw. SPINA Carb). Diese neuen berechneten Biomarker wurden mittlerweile in einer großen Anzahl an Studien evaluiert, wobei ihre Validität, Wiederholpräzision (Reliabilität) und diagnostische Trennschärfe nachgewiesen werden konnten. Für die genannten beiden Regelkreise übertreffen sie in diesen Eigenschaften etablierte diagnostische Verfahren. Außerdem konnten mit diesen Ansätzen wieder neue physiologische Erkenntnisse gewonnen werden.

Die neuen Methoden der metabolischen Kybernetik und Systemendokrinologie legen damit die Grundlage für die Entwicklung einer prädiktiven, präventiven, personalisierten und partizipatorischen (P4) Medizin im Bereich der hormonellen und stoffwechselbedingten Erkrankungen. Damit können seit langem gesuchte neue Wege für wichtige Volkskrankheiten erschlossen werden.

Auf diese Weise wird die epistemische Rückkoppelung nach Heinz von Foerster (Abbildung 12) nicht nur auf zuverlässige Weise implementiert, sondern es werden auch praktische Anwendungen für wichtige Anwendungsfelder ermöglicht.

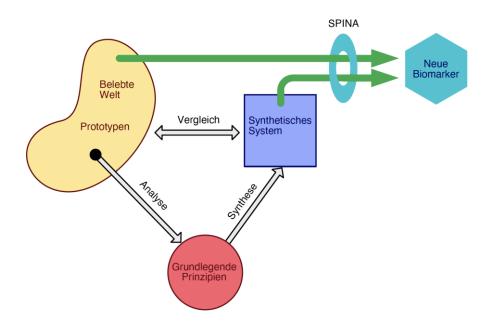


Abb. 12: Methodischer Zirkel der Bionik und Biokybernetik und seine klinischen Implikationen für eine P4-Endokrinologie (erweitert nach von Foerster 1965 und Müggenburg 2018).

Bibliographie

- Alon, Uri (2024): Systems Medicine. Boca Raton, Abingdon: CRC Press.
- Aweimer, Assem; Dietrich, Johannes W.; Santoro, Francesco; Camins Fàbregas, Mireia; Mügge, Andreas; Núñez-Gil, Iván J.; Vazirani, Ravi; Vedia, Oscar; Pätz, Toni; Ragnatela, Ilaria; Arcari, Luca; Volpe, Massimo; Corbì-Pascual, Miguel; Martinez-Selles, Manuel; Almendro-Delia, Manuel; Sionis, Alessandro; Uribarri, Aitor; Thiele, Holger; Brunetti, Natale Daniele; Eitel, Ingo; Stiermaier, Thomas; Hamdani, Nazha; Abumayyaleh, Mohammad; Akin, Ibrahim; El-Battrawy, Ibrahim (2024): "Takotsubo syndrome outcomes predicted by thyroid hormone signature: insights from cluster analysis of a multicentre registry". EBioMedicine, 102. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105063.
- Bansal, Vikas; Winkelmann, Bernhard R.; Dietrich, Johannes W.; Boehm, Bernhard O. (2024): "Whole-exome sequencing in familial type 2 diabetes identifies an atypical missense variant in the RyR2 gene". Frontiers in Endocrinology, 15. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1258982.
- Bazika-Gerasch, Bojana; Kumowski, Nina; Enax-Krumova, Elena; Kaisler, Miriam; Eitner, Lynn Bernadette; Maier, Christoph; Dietrich, Johannes W. (2024): "Impaired autonomic function and somatosensory disturbance in patients with treated autoimmune thyroiditis". Scientific Reports, 14/1. https://doi.org/10.1038/s41598-024-63158-w.
- Berberich, Julian; Dietrich, Johannes W.; Hoermann, Rudolf; Müller, Matthias A. (2018): "Mathematical Modeling of the Pituitary–Thyroid Feedback Loop: Role of a TSH-T3-Shunt and Sensitivity Analysis". Frontiers in Endocrinology, 9. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00091.
- Chaker, Layal; van den Berg, Marten E.; Niemeijer, Maartje N.; Franco, Oscar H.; Dehghan, Abbas; Hofman, Albert; Rijnbeek, Peter R.; Deckers, Jaap W.; Eijgelsheim, Mark; Stricker, Bruno H. C.; Peeters, Robin P. (2016): "Thyroid Function and Sudden Cardiac Death". Circulation, 134/10, 713-722. https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.020789
- Chatzitomaris, Apostolos; Hoermann, Rudolf; Midgley, John E.; Hering, Steffen; Urban, Aline; Dietrich, Barbara; Abood, Assjana; Klein, Harald H.; Dietrich, Johannes W. (2017): "Thyroid Allostasis—Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming". Frontiers in Endocrinology, 8. https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00163.
- Chen, David; Fulcher, Jordan; Scott, Emma S.; Jenkins, Alicia J. (2022): "Precision Medicine Approaches for Management of Type 2 Diabetes". Precision Medicine in Diabetes. hrsg. von Rita Basu, 1-52. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98927-9_1.
- Cheng, Hui; Hu, Yanyan; Zhao, Haoran; Zhou, Guowei; Wang, Gaoyuan; Ma, Chaoqun; Xu, Yan (2023): "Exploring the association between triglyceride-glucose index and thyroid function". European Journal of Medical Research, 28/1. https://doi.org/10.1186/s40001-023-01501-z.
- Díaz-Soto, Gonzalo; Pérez-López, Paloma; Férnandez-Velasco, Pablo; Bahillo-Curieses, Pilar; de la O Nieto de la Marca, María; Jimenez, Rebeca; de Luis, Daniel (2024): "Quality of life, diabetes-related stress and treatment satisfaction are correlated with glycemia risk index (GRI), time in range and hypoglycemia/hyperglycemia components in type 1 diabetes". Endocrine. https://doi.org/10.1007/s12020-024-03846-9.
- Dietrich, Johannes W. (1994-2024): SimThyr. RRID:SCR_014351. https://doi.org/10.5281/zenodo.1303822.
- Dietrich, Johannes W. (2002): Der Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis: Entwicklung und klinische Anwendung eines nichtlinearen Modells. Berlin: Logos-Verlag.

- Dietrich, Johannes W. (2002-2024): SimulaBeta. RRID:SCR_021900. https://doi.org/10.5281/zenodo.4922800.
- Dietrich, Johannes W. (2021). "A Methodology for Vertical Translation Between Molecular and Organismal Level in Biological Feedback Loops". Belgrade: Physical Chemistry 2021.
- Dietrich, Johannes W.; Abood, Assjana; Dasgupta, Riddhi; Anoop, Shajith; Jebasingh, Felix K.; Spurgeon, R.; Thomas, Nihal; Boehm, Bernhard O. (2024a): "A novel simple disposition index (SPINA-DI) from fasting insulin and glucose concentration as a robust measure of carbohydrate homeostasis". Journal of Diabetes. https://doi.org/10.1111/1753-0407.13525.
- Dietrich, J. W.; Ackermann, A.; Kasippillai, A.; Kanthasamy, Y.; Tharmalingam, T.; Urban, A.; Vasileva, S.; Schildhauer, T. A.; Klein, H. H.; Stachon, A.; Hering, S. (2019): "Adaptive Veränderungen des Schilddrüsenstoffwechsels als Risikoindikatoren bei Traumata". Trauma und Berufskrankheit, 21/4, 260-267. https://doi.org/10.1007/s10039-019-00438-z.
- Dietrich, Johannes W.; Bazika-Gerasch, Bojana (2022): "Lebensqualität bei Schilddrüsenerkrankungen". Forum Sanitas/4, 25-28.
- Dietrich, Johannes W.; Boehm, Bernhard O. (2006). "Equilibrium behaviour of feedback-coupled physiological saturation kinetics". Vienna: Cybernetics and Systems 2006.
- Dietrich, Johannes W.; Boehm, Bernhard O. (2015): "Die MiMe-NoCoDI-Plattform: Ein Ansatz für die Modellierung biologischer Regelkreise". German Medical Science, DocAbstr. 284. https://doi.org/10.3205/15gmds058.
- Dietrich, Johannes W.; Dasgupta, Riddhi; Anoop, Shajith; Jebasingh, Felix; Kurian, Mathews E.; Inbakumari, Mercy; Boehm, Bernhard O.; Thomas, Nihal (2022a): "SPINA Carb: a simple mathematical model supporting fast in-vivo estimation of insulin sensitivity and beta cell function". Scientific Reports, 12/1. https://doi.org/10.1038/s41598-022-22531-3.
- Dietrich, Johannes W.; Landgrafe, Gabi; Fotiadou, Elisavet H. (2012): "TSH and Thyrotropic Agonists: Key Actors in Thyroid Homeostasis". Journal of Thyroid Research, 2012, 1-29. https://doi.org/10.1155/2012/351864.
- Dietrich, Johannes W.; Landgrafe-Mende, Gabi; Wiora, Evelin; Chatzitomaris, Apostolos; Klein, Harald H.; Midgley, John E. M.; Hoermann, Rudolf (2016): "Calculated Parameters of Thyroid Homeostasis: Emerging Tools for Differential Diagnosis and Clinical Research". Frontiers in Endocrinology, 7. https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00057.
- Dietrich, Johannes W.; Schifferdecker, Ekkehard; Schatz, Helmut; Klein, Harald (2022b): "Endokrine und Stoffwechseldiagnostik". Die Ärztliche Begutachtung. hrsg. von Joachim Breuer; Jürgen Fritze; Andrea Popa; Dirk Scholtysik; Julia Seifert; Michael Wich. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61937-7_83-1.
- Dietrich, Johannes W.; Siegmar, Nina; Hojjati, Jonas R.; Gardt, Oliver; Boehm, Bernhard O. (2024b): "CyberUnits Bricks: An Implementation Study of a Class Library for Simulating Nonlinear Biological Feedback Loops". Advances in Distributed Computing and Artificial Intelligence Journal, Angenommen zur Publikation.
- Dietrich, Johannes W.; Tesche, Arthur; Pickardt, C. Renate; Mitzdorf, Ulla (2010): "Thyrotropic Feedback Control: Evidence for an Additional Ultrashort Feedback Loop from Fractal Analysis". Cybernetics and Systems, 35/4, 315-331. https://doi.org/10.1080/01969720490443354.

- Fiala, Clare; Taher, Jennifer; Diamandis, Eleftherios P. (2019): "P4 Medicine or O4 Medicine? Hippocrates Provides the Answer". The Journal of Applied Laboratory Medicine, 4/1, 108-119. https://doi.org/10.1373/jalm.2018.028613.
- Flores, Mauricio; Glusman, Gustavo; Brogaard, Kristin; Price, Nathan D.; Hood, Leroy (2013): "P4 Medicine: How Systems Medicine Will Transform the Healthcare Sector and Society". Personalized Medicine, 10/6, 565-576. https://doi.org/10.2217/pme.13.57.
- Goede, Simon L.; Leow, Melvin Khee-Shing; Smit, Jan W. A.; Klein, Harald H.; Dietrich, Johannes W. (2014): "Hypothalamus–Pituitary–Thyroid Feedback Control: Implications of Mathematical Modeling and Consequences for Thyrotropin (TSH) and Free Thyroxine (FT4) Reference Ranges". Bulletin of Mathematical Biology, 76/6, 1270-1287. https://doi.org/10.1007/s11538-014-9955-5.
- Gorenek, Bulent; Boriani, Giuseppe; Dan, Gheorge-Andrei; Fauchier, Laurent; Fenelon, Guilherme; Huang, He; Kudaiberdieva, Gulmira; Lip, Gregory Y. H.; Mahajan, Rajiv; Potpara, Tatjana; Ramirez, Juan David; Vos, Marc A.; Marin, Francisco; Blomstrom-Lundqvist, Carina; Rinaldi, Aldo; Bongiorni, Maria Grazia; Sciaraffia, Elena; Nielsen, Jens Cosedis; Lewalter, Thorsten; Zhang, Shu; Gutiérrez, Oswaldo; Fuenmayor, Abdel (2018): "European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS)". EP Europace, 20/6, 895-896. https://doi.org/10.1093/europace/euy051.
- Hoermann, R.; Midgley, J.; Larisch, R.; Dietrich, J. (2015): "Integration of Peripheral and Glandular Regulation of Triiodothyronine Production by Thyrotropin in Untreated and Thyroxine-Treated Subjects". Hormone and Metabolic Research, 47/09, 674-680. https://doi.org/10.1055/s-0034-1398616.
- Hoermann, Rudolf; Midgley, John E. M.; Giacobino, Adrienne; Eckl, Walter A.; Wahl, Hans Günther; Dietrich, Johannes W.; Larisch, Rolf (2014): "Homeostatic equilibria between free thyroid hormones and pituitary thyrotropin are modulated by various influences including age, body mass index and treatment". Clinical Endocrinology, 81/6, 907-915. https://doi.org/10.1111/cen.12527.
- Hoermann, Rudolf; Midgley, John E. M.; Larisch, Rolf; Dietrich, Johannes W. (2013): "Is pituitary TSH an adequate measure of thyroid hormone-controlled homoeostasis during thyroxine treatment?". European Journal of Endocrinology, 168/2, 271-280. https://doi.org/10.1530/eje-12-0819.
- Hoermann, Rudolf; Midgley, John E. M.; Larisch, Rolf; Dietrich, Johannes W. (2016): "Relational Stability of Thyroid Hormones in Euthyroid Subjects and Patients with Autoimmune Thyroid Disease". European Thyroid Journal, 5/3, 171-179. https://doi.org/10.1159/000447967.
- Hollowell, Joseph G.; Staehling, Norman W.; Flanders, W. Dana; Hannon, W. Harry; Gunter, Elaine W.; Spencer, Carole A.; Braverman, Lewis E. (2002): "Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)". The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87/2, 489-499. https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182.
- Hood, Leroy E. (2018): "Lessons Learned as President of the Institute for Systems Biology (2000–2018)". Genomics, Proteomics & Bioinformatics, 16/1, 1-9. https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.02.002.
- International Diabetes Federation. (2021). IDF Diabetes Atlas. https://diabetesatlas.org. Kannel, W. B.; McGee, D. L. (1979): "Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study". Circulation, 59/1, 8-13. https://doi.org/10.1161/01.Cir.59.1.8.

- Karin, Omer; Alon, Uri (2017): "Biphasic response as a mechanism against mutant takeover in tissue homeostasis circuits". Molecular Systems Biology, 13/6. https://doi.org/10.15252/msb.20177599.
- Karin, Omer; Swisa, Avital; Glaser, Benjamin; Dor, Yuval; Alon, Uri (2016): "Dynamical compensation in physiological circuits". Molecular Systems Biology, 12/11. https://doi.org/10.15252/msb.20167216.
- Kim, Min Joo; Cho, Sun Wook; Choi, Sumin; Ju, Dal Lae; Park, Do Joon; Park, Young Joo (2018): "Changes in Body Compositions and Basal Metabolic Rates during Treatment of Graves' Disease". International Journal of Endocrinology, 2018, 1-8. https://doi.org/10.1155/2018/9863050.
- Korem Kohanim, Yael; Tendler, Avichai; Mayo, Avi; Friedman, Nir; Alon, Uri (2020): "Endocrine Autoimmune Disease as a Fragility of Immune Surveillance against Hypersecreting Mutants". Immunity, 52/5, 872-884. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.022.
- Krysiak, Robert; Kowalcze, Karolina; Okopień, Bogusław (2019a): "The Effect of Selenomethionine on Thyroid Autoimmunity in Euthyroid Men With Hashimoto Thyroiditis and Testosterone Deficiency". The Journal of Clinical Pharmacology, 59/11, 1477-1484. https://doi.org/10.1002/jcph.1447.
- Krysiak, Robert; Kowalcze, Karolina; Okopień, Bogusław (2019b): "Selenomethionine potentiates the impact of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid women with Hashimoto's thyroiditis and low vitamin D status". Pharmacological Reports, 71/2, 367-373. https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.12.006.
- Li, Enlin; Yen, Paul M.; Dietrich, Johannes W.; Leow, Melvin Khee-Shing (2020): "Profiling retrospective thyroid function data in complete thyroidectomy patients to investigate the HPT axis set point (PREDICT-IT)". Journal of Endocrinological Investigation, 44/5, 969-977. https://doi.org/10.1007/s40618-020-01390-7.
- Mazze, Roger S.; Kong, Alice Pik Shan; Petrovski, Goran; Basu, Rita (2022): "Diabetes Technology for Precision Therapy in Children, Adults, and Pregnancy". Precision Medicine in Diabetes. hrsg. von Rita Basu, 289-304. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98927-9_14.
- Midgley, John E. M.; Hoermann, Rudolf; Larisch, Rolf; Dietrich, Johannes W. (2013): "Physiological states and functional relation between thyrotropin and free thyroxine in thyroid health and disease: in vivo and in silico data suggest a hierarchical model". Journal of Clinical Pathology, 66/4, 335-342. https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201213.
- Müggenburg, Jan (2018): Lebhafte Artefakte Heinz von Foerster und die Maschinen des Biological Computer Laboratory. Konstanz: Konstanz University Press.
- Müller, Patrick; Dietrich, Johannes W.; Lin, Tina; Bejinariu, Alexandru; Binnebößel, Stephan; Bergen, Friederike; Schmidt, Jan; Müller, Sarah-Kristin; Chatzitomaris, Apostolos; Kurt, Muhammed; Gerguri, Shqipe; Clasen, Lukas; Klein, Harald H.; Kelm, Malte; Makimoto, Hisaki (2020): "Usefulness of Serum Free Thyroxine Concentration to Predict Ventricular Arrhythmia Risk in Euthyroid Patients With Structural Heart Disease". The American Journal of Cardiology, 125/8, 1162-1169. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.019.
- Müller, Patrick; Leow, Melvin Khee-Shing; Dietrich, Johannes W. (2022): "Minor perturbations of thyroid homeostasis and major cardiovascular endpoints—Physiological mechanisms and clinical evidence". Frontiers in Cardiovascular Medicine, 9. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.942971.
- Panahi, Nekoo; Ahmadi, Mohammad; Hosseinpour, Marjan; Sedokani, Amin; Sanjari, Mahnaz; Khalagi, Kazem; Mansourzadeh, Mohammad Javad; Farhadi, Akram; Nabipour,

- Iraj; Larijani, Bagher; Fahimfar, Noushin; Ostovar, Afshin (2024): "The association between quality of life and diabetes: the Bushehr Elderly Health Program". BMC Geriatrics, 24/1. https://doi.org/10.1186/s12877-024-04878-6.
- Pilz, Stefan; Theiler-Schwetz, Verena; Malle, Oliver; Steinberger, Eva; Trummer, Christian (2020): "Hypothyreose: Guidelines, neue Erkenntnisse und klinische Praxis". Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel, 13/3, 88-95. https://doi.org/10.1007/s41969-020-00114-9.
- Recker, Stefanie; Voigtländer, Richard; Viehmann, Anja; Dunschen, Karin; Kerp, Helena; Frank-Raue, Karin; Leidig-Bruckner, Gudrun; Graf, Dieter; Lederbogen, Sebastian; Dietrich, Johannes W.; Görges, Rainer; Brabant, Georg; Völker, Uwe; Watt, Torquil; Zwanziger, Denise; Moeller, Lars Christian; Führer, Dagmar (2019): "Thyroid Related Quality of Life in Elderly with Subclinical Hypothyroidism and Improvement on Levothyroxine is Distinct from that in Young Patients (TSAGE)". Hormone and Metabolic Research, 51/09, 568-574. https://doi.org/10.1055/a-0897-8785.
- Rubin, Richard R.; Peyrot, Mark (1999): "Quality of life and diabetes". Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 15/3, 205-218. https://doi.org/10.1002/(sici)1520-7560(199905/06)15:3<205::Aid-dmrr29>3.0.Co;2-o.
- Ruiz-Núñez, Begoña; Tarasse, Rabab; Vogelaar, Emar F.; Janneke Dijck-Brouwer, D. A.; Muskiet, Frits A. J. (2018): "Higher Prevalence of "Low T3 Syndrome" in Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Case–Control Study". Frontiers in Endocrinology, 9. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00097.
- Sagner, Michael; McNeil, Amy; Puska, Pekka; Auffray, Charles; Price, Nathan D.; Hood, Leroy; Lavie, Carl J.; Han, Ze-Guang; Chen, Zhu; Brahmachari, Samir Kumar; McEwen, Bruce S.; Soares, Marcelo B.; Balling, Rudi; Epel, Elissa; Arena, Ross (2017): "The P4 Health Spectrum A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for Promoting Healthspan". Progress in Cardiovascular Diseases, 59/5, 506-521. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.08.002.
- Steinberger, Eva; Pilz, Stefan; Trummer, Christian; Theiler-Schwetz, Verena; Reichhartinger, Markus; Benninger, Thomas; Pandis, Marlene; Malle, Oliver; Keppel, Martin H.; Verheyen, Nicolas; Grübler, Martin R.; Voelkl, Jakob; Meinitzer, Andreas; März, Winfried (2020): "Associations of Thyroid Hormones and Resting Heart Rate in Patients Referred to Coronary Angiography". Hormone and Metabolic Research, 52/12, 850-855. https://doi.org/10.1055/a-1232-7292.
- Sun, Qian; Oltra, Elisa; Dijck-Brouwer, D. A. Janneke; Chillon, Thilo Samson; Seemann, Petra; Asaad, Sabrina; Demircan, Kamil; Espejo-Oltra, José Andrés; Sánchez-Fito, Teresa; Martín-Martínez, Eva; Minich, Waldemar B.; Muskiet, Frits A. J.; Schomburg, Lutz (2023): "Autoantibodies to selenoprotein P in chronic fatigue syndrome suggest selenium transport impairment and acquired resistance to thyroid hormone". Redox Biology, 65. https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102796.
- Toffanin, Chiara; Cobelli, Claudio; Magni, Lalo (2022): "Adaptive and Individualized Artificial Pancreas for Precision Management of Type 1 Diabetes". Precision Medicine in Diabetes. hrsg. von Rita Basu, 305-313. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98927-9_15.
- Tretter, Felix; Peters, Eva M. J.; Sturmberg, Joachim; Bennett, Jeanette; Voit, Eberhard; Dietrich, Johannes W.; Smith, Gary; Weckwerth, Wolfram; Grossman, Zvi; Wolkenhauer, Olaf; Marcum, James A. (2022): "Perspectives of (/memorandum for) systems thinking on COVID-19 pandemic and pathology". Journal of Evaluation in Clinical Practice, 29/3, 415-429. https://doi.org/10.1111/jep.13772.

- von Foerster, Heinz (1965): Bionics Principles: A Summary. AGARD Bionics Lecture Series XX Bd. 1. Paris.
- von Foerster, Heinz (1985): Sicht und Einsicht. Wiesbaden: Vieweg-+Teubner-Verlag.
- Wan, Songlin; Yang, Jianbo; Gao, Xuejin; Zhang, Li; Wang, Xinying (2020): "Nonthyroidal Illness Syndrome in Patients With Short-Bowel Syndrome". Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 45/5, 973-981. https://doi.org/10.1002/jpen.1967.
- Wiener, Norbert (1948): Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the Machine. Cambridge, MA: MIT Press.
- Wiersinga, Wilmar M. (2014): "Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism". Nature Reviews Endocrinology, 10/3, 164-174. https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.258.
- Wolff, Tobias M.; Dietrich, Johannes W.; Müller, Matthias A. (2022a): "Optimal Hormone Replacement Therapy in Hypothyroidism A Model Predictive Control Approach". Frontiers in Endocrinology, 13. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.884018.
- Wolff, Tobias M.; Veil, Carina; Dietrich, Johannes W.; Müller, Matthias A. (2022b): "Mathematical modeling and simulation of thyroid homeostasis: Implications for the Allan-Herndon-Dudley syndrome". Frontiers in Endocrinology, 13. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.882788.
- Xu, Jing; Wang, Liang (2019): "Low T3 Syndrome as a Predictor of Poor Prognosis in Patients With Pyogenic Liver Abscess". Frontiers in Endocrinology, 10. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00541.
- Zavala, Eder; Wedgwood, Kyle C. A.; Voliotis, Margaritis; Tabak, Joël; Spiga, Francesca; Lightman, Stafford L.; Tsaneva-Atanasova, Krasimira (2019): "Mathematical Modelling of Endocrine Systems". Trends in Endocrinology & Metabolism, 30/4, 244-257. https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.01.008.
- Zhang, Lingyun; Li, Jie; Zhang, Suzhen; Su, Chen; Su, Zengcun; Zhang, Yuezhong; Gai, Yonghao; Shao, Shanshan; Li, Jianzhi; Zhang, Guoquan; Iacobone, Maurizio (2022): "Study of the Associations between Color Doppler Ultrasound Grading of Hyperthyroidism and Biochemical Data on Thyroid Function". International Journal of Endocrinology, 2022, 1-6. https://doi.org/10.1155/2022/9743654.

E-Mail-Adresse des Verfassers: johannes.dietrich@ruhr-uni-bochum.de