

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel

**Einfluss einer Hypothyreose auf Cortisol, Affekt und
Kognition bei weiblichen Probanden mit Zustand nach
Schilddrüsenkarzinom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Maya Daria Woite

2015

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ansgar Klimke

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott

Für meine Eltern

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Ansgar Klimke und Herrn PD Dr. med. Joachim Cordes danke ich in besonderen Maße für die Ermöglichung dieser Promotion, für die gute und geduldige Betreuung und umfangreiche Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott danke ich sehr für seine Bereitschaft, meine Arbeit als Ko-Referent zu unterstützen.

Mein herzlicher Dank gilt der Nuklearmedizinischen Klinik der Universität Düsseldorf, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Hans-Wilhelm Müller für seine Unterstützung während der klinischen Phase der Studie und Frau Dr. med. Christina Antke, dem gesamten Team der ehemaligen NU 1 und selbstverständlich allen Probandinnen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Rolf Larisch, mit dessen Hilfe die Arbeit erst initiiert wurde.

Herrn Dr. Uwe Henning und seinem gesamten Team des Labors für Neurobiochemie der Kliniken der Universität Düsseldorf danke ich für die mühevollen Auswertung der Cortisolproben.

Frau Dr. Johanna Thünker, Herrn Dr. Gunnar Regenbrecht und Frau Dr. Michaela Jänner danke ich für die umfassende und geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern und meiner Schwester, meinem Mann und unseren beiden Söhnen für ihre fortwährende Motivation und Unterstützung.

1 Zusammenfassung

In dieser prospektiven naturalistischen Studie mit einem Zeitfenster über 20 Monate sollten mögliche Zusammenhänge zwischen Hypothyreose, Cortisoltagesprofil und Depression weiter untersucht werden. Dafür wurden 24 gesunde Probandinnen mit Zustand nach Schilddrüsenkarzinom und totaler Thyreoidektomie während einer hypothyreoten Stoffwechsellage stationär untersucht. Im zeitlichen Abstand von mindestens 6 Monaten erfolgte anschließend eine ambulante Untersuchung in Euthyreose. Zu beiden Untersuchungsterminen erhielten die Probandinnen einen Fragebogen zur aktuellen Stimmungslage. Zusätzlich wurde ein Cortisoltagesprofil erstellt, um eventuelle Störungen der üblichen circadianen Rhythmik zu erkennen. Im Rahmen von Routinedaten der Station wurde desweiteren eine psychometrische Testbatterie durchgeführt, um verschiedene Aspekte der Kognition zu erfassen. Diese Ergebnisse konnten in die Studie mit einbezogen werden.

Im Vergleich zwischen der hypothyreoten und euthyreoten Stoffwechsellage des gleichen Patientenkollektivs zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich des Cortisol-Tagesprofils mit einem Hypercortisolismus während der Hypothyreose und Normwerten in Euthyreose. Auch die Auswertung des BDI-Fragebogens, welcher den Affekt beurteilte, zeigte signifikante Ergebnisunterschiede. In Hypothyreose erreichten die Probandinnen höhere Punktezahlen im BDI. Diese erreichten zwar nicht die Grenzwerte für die Diagnosestellung einer typischen Depression, bei einem Viertel der Probandinnen konnte eine milde Depression festgestellt werden, und eine Tendenz zu depressiven Verstimmungen war ersichtlich. Die auffälligen Befunde normalisierten sich in Euthyreose. Hinsichtlich der psychometrischen Testbatterie zeigte sich nur ein einzelner Testabschnitt signifikant. Vier weitere Testungen konnten mit einem $p < .05$ deutliche Tendenzen zeigen. Die übrigen Tests wiesen keine signifikanten Unterschiede nach, obwohl die besseren Ergebnisse in Euthyreose erzielt wurden und die Probandinnen während der Hypothyreose eine Verschlechterung ihrer Gedächtnisleistung beklagten. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den Befunden anderer Untersucher (Burmeister et al., 2001; Samuels, 2008).

Der in unserer Studie nachgewiesene Hypercortisolismus während der Hypothyreose könnte darauf hindeuten, dass HPT- und HPA-Achse voneinander abhängen. Das signifikant verschlechterte BDI-Testergebnis während der Hypothyreose, welches eine Tendenz zu depressiven Verstimmungen aufweist, zeigt eine Coabhängigkeit. Daher wäre es empfehlenswert, eine Hormonstatus-Untersuchung, insbesondere der HPT- und HPA-Achse, von depressiven Patienten durchzuführen. Falls hier Auffälligkeiten nachzuweisen sind, sollte ein Ausgleich der Stoffwechsellage die Therapie von Depressionen weiter optimieren.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer Gyrus cinguli
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AK	Antikörper
ASR	Achillessehnenreflex
AUC	Area under Curve
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
BOLD	Blood-Oxygenation-Level Dependent
BDI	Becks Depression Inventory
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
DST	Dexamethason-Suppressionstest
GH	growth hormone
HHL	Hypophysenhinterlappen
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenocortical
HPG	Hypothalamic-pituitary-gonadal
HPT	Hypothalamic-pituitary-thyroid
HVL	Hypophysenvorderlappen
HWZ	Halbwertszeit
LH	Luteinisierende Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
M/IFG	Gyrus frontalis medius/inferior
NGF	nerve growth factor
PA	parietales Areal
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Pre-MA	prämotorisches Areal
PTBS	Post-traumatische-Belastungsstörung
RIT	Radioiodtherapie
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography

SMA	supplementäre motorische Rinde
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
TMT	Trail making Test
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thyreoperoxidase
TRH	Thyreotropin-Releasing Hormon
TSH	Thyreoida stimulierendes Hormon
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised Test
ZSR	Zahlenspanne rückwärts
ZSV	Zahlenspanne vorwärts
5'DI	Typ-I-Deiodase: deiodiert T4 zu T3, vorwiegend in Leber, Niere, SD, Hypophyse

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Inhaltsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Medizinische Grundlagen.....	5
1.2.1 Affektive Störung.....	5
1.2.2 Hypothyreose.....	6
1.2.3 Schilddrüsenkarzinom.....	8
1.2.4 Radioiodtherapie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom.....	10
1.2.5 Regulation der Hormonsekretion.....	11
1.2.6 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT-Achse).....	12
1.2.7 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse).....	13
2 Fragestellung und Zielsetzung.....	16
3 Patienten und Methoden.....	17
3.1 Patientenauswahl.....	17
3.2 Studienbeschreibung.....	19
3.2.1 Untersuchungen vor Studienbeginn.....	19
3.2.2 Studienablauf.....	19
3.3 Psychologische Diagnostik (Depression: BDI).....	20
3.4 Endokrine Diagnostik (HPA-Achse: Cortisoltagesprofil).....	21
3.5 Psychometrische Testverfahren (Kognition).....	24
3.5.1 Auswahl der psychometrischen Tests.....	24
3.5.2 Beschreibung der einzelnen Tests.....	25
3.6 Statistische Analyse der Daten.....	28
3.7 Ethikvotum.....	29
4 Ergebnisse	30
4.1 Ergebnisse im Vergleich Hypothyreose und Euthyreose.....	30
4.1.1 Ergebnisse der Cortisol-Bestimmung (HPA-Achse).....	33
4.1.2 Ergebnisse des BDI (Depression).....	39
4.1.3 Ergebnisse der psychometrischen Tests (Kognition).....	43
5 Diskussion.....	71

5.1	Vergleich Hypothyreose / Euthyreose auf das Cortisol-Tagesprofil (HPA-Achse).....	71
5.2	Einfluss der Hypothyreose auf eine depressive Symptomatik	73
5.3	Vergleich Hypothyreose / Euthyreose auf die Kognition.....	78
5.4	HPA-Achse und Depression.....	81
5.5	Einfluss der Schilddrüsenerkrankung.....	83
5.6	Limitationen der hier vorgelegten Studie	85
5.7	Schlussfolgerung	85
6	Literaturverzeichnis	87
	Erklärung	111

Einleitung

1.1 Hintergrund

In der modernen Welt benannte 1656 der englische Anatom Thomas Wharton die Schilddrüse das erste Mal, aber ihre Untersuchungen reichen bis weit in die Antike der griechischen, indischen und ägyptischen Medizin zurück. Früh wurde erkannt, wie wichtig die Schilddrüsenfunktion für den Menschen war, insbesondere die Iodmangel-Struma erhielt große Aufmerksamkeit (Bifulco und Cavallo, 2007; Niazi et al., 2011). Bereits Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb Prof. Theodor Kocher, welcher 1909 den Nobelpreis über seine Forschungsarbeiten über die Schilddrüse erhielt, den Zusammenhang zwischen der totalen Thyreoidektomie und deren Auswirkung auf den Geist (Schmidt et al., 2008). Intelligente Menschen wurden zunehmend schwerfälliger, die Denkfähigkeit war reduziert und Kocher beschrieb dies 1892 bereits als Cachexia strumipriva, einen künstlich erzeugten Fall von Kretinismus. Noch wusste man allerdings nicht, was dem Patienten genau fehlte (Schlich, 1998). Erst 1915 wurde der Kretinismus durch die Entdeckung von Levothyroxin behandelbar und die Symptome relativierten sich (Kendall, 1915 zitiert nach Henning, 1987).

Der Kretinismus entsteht durch den konnatalen Mangel an Schilddrüsenhormonen der Mutter in der ersten Schwangerschaftshälfte, welcher zur irreversiblen Intelligenzminderung des Neugeborenen (durch die T3-abhängige Wirkung auf NGF= nerve growth factor) führt. T3-Rezeptoren sind bereits ab der 8.-10.- Schwangerschaftswoche nachzuweisen (Schmidt et al., 2008). Während der Schwangerschaft steigt die notwendige Schilddrüsenhormondosis zur Gewährleistung einer regelrechten kognitiven Kindesentwicklung um das 1,5 fache an. Dadurch können selbst gesunde Frauen eine milde Hypothyreose vorweisen, insbesondere, wenn sie in einem Iodmangelgebiet leben. (Glinioer, 1999; Puig-Domingo und Vila, 2013). Eine Studie von Haddow et al. (1999) untersuchte die kognitiven Fähigkeiten von Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft erhöhte TSH-Werte besaßen. Bei den Kindern wurde postpartal keine Hypothyreose diagnostiziert und dennoch schnitten diese im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt schwächer ab (Haddow et al., 1999). Auch in einer Studie von Trumpff et al. verursachte bereits milder Iodmangel bei Schwangeren erniedrigte Thyroxinwerte der Mutter und/ oder erhöhte TSH-Werte des Foetus. Die Kinder zeigten im weiteren Verlauf diskrete kognitive und psychomotorische Defizite (Trumpff et al., 2013). 2007 entstanden Leitlinien der internationalen endokrinen Gesellschaft, in denen die Vermeidung einer Hypothyreose, sowohl der Schwangeren als auch des Kindes dringend empfohlen wird (Abalovich et al., 2007).

Es gibt viele internationale Studien zum Schilddrüsenstatus der Bevölkerung. Dabei fällt auf, dass viele Menschen unwissentlich eine unausgeglichene Stoffwechsellage besitzen.

So erfolgte 2006 in Deutschland ein Screening mit 700 Arbeitnehmern von Sanofis Aventis Deutschland GmbH (Döber et al., 2007). 40,7 % von ihnen besaßen sonographische Auffälligkeiten, ein erhöhter Serum-TSH-Wert wurde bei 3,9 % nachgewiesen, ein erniedrigter bei 0,6 % bei einem Referenz-TSH-Wert von 0,43-3,30 mU/l (Rink et al., 2008). Dabei wurden pathologische

Sonographie-Befunde mit erhöhten TPO-AK assoziiert. Die ausgedehnte Schilddrüsen-Sonographie-Studie von der Schilddrüseninitiative Papillon mit 96.278 Probanden gab es zudem 2004 in Deutschland, wo nahezu ein Drittel der Untersuchten (zwischen 18 und 65 Jahren) Veränderungen der Schilddrüse aufwiesen (Reiners et al., 2004).

Eine Follow-Up Studie in England von 1995, welche auf Daten der Wickham-Studie von 1977 basierte, zeigte folgende Erkenntnisse bei insgesamt 2.779 Erwachsenen:

Die Prävalenz einer Hypothyreose vergrößerte sich mit zunehmendem Alter (6 % bei Frauen unter 60 Jahre, 6-10 % bei Frauen ab 60 Jahren, 20 % der Frauen über 75 Jahren). Die bereits 1977 festgestellten erhöhten TSH-Werte (bei 7,5 % der Frauen und 2,8 % der Männer) nahmen mit zunehmendem Alter weiterhin zu. Auffällig war zusätzlich die Assoziation mit thyroidalen Antikörpern (Turnbridge et al., 1977; Vanderpump et al., 1995).

1990 zeigte sich in einer Studie von älteren Patienten (55 Jahre oder älter), dass von 968 Patienten 7,3 % erhöhte TSH –Werte besaßen und 2,5 % erniedrigte Werte aufwiesen. Schilddrüsenfunktionsstörungen treten mit zunehmendem Alter gehäuft auf und unterliegen geschlechtlichen sowie kulturellen Unterschieden. Hier gab es eine bevorzugte Prävalenz bei weißen, älteren Frauen (Bagchi et al., 1990).

Ähnlich war die Prävalenz einer Studie aus USA mit 25.862 Patienten. Erhöhte TSH-Level fand man bei 9,5 %, erniedrigte bei 2,2 % der Untersuchten (Canaris et al., 2000).

In der HUNT-Studie aus dem Jahr 2000 wurden 94.009 Bewohner von Nord-Trondelag in Norwegen untersucht. Hier besaßen 4,8 % der Frauen und 0,9 % der Männer erhöhte TSH-Werte (erniedrigte: 2,5 % und 0,6 %). Zusätzlich fällt auch hier eine Verbindung zum vermehrten Nachweis von Autoantikörpern auf (Bjoro et al., 2000).

Durch die zitierten Studien wird erkennbar, dass Schilddrüsenhormondysfunktionen wie auch Schilddrüsenerkrankungen im Generellen ein weltweites Auftreten haben und nicht unterschätzt werden sollten (Autelitano et al., 1990; Wang & Crapo, 1997).

Wenn die Hypothyreose epidemiologisch betrachtet wird, zeigt sich ein deutlich erhöhtes Auftreten im höheren Alter (vor allem zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr) und eine Vertei-

lung zu Gunsten der Frauen (5:1) bei der primären Hypothyreose (Bagchi et al., 1990; Luster, 2005).

Trotz verbesserter Supplementation von Iod ist der Iodmangel weiterhin eine weltweite Hauptursache für Schilddrüsendysfunktionen, insbesondere der ebensogenannten Iodmangelstruma wie auch einer Hypothyreose (Santana et al., 2012). In Dänemark zeigte sich bei insgesamt 4.649 Probanden ein gesteigerter TSH-Spiegel bei 9.2 %, Strumen bei 12.1 %, knotige Veränderungen bei 29.7 %, positive Antikörper bei 18.8 % (Laurberg et al., 2001; Laurberg et al., 2006).

Bezüglich des Schilddrüsenkarzinoms gibt es zahlreiche Studien, welche eine zunehmende internationale Inzidenz, insbesondere in den letzten 20 Jahren bestätigen (McNally et al., 2012; Li et al., 2013). Auch hier ist nach erfolgreicher Therapie durch Schilddrüsenexstirpation ein ausgeglichener Hormonhaushalt wichtig (Hodgson et al., 2004; Smalyte et al., 2006; Leenhardt & Grosclaude, 2011). Insbesondere Frauen haben unter den Schilddrüsenhormonschwankungen zu leiden und beklagen deutliche Stimmungsschwankungen und kognitive Verschlechterungen (Hendrick et al., 1998).

Gerade ältere Frauen leiden häufiger unter subklinischer oder manifester Hypothyreose, welche durch eine Hormonsubstitution verbessert werden sollte (Bensenor et al., 2012).

Hypo- wie auch Hyperthyreose werden in der Literatur oft mit kognitiven Defiziten und depressiven Verstimmungen korreliert, welche durch einen Hormonausgleich verbessert werden können (Samuels, 2007; Alzoubi, 2009). Insbesondere mit der Hypothyreose und auch bereits der subklinischen Hypothyreose werden Verschlechterungen der kognitiven Leistung korreliert (Osterweil et al., 1992; Bjerke et al., 2001; Chavanne et al., 2011; Resta et al., 2012). In Langzeitstudien wurde bestätigt, dass eine hormonell behandelte Hypothyreose diese Defizite wie auch depressive Verstimmungen senkt und keine relevanten Unterschiede mehr zu euthyreoten Patienten erkennen lässt (Kramer et al., 2009).

Dem Stresshormon Cortisol werden ähnliche Reaktionen zugesprochen. Mittlerweile wird in vielen Studien ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen neuroendokrinen Regelkreisläufen beschrieben. Dabei werden nicht nur, wie in der in dieser Arbeit dargestellten Studie, die HPT- und HPA-Achse miteinander verglichen, auch die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HPG) und die Neurohypophyse sind davon betroffen (Chrousos, 2000; Gaillard, 2003; Moura, 2004; Rasgon et al., 2007).

In Tierversuchen wurde die Abhängigkeit zwischen der HPA-Achse und HPT-Achse anhand von gezielter mütterlicher Glukokortikoidsituation und der Auswirkung auf die HPT-Achse der Nachkommen untersucht. Hier zeigten sich deutliche Anpassungsreaktionen auf den müt-

terlichen Hormonstatus hinsichtlich der beiden Hormonachsen der Nachkommen (Slone-Wilcoxon & Redei, 2004).

Insbesondere bei affektiven Störungen zeigt sich auffallend oft ein Nebeneinander von Störungen der HPA-Achse und der HPT-Achse (Staner et al., 2003; Min et al., 2012). Dabei wird beobachtet, dass es zu einer erhöhten Aktivität der HPA-Achse und erniedrigten Aktivität der HPT-Achse kommt (Swaab et al., 2005).

Bei einer Studie von Kuhlmann et al. (2004) wurde die Gedächtnisleistung von Frauen vor und nach Cortisolgabe untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Hormongabe die Merkfähigkeit reduzierte. Auch bei weiteren, u.a. tierexperimentellen Studien, bestätigte sich eine Verringerung der Gedächtnisleistung durch Cortisolgabe (de Quervain et al., 2000; Wolf, 2003; Schutsky et al., 2011). Hier wird vor allem der Hippokampus als sensitives Hirnareal für Glucocorticoide erwähnt (Lupien & Lepage, 2001). Auch wurde die Merkfähigkeit bei unter Stress veränderten Cortisolprofilen hinsichtlich des Geschlechtes untersucht. Dabei zeigt sich, dass Frauen oft mehr unter Stress-bedingten schlechteren Gedächtnisleistungen leiden (Wolf et al., 2001; Luine, 2002; Shors, 2002; Shors, 2003).

Die vorliegende Arbeit untersucht das Cortisoltagesprofil von Probandinnen zu zwei Zeitpunkten in unterschiedlicher Schilddrüsenstoffwechsellage. Zunächst erfolgte eine Erhebung während Hypothyreose, ungefähr sechs Monate später in Euthyreose. Möglich wurde der Vergleich im Rahmen von Routinenachkontrollen bei gesunden Patientinnen. Diese hatten einen Zustand nach Schilddrüsenkarzinom mit erfolgter totaler Thyreoidektomie. Im Rahmen der Nachsorge erfolgte in regelmäßigen Abständen sowohl eine stationäre Radioiodtherapiekontrolle in Hypothyreose, um metastatischem Gewebe vorzubeugen bzw. dieses gegebenenfalls zu eliminieren, als auch eine ambulante Nachsorge in Euthyreose. Zusätzlich wurde jeweils ein Fragebogen erhoben, um die Stimmungslage der Probandinnen bei unterschiedlichem Schilddrüsenstatus zu vergleichen. Eine kognitive Testbatterie, welche im Rahmen von Routinedaten während des Aufenthalts der Probandinnen in der Klinik durchgeführt wurde, konnte in die Studie mit einbezogen werden.

Die erste Untersuchung der Probandinnen erfolgte zum Zeitpunkt der Radioiodkontrolle in hypothyreoter Stoffwechsellage. Hierfür wurde die Hormoneinnahme zum ausgeglichenen Schilddrüsenstatus vier Wochen vor Termin eingestellt, damit die hypothyreote Stoffwechsellage gewährleistet wurde und die Radioioduntersuchung im Rahmen der Nachsorge erfolgreich durchgeführt werden konnte. Anschließend erfolgte in zeitlichem Abstand von ungefähr sechs Monaten eine erneute ambulante Kontrolluntersuchung im Rahmen der Nachsorge nach regelrechter Hormonsubstitution in euthyreoter Stoffwechsellage.

1.2 Medizinische Grundlagen

Zur weiteren Einführung in das Thema sollen hier noch einige medizinische Grundlagen, die für das Verständnis der Studie von Bedeutung sein können, kurz weiter erläutert werden.

1.2.1 Affektive Störung

Definition

Als affektive Störung bezeichnet man eine pathologische Veränderung der Grundstimmung. Diese ist häufig von Beeinträchtigungen des Antriebs, der Kognition und von vegetativen Funktionen begleitet. Man unterscheidet depressive von manischen Störungen, welche monopolar oder bipolar auftreten können und anhand ihrer Symptome, Schweregrade und Erkrankungsdauer weiter unterteilt werden (Berger, 2008).

Epidemiologie

Eine repräsentative Studie aus Deutschland von 2004 bei 4.181 Personen zeigte eine 12-Monats Prävalenz von 31 % (Jacobi et al., 2004), eine durch die WHO durchgeführte Studie 2004 zeigt eine internationale Rate von 9.1 – 16.9 % (Demyttenaere et al., 2004). Frauen sind bei monopolaren Störungen doppelt so häufig betroffen wie Männer. Die Erstmanifestation erfolgt meist im 3. Lebensjahrzehnt. Bei Personen, welche älter als 60 Jahre alt sind, zeigen sich in 10 % der Fälle Erstmanifestationen (Berger, 2008).

Ätiopathogenese

Zur Entstehung depressiver Erkrankungen gibt es verschiedene Modelle mit unterschiedlichsten Schwerpunkten.

Neben genetischer Veranlagung (die Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Familie steigt mit dem Verwandtschaftsgrad eines Betroffenen) spielen biologisch vor allem neurobiochemische Prozesse eine Rolle. Auch endokrine Stoffwechselstörungen und Noxen können zum Bild einer Depression führen. In einer Studie von Contreras et al. (2007) zeigte sich bei 80 % der Patienten, welche unter einer Major Depression litten, die Störung mindestens einer hormonellen Achse. 40 % wiesen Veränderungen in zwei Achsen und 5 % in allen drei untersuchten Achsen auf (HPA, HPT und GH-Achse). Dabei ist noch nicht eindeutig geklärt, ob die endokrinologischen Abweichungen Gesunden gegenüber Ursache oder Folge der Erkrankung sind. Affektive Störungen lassen außerdem in vielen Fällen Störungen des circadianen Rhythmus erkennen, und eine Schlafentzugsbehandlung kann bei einem Teil der Patienten zu einer kurzfristig anhaltenden deutlichen Besserung führen. Oft wird auch von einer

prädisponierenden Persönlichkeit, dem sog. Typus melancholicus (Tellenbach), gesprochen. Dieser zeichnet sich durch hohen Anspruch an Leistung und Ordentlichkeit sowie depressive und zwanghafte Verhaltensmuster aus. Psychoanalytische, kognitive und soziologische Theorien sehen vor allem die Umwelt und die Ansicht des Betroffenen über seine eigene Situation im Vordergrund der Ursache einer Depression.

Symptomatik

Es gibt verschiedene Leitsymptome:

- **Affekt:** Traurige Verstimmung, Abflachung von Emotionen, Pessimismus
- **Antrieb:** Hemmung mit schwer zu bewältigendem Alltag oder Antrieb mit verzweifelter Ruhelosigkeit
- **Denken:** formaler Art mit Reduktion des Denkablaufs und der Aufnahmefähigkeit, inhaltlicher Art mit Wahnvorstellungen und Zwangsgedanken
- **Vitalstörungen und Vegetative Symptome,** wie Engegefühl, Schlafstörungen

1.2.2 Hypothyreose

Definition

Eine Hypothyreose stellt eine körperliche Unterversorgung mit den Schilddrüsenhormonen T3 und T4 dar.

Epidemiologie

Die Hypothyreose wird bei Erwachsenen als häufigste hormonelle Funktionsstörung nachgewiesen. Im Neugeborenen-Screening stellt sich die angeborene Form bei ca. 1: 3.000 bis 1: 4.000 Kindern dar (Luster, 2005).

Ätiopathogenese

Man unterscheidet primäre von sekundärer oder tertiärer Ursache. Meist liegt eine primäre Störung vor, d.h. es besteht eine Schilddrüsenunterfunktion. Sie kann genetisch (durch Synthesestörungen), iatrogen (postoperativ, Zustand nach Radioiodtherapie, medikamentös), durch starken Iodmangel, postinfektiös oder durch eine Autoimmunerkrankung mit Antikörperbildung – verursacht sein (Renz-Polster et al., 2004). Bei Erwachsenen ist die Hashimoto-Thyreoiditis die häufigste Ursache für eine Hypothyreose, eine Autoimmunerkrankung mit lymphozytärer Infiltration des Organs, welches als chronische Folge atrophisch wird (Auernhammer et al., 2004). Diagnostisch klären lässt es sich durch die Bestimmung von den Parametern TSH und T3, T4 im Serum, bei der Autoimmunerkrankung durch zusätzlichen Anti-

körpernachweis. Ist der Hypothalamus-Hypophysen-Regelkreis gestört, kann es sich auch um viel seltener auftretende sekundäre (auf Hypophysenebene) bzw. tertiäre (auf Hypothalamusebene) Störungen handeln, die in der Regel tumorös, traumatisch oder durch Bestrahlung bedingt sind. Ist die TSH-Konzentration im Serum erhöht, FT3 und FT4 noch im Normbereich, handelt es sich um eine latente Hypothyreose. Sobald FT4 erniedrigt ist (FT3 kann noch im Normbereich liegen), besteht eine manifeste Hypothyreose. Ein TRH-Test kann Aufschluss über das Vorliegen einer sekundären oder tertiären Störung geben. Zur Bestimmung der Schilddrüsenhormone verwendet man hauptsächlich die freie ungebundene Form, da die gebundene Form individuellen Schwankungen unterliegen kann und die freie Form für T4 meist konstant bei 0,3 % liegt, für T3 bei 0,03 %. Erwähnenswert wäre zusätzlich das „Low-T3-Syndrom“. Hierbei handelt es sich um ein Absinken des T3 bei schweren katabolen Allgemeinerkrankungen oder beim Fasten (Auernhammer et al., 2004). Dies entsteht durch eine Aktivitätsreduktion von 5'DI in der Leber, um den Energiestoffwechsel zu vermindern. Da eine T3-Substitution keine klinische Wirkung zeigt, handelt es sich hier am ehesten um eine physiologische Reaktion (Siegenthaler, 2006). Der Kretinismus ist eine konnatale Hypothyreose. Durch schweren Iod- und T3/T4-Mangel in der Fetalperiode entstehen irreversible Schäden auf neurologischer Basis (Intelligenzminderung, Taubstummheit, Gangstörungen etc.) mit Kleinwuchs. Durch das Neugeborenen-Screening ist diese Erkrankung in Deutschland kaum noch vorhanden.

Die Symptomatik ist beim erwachsenen Menschen anfangs meist schleichend, so dass die Diagnose häufig erst spät gestellt wird.

Typische Symptome einer Hypothyreose sind: vermindertes Schwitzen, Heiserkeit, Parästhesien, trockene, kühle Haut, Obstipation, vermindertes Hörvermögen, Gewichtszunahme, verlangsamte Bewegung, verzögerter ASR, vergrößerte Haut, Myxödeme. Durch Wirkung der Schilddrüsenhormone sowohl direkt auf die Kardiomyozyten als auch auf die β -adrenergen Rezeptoren des Herzens (Arioglu et al., 2010; Roef et al., 2013) kommt es zu erniedrigter Pulsfrequenz, verminderter Muskelkontraktion, gesteigertem diastolischen und erniedrigtem systolischen Blutdruck und kann langfristig zu einer biventrikulären Herzinsuffizienz führen. Auch psychische Symptome wie Depression, Antriebsarmut und allgemeine Verlangsamung kommen vor (Baumgartner, 1993). Bei starkem Hormonmangel kann außerdem ein hypothyreotes Koma mit schweren neurologischen Ausfällen entstehen, welches aber extrem selten ist. Die Symptomatik ist insgesamt sehr variabel und gerade bei älteren Betroffenen schwer zu eruieren. Therapeutisch ist eine lebenslange Substitution von L-Thyroxin notwendig, welche oft einschleichend begonnen wird, um eine schon bestehende körperliche Symptomatik, z.B. eine Herzinsuffizienz, nicht zu verschlimmern, da die Hormongabe u.a. den Sauerstoffverbrauch von Organen erhöht und es zu lebensbedrohlichen Situationen kommen könnte (Schäffler, 2010). Ziel ist eine Normalisierung des TSH.

1.2.3 Schilddrüsenkarzinom

95 % aller Schilddrüsenmalignome sind Karzinome, die entweder von den Thyreozyten oder den parafollikulären C-Zellen ausgehen. Diese werden in 4 Typen kategorisiert: papilläres, follikuläres, medulläres und anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Renz-Polster et al., 2004). Die Inzidenz in BRD liegt bei ca. 3-5/100.000 Einwohner pro Jahr, wobei die Mortalität bei 0.5-0.6/100.000 Einwohner liegt. Weltweit besteht eine Inzidenz von 1.2-2.6 /100.000 bei Männern gegenüber 2.0-3.8/100.000 bei Frauen (Agate et al., 2012). Unter allen Karzinomen nimmt das Schilddrüsenkarzinom mit einem Anteil von 0.5-2 % den 11. Rang ein. Das Manifestationsalter liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (Dralle, 2008; Sciuto et al., 2009)). Frauen sind häufiger betroffen als Männer (2-3:1) (Passler et al., 2004).

Am häufigsten entstehen das papilläre und follikuläre Karzinom, die sogenannten differenzierten Schilddrüsenkarzinome. Auf diese Kategorie konzentriert sich die Studie, daher wird hier näher auf beide Subtypen eingegangen:

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom macht mit 50-80 % den häufigsten Typ aus. Histologisch erkennt man eine typische papilläre Epitheldarstellung. Die Metastasierung erfolgt primär meist als Solitärknoten, anschließend lymphogen. Über 2/3 dieser Tumoren besitzen eine Iod-Aufnahme (Bühling, 2000). Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 93 % (Hundahl et al., 1998).

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom entsteht in ca. 1/3 aller Karzinomfälle und wird mit Iodmangel assoziiert. Hier stellen sich vor allem follikuläre Strukturen dar, wie sie auch in gesundem Gewebe vorkommen. Der Metastasierungsweg verläuft (nach der initialen Solitärknotenbildung) vor allem hämatogen. Der Altersgipfel ist höher als bei der papillären Variante, 48 Jahre zu 39 Jahren bei Gilliland et al. in einer ausgedehnten Studie von 1997. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 85 % (Hundahl et al., 1998)

Schilddrüsen-Karzinome sind in der Regel hypofunktionell, d.h. in der Szintigraphie kalt. Sie können zwar Iod speichern, dieses ist aber im Gegensatz zu gesundem Gewebe reduziert vorhanden, so dass es sich szintigrafisch kaum oder gar nicht darstellen lässt. Die Ätiologie ist noch nicht hinreichend geklärt. Karzinome entstehen durch Mutationen, welche u.a. genetisch (z.B. durch multiple endokrine Neoplasien) oder durch ionisierende Strahlung bedingt sein können. Eine Malignominzidenz findet sich auch bei benignen Schilddrüsenerkrankungen, z.B. innerhalb einer Struma oder bei M. Basedow. Bei Autopsiebefunden wird in bis zu einem Drittel der Fälle ein vorher unbekanntes Schilddrüsenkarzinom aufgefunden (Bondeson, 1985; Harach, 1985; Auteliano, 1990; Nasir, 2000; Mitselou, 2002). Klinische Erstsymptome sind ein oder mehrere schmerzlose Knoten, derb und nicht verschieblich, die mit der Zeit auch optisch durch Wachstum hervortreten können. Typische Frühsymptome gibt es nicht. Zusätz-

lich können u.a. Schluckbeschwerden, Rekurrensparese mit Heiserkeit, eine obere Einflussstauung, vergrößerte Halslymphknoten sowie Horner-Symptomatik bestehen. Die Diagnostik beinhaltet, neben der Bestimmung des Hormonstatus, die Sonographie, Szintigraphie und bei starkem Verdacht eine Feinnadelpunktion. Therapeutisch steht die Operation (möglichst totale Thyreoidektomie und gegebenenfalls nötige Lymphknotendissektion) an erster Stelle. Anschließend erfolgt bei dem papillären und follikulären Karzinom die Radiojodbehandlung, um noch vorhandenes Gewebe oder Metastasen frühzeitig zu erkennen und zu vernichten (Lerch et al., 1997). Es wird lebenslang mit L-Thyroxin substituiert. TSH ist dadurch supprimiert und bietet keinen Reiz zur erneuten Gewebsproliferation (Kloss, 2005).

Die 10-Jahres-Überlebensrate bei dem differenzierten Schilddrüsenkarzinom weist eine überaus gute Prognose aus (Maltering et al., 2010). Bei der papillären Variante beträgt sie etwa 90 %, bei der follikulären Variante 70-80 % (Tsang, 1998; Steinmüller, 2000; Eichhorn, 2003).

Patientenalter, Größe, Ausdehnung, Tumordifferenzierung sowie Lymphknotenmetasen gelten als Prognosefaktoren (Passler et al., 2004), wobei das Geschlecht die Prognose nur unerheblich beeinträchtigt (Lin et al., 1999; Sautter-Bihl et al., 2001).

Bei erhöhter Rezidivrate ist eine konsequente Nachsorge wesentlich.

Studien belegen, dass die Radioiodtherapie Lokalrezidive sowie die Letalität senkt (Saamann et al., 1992; Mazzaferri et al., 1994).

Für die Nachsorge ist der sensitive und spezifische Tumormarker Thyreoglobulin als Standard-Bestimmung vorgesehen (Eustatia-Rutten et al., 2004). Der international anerkannte Grenzwert liegt bei einem Thyreoglobulin-Spiegel < 2 ng/ml (sofern eine TSH-Stimulation vorliegt) (Haugen et al., 1999; David et al., 2001; Mazzaferri et al., 2003). Liegt eine höhere Konzentration vor, kann Tumorrestgewebe, bzw. ein Rezidiv nicht ausgeschlossen werden, eine erneute Radioiodtherapie ist dann indiziert (Lima et al., 2002).

Die Nachsorge erfolgt zu Beginn alle 6 Monate, nach 5 Jahren, sofern keine Veränderungen aufgetreten sind, reichen jährliche Kontrollen. Zur Nachsorge gehören weiterhin sonographische Kontrollen, Blutbildkontrollen (TSH, T3, T4, Serumkalzium, anti-Thyreoglobulin-Antikörper sowie Thyreoglobulin-Wiederfindung).

1.2.4 Radioiodtherapie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom

Beschrieben werden hier die Leitlinien der DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Dietlein et al., 2004, 2007), welche ergänzend zu den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie für die Therapie von differenzierten (papillären oder follikulären) Schilddrüsenkarzinomen gelten und auch europaweit weitgehend übereinstimmen (Keston Jones, 2002; Luster, 2008; Clarke et al., 2008).

Nach einer primären totalen Thyreoidektomie wird im Anschluss die Radioiodtherapie (RIT) mit Natrium-Iodid I-131 durchgeführt, um postoperativ verbliebenes iod-speicherndes Schilddrüsen- bzw. Schilddrüsenkarzinom-Restgewebe zu eliminieren. Durch jahrzehntelange Erfahrung konnte in retrospektiven Studien eindeutig gezeigt werden, dass die Rezidivrate mit dieser Kombinationstherapie gesenkt werden konnte (Samaan, 1992; Mazzaferri, 1995; Taylor, 1998; Sawka, 2004).

Die ablative RIT ist bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom adjuvante Standardtherapie. Weitere Verwendung findet sie bei der kurativen und palliativen Therapie von Lokalrezidiven, Lymphknoten- sowie Fernmetastasen als auch bei inoperablen oder nicht vollständig resezierenden Tumoren.

Ein basales TSH > 30 mU/l stellt einen sicheren Indikator für die Effektivität der Operation und somit idealerweise totaler Schilddrüsen-gewebe-Entfernung dar. Der zur Verlaufskontrolle genutzte TSH-Spiegel stellt sich ca. 4 Wochen nach Thyreoidektomie oder nach Absetzen der Schilddrüsenmedikation ein.

Iod-haltige Medikation sowie die Exposition mit iodhaltigem Röntgenkontrastmittel sind vor Therapiebeginn ebenso zu meiden wie iodhaltige Nahrungsmittel.

Die Therapiedurchführung erfolgt in Deutschland während eines meist 3-tägigen stationären Aufenthalts. I-131 wird oral als Kapsel appliziert, die Standardaktivität beträgt 3,7 GBq. Die erlaubte Restdosis von I-131 bei Entlassung liegt im europäischen Raum bei 250 MBq.

In unserer Studie galt nach der ersten Radioiodelimination bei allen weiteren Radioiodtherapien eine geringere, individuelle Aktivitätsabschätzung, meist zwischen 350 und 600 MBq (1 GBq = 1000 MBq). Die erste Radioiodtherapie nach der Radioiodelimination erfolgte in der Regel nach 3 Monaten, alle weiteren Therapien meist nach 6 Monaten.

Als absolute Kontraindikation zur Therapie gelten Schwangerschaft und Stillzeit.

Relative Kontraindikationen stellen höhergradige Knochenmarkdepression, erhebliche Einschränkung der Lungenfunktion (bei erwartender starker pulmonaler Speicherung), Xerostomie sowie symptomatische spinale oder zerebrale Metastasen mit Gefahr von Kompressions-symptomen dar.

Folgende Nebenwirkungen sind bekannt:

Früh: Lokale schmerzhafte Schwellung der Restschilddrüse, Gastritis, passagere Knochenmarksveränderungen mit Thrombozyto- und Neutropenie, radiogene Sialadenitis, Tumorödem sowie ein Kompressionssyndrom bei spinalen oder zerebralen Metastasen.

Spät: Xerostomie, Leukämie oder Sekundärmalignome, Lungenfibrose bei speichernden Lungenmetastasen, früheres Einsetzen der Menopause.

Daher sollten während der Behandlung Begleitmaßnahmen, wie ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Speicheldrüsenstimulation, z.B. durch Kaugummi, Laxantiengabe, Magenschleimhautschutz sowie Antiphlogistika erfolgen.

2008 wurden neue Leitlinien der Europäischen Association der Nuklear Medizin (EANM) aufgestellt.

1.2.5 Regulation der Hormonsekretion

Hormone sind für den menschlichen Stoffwechsel lebensnotwendig und greifen in die verschiedensten Funktionsbereiche des Körpers, wie Wachstum, Entwicklung, Reproduktion ein. Durch ihr Mitwirken passt sich der menschliche Organismus spezifischen Situationen an und reagiert z.B. auf Infektionen, Hunger, Traumata oder Stress. Ohne die unten näher beschriebenen Hormone Cortisol und Thyroxin (unter anderen) ist der Mensch nicht lebensfähig (Renz-Polster et al., 2004).

Der Hypothalamus steht als Bindeglied zwischen verschiedenen zerebralen Zentren und der Hypophyse. Er vermittelt Informationen von der Hirnrinde, dem limbischen System (Hippocampus, Amygdala, Septumregion), dem Thalamus, dem retikuloaszendierenden System und schließlich von Nervenfasern des Rückenmarks. Nach Aktivierung durch spezielle Neurotransmitter leiten sekretorische Neuronen des Hypothalamus diese Information an die Hypophyse weiter. Durch die Aktivierung entstehen die sogenannten Releasing- bzw. Release-Inhibiting-Hormone, regulatorische Polypeptide, welche durch limitierte Proteolyse aus Vorstufen im Hypothalamus freigesetzt werden. Auch in anderen Bereichen des Körpers kommen diese Hormone vor, ihre Aufgabe ist allerdings noch nicht hinreichend bekannt. Über den Portalkreislauf im Hypophysenstiel erreichen die Regulatorhormone den Hypophysenvorderlappen (HVL), auch Adenohypophyse genannt, und steuern so die Freisetzung der vor Ort gebildeten Hormone. Folgende Hormone werden in der Adenohypophyse produziert: TSH, LH, FSH, ACTH, STH und Prolactin. Auf die studienrelevanten Hormone TSH und ACTH wird im Folgenden näher eingegangen. Die Hypophysenhormone lösen in der Peripherie spezifische Reaktionen aus. Eine Rückkopplung zum Hypothalamus bzw. zur Hypophyse (long-

loop feedback) erfolgt durch das Endhormon bzw. diverse Substrate, z.B. Glucose. Es scheint auch ein short loop feedback zwischen Hypophyse und Hypothalamus zu geben. Ist z.B. ausreichend Schilddrüsenhormon vorhanden, so wird der Hypophyse ein Signal gegeben, kein TSH mehr auszuschütten und der Hypothalamus schränkt die Freisetzung von TRH ein. Umgekehrt führt ein Thyroxinmangel zur gesteigerten Sekretion von TSH bzw. TRH.

1.2.6 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT-Achse)

Das TSH-Releasing Hormon (TRH) des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus stimuliert die Freisetzung von TSH aus der Hypophyse (Chiamolera et al., 2009). TRH kommt neben dem Hypothalamus in weiteren Bereichen des Gehirns (Rinde, Epiphyse sowie Rückenmark) und in peripherem Gewebe (z.B. Pankreas, Gastrointestinaltrakt) vor. Zurzeit sind zwei Subtypen bekannt: TRHR 1 und TRHR 2, wobei TRHR1 vor allem auf der Adenohypophyse nachzuweisen ist (Sun et al., 2003). Den Gegenpart übernimmt Somatostatin, welches die TSH-Sekretion hemmt. Durch Bindung an Rezeptoren der basophilen Hypophysenzellen aktiviert TRH die TSH-Sekretion innerhalb von wenigen Minuten. Täglich werden zwischen 50 und 200 µg TSH sezerniert. TSH (Molekulargewicht 26 kD) ist in eine α -Untereinheit mit 92 Aminosäuren und eine β -Untereinheit mit 110 Aminosäuren unterteilt. Erst in Verbindung beider Untereinheiten wirkt es biologisch aktiv und bindet an den Schilddrüsenrezeptor. TSH besitzt verschiedene Funktionen: Synthese und Freisetzung von T3 und T4 aus der Schilddrüse, die Aufnahme von Iod und die Iodierung von Thyreoglobulin, zusätzlich Wachstumsstimulus für die Thyreozyten. Tetra- und Trijodthyronin (T3 und T4) agieren als negatives Feedback auf Hypothalamus und Hypophyse. Die TRH- und TSH-Sekretion werden gehemmt. Unter anderem entsteht dies durch Aufnahme von T4 in die Hypophyse, Dejodierung zu T3, welches sich direkt negativ auf die TSH-Expression auswirkt. Mittlerweile wird in verschiedenen Studien Proteinen eine wichtige Rolle im Feedback-Mechanismus zugetragen, welche in den sogenannten folliculo-stellate cells der Hypophyse vorkommen und noch wenig erforscht sind (Mann & Petersenn, 2003; Alkemade et al., 2006; Fliers et al., 2006). Die Hormonsynthese von T3 und T4 erfolgt in ca. 3 Millionen Schilddrüsen-Follikeln. Diese synthetisieren das Prohormon Thyreoglobulin. Iodid wird aktiv aus dem Blutplasma von der Zelle aufgenommen und über die Thyreozyten ins Thyreoglobulin, ein von Thyreozyten produziertes Globulin, eingebaut (Köhrle und Brabant, 2010). Thyreoglobulin (Molekulargewicht 660 kD) besitzt zwei synonyme Untereinheiten mit jeweils knapp 3.000 Aminosäuren. Pro Tyrosylrest (72 in jeder Untereinheit) werden 1-2 Iodidatome gebunden. Durch Verknüpfung von zwei Diiodtyrosinmolekülen entsteht T4, bei einem Monoiod- und einem Diiodmolekül T3. Der Follikel speichert das Thyreoglobulin, solange eine ausgeglichene Schilddrüsensituation vorherrscht. Wenn nötig, werden die Schilddrüsenhormone freigesetzt, wobei der Vorgang mit zuletzt iodiertem Thyreoglobulin beginnt (Köhrle & Brabant, 2010). Die Konzentration

im Blutplasma von T4 ist 4mal höher als von dem wesentlich aktiveren T3. Da beide Hormone hydrophob sind, werden sie im Blutplasma an verschiedene Trägerproteine gebunden. Das Relevanteste ist hierbei das thyroxinbindende Globulin (TBG). In freier Form liegen nur ca. 0.03 % T4 und 0.3 % T3 vor. Zur Hormonstatusbestimmung wird die freie Form hinzugezogen, da diese die biologisch wirksame Form darstellt. Die HWZ von T4 beträgt 7 Tage, von T3 einen Tag. Abgebaut werden die Hormone in der Schilddrüse, Leber und Niere. Dabei wird T4 unter anderem in T3 und in ein biologisch inaktives „reverse T3“ umgewandelt. Der Wirkmechanismus an den Zielzellen verläuft über spezifische Rezeptorbindung. Für T3 gibt es 2 Rezeptoren mit ihren Untereinheiten. Durch die Bindung werden Genexpressionen in verschiedensten Bereichen verändert und somit wesentliche Stoffwechselaktivitäten des menschlichen Körpers beeinflusst. Schilddrüsenhormone aktivieren u.a. die Gluconeogenese, die Glykogenolyse sowie die Liponeogenese. Bei T3-Mangel kommt es zu einer LDL-Cholesterinerhöhung und Störungen des Bindegewebes (Myxödem) (Duntas, 2002; Asranna et al., 2013). Außerdem verstärken T3 und T4 den Sauerstoffverbrauch von verschiedenem Gewebe, Wachstum und Entwicklungsschritte diverser Organe, wie dem Gehirn werden gefördert. An Gefäßen wird der periphere Widerstand verringert, am Herzen wirkt es kontraktil und positiv chronotrop (durch Beta-Adrenorezeptor-Zunahme).

Um die Hypothalamus-Hypophysen-Achse zu untersuchen, wurde der TRH-Stimulationstest entwickelt. Der Patient erhält 500 µg TRH intravenös. Vor der Gabe und 30 min später wird der TSH-Spiegel bestimmt, welcher normalerweise unmittelbar nach Applikation auf das 2-3 fache des Ausgangswertes ansteigen müsste. Bleibt der Anstieg aus, ist die Ursache in der Hypophyse zu suchen. Bei Neugeborenen wird als Schilddrüsen-Screening das basale TSH bestimmt, um eine angeborene Unterfunktion auszuschließen. Bei einem Mangel an Schilddrüsenhormonen durch vermindertes Iodangebot in der Nahrung kommt es zu einem Anstieg des TSH-Spiegels im Serum, welches die Proliferation von Schilddrüsen-gewebe anregt und so zu einer Struma führen kann (Iodmangelstruma). Im Gegensatz können auch Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor gerichtet sein (z.B. bei M. Basedow, häufigste Ursache für eine Hyperthyreose) und dadurch zu einer Überfunktion führen, indem die Antikörper die Rolle von TSH übernehmen. Das gesteigerte T3 und T4 supprimiert zwar die weitere TSH-Sekretion durch negatives Feedback an die Hypophyse, die TSH-Rezeptor-Antikörper werden dabei allerdings nicht beseitigt und somit wird eine weitere Stimulation der Hormonsynthese nicht unterbrochen.

1.2.7 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)

Die Cortisolsekretion wird über den endokrinen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreis, kurz HPA-Achse genannt, (Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis), reguliert. Es besteht die klassische Feed-forward-Stimulation, bzw.

Feed-back-Inhibition. In parvozellulären Neuronen des Nucleus paraventricularis wird CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) produziert. Dieses wird in ein Pfortadersystem sezerniert, erreicht den Hypophysenvorderlappen, dessen basophile Zellen dazu stimuliert werden, ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) zu bilden und auszuschütten. ACTH, bestehend aus 36 Aminosäuren, regelt u.a. die Glucocorticosteroid-Freisetzung aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Zusätzlich stabilisiert es die Struktur der Nebennierenrinde und dient zur Freisetzung des Cholesterins, der Ausgangssubstanz für das Cortisol, aus Leber und endokrinen Drüsen. Seine Vorstufe ähnelt der Vorstufe des Vasopressins der Neurohypophyse (HHL). In der Hypophyse kommen etwa 250 µg ACTH vor, davon fließt täglich zwischen 10 und 20 % in das System. Die HWZ beträgt 20-25 min im Plasma. Die CRH-Ausschüttung wird über einen Feed-back-Mechanismus durch Cortisol reguliert. Ist das Endhormon ausreichend vorhanden, entsteht eine negative Rückkopplung, die CRH-Freisetzung wird gehemmt und dadurch die Stimulation der ACTH-Ausschüttung reduziert. Auch kann die Inhibition durch die Zielzelle auf die Hypophyse, bzw. durch ACTH auf den Hypothalamus erfolgen, so dass nicht nur ein Mechanismus greift. Künstlich zugeführtes Hormon (Cortison) reguliert die ACTH-Ausschüttung gleichermaßen. Da der Hypothalamus eine enge Verbindung über meist katecholaminerge Neuronen zum limbischen System, der Formatio reticularis und der Hirnrinde besitzt, wird er auch von der zirkadianen Tagesrhythmik und psychisch-emotionalen Situationen beeinflusst (Dedovic et al., 2009). CRH interagiert mit noradrenergen Neuronen. Dadurch können zum einen Katecholamine des Nebennierenmarks die ACTH-Zufuhr durch Stimulation der CRH-Sekretion erhöhen (z.B. stressbedingt und so zu einer Alarmbereitschaft des Körpers führen), zum anderen erfolgt die CRH-Sekretion über einen Tag-Nacht-Rhythmus (Kleine und Rossmann, 2010). Somit ist auch die ACTH- bzw. Cortisol-Ausschüttung periodischen Tagesschwankungen mit einem 2-3 stündigen Rhythmus mit einem Tief um Mitternacht und einem Hoch gegen 6 Uhr morgens unterworfen. Dies erklärt die Klassifikation von Cortisol als Stresshormon, da durch eine Erhöhung von ACTH die Cortisolkonzentration im Körper steigt. Bei der typischen Stressantwort, auch Adaptionssyndrom genannt, wird der gesamte Organismus aufmerksamer, durch gesteigerte Konzentration und erhöhte Muskelreflexe, die Schmerzschwelle erhöht sich und sexuelle Erregbarkeit und Appetit nehmen ab. Der Trier Social Stress Test zeigt die Verknüpfung von akuter Stresssituation mit ansteigendem Cortisolwert. Hier müssen Probanden unter anderem eine kurze Rede halten und die meisten reagierten mit einer erhöhten Cortisolausschüttung. (Kirschbaum et al., 1993). An Tierversuchen wurde gezeigt, dass durch CRH-Injektion in die Hirnventrikel ähnliche Reaktionen auftreten. Außerdem greifen Zytokine, wie Interleukin-1 und -6, TNF- α u.a. in die HPA-Achse ein. Sie agieren auf allen drei Stufen und erklären die Wirksamkeit des Cortisols als Entzündungshemmer. Täglich werden etwa 5-30 mg Cortisol aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde sezerniert. Ebenso wie die Schilddrüsenhormone ist Cortisol

schlecht wasserlöslich und wird im Blutplasma an ein Trägerprotein, das Transcortin, ein α -Globulin, gebunden. Progesteron ist ein Konkurrent um die Bindung an das Protein, so dass durch Verdrängung das freie Cortisol im Blut ansteigen kann. Gegen 8 Uhr morgens beträgt der Plasma-Cortisol-Spiegel nüchtern normalerweise 5-25 μg pro 100 ml. Nachdem Cortisol in die Zielzelle diffundiert ist, bindet es an den Cortisolrezeptor, welcher spezifische Gentranskriptionen reguliert. Cortisolrezeptoren kommen im menschlichen Organismus ubiquitär vor. Dementsprechend besitzt Cortisol einen großen Wirkradius. Cortisol ist ein Antagonist zum Insulin, fördert die Gluconeogenese und Glykogensynthese und stimuliert zusätzlich die synergistische Wirkung von Adrenalin und Glucagon (Cortisol = Glucocorticoid). Die Proteinbiosynthese wird gehemmt, Proteolyse gefördert und verschiedene Aminosäuren in Muskel- und Fettgewebe freigesetzt. Es wirkt antientzündlich, sorgt für eine Umverteilung von Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen im Körper, senkt vor allem die T-Lymphozytenreaktion, hemmt die Kollagenbildung und kann dadurch zu Wundheilungsstörungen führen, fördert die Osteoporose u.a. durch Aktivierung von Vorstufen der Osteoklasten. Zusätzlich ist Cortisol zur Surfactant-Bildung in der Fetalperiode notwendig. Abgebaut wird Cortisol in den Hepatozyten der Leber (first pass effect), fließt in den enterohepatischen Kreislauf oder wird über die Nieren ausgeschieden. Um das Gesamtplasmacortisol genau bestimmen zu können, wird aufgrund der zirkadianen Rhythmik ein Cortisol-Tagesprofil empfohlen. Besteht eine Überfunktion in der Nebennierenrinde fehlt diese. Es gibt verschiedene Funktionstests, um die HPA-Achse auf allen Ebenen zu überprüfen. Beispiele sind der CRH-Stimulationstest, der ACTH-Stimulationstest, der Metopirontest (unterbindet man den letzten Syntheseschritt von Cortisol durch Metopiron, so wird die ACTH-Produktion stark stimuliert und es entsteht verstärkt das im Blut oder Urin nachweisbare 11-Desoxycortisol), der Dexamethasonhemmtest und der Insulin-Hypoglykämie-Test (die daraufhin entstehende Hypoglykämie hat normalerweise eine Cortisolsynthese zur Folge). Ursachen für eine Unterfunktion wären genetische Defekte (adrenogenitales Syndrom) oder die Zerstörung der Nebennierenrinde, z.B. durch Autoimmunerkrankungen. Bei der Überfunktion sind Tumore die Hauptursache. Sie können in Hypothalamus, Hypophyse, Nebenniere oder auch in ektopten Organen lokalisiert sein und endokrin wirken (am häufigsten das Bronchialkarzinom). Als Folge entsteht das Cushing-Syndrom mit Symptomen wie Hypertonus, Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Hirsutismus, Osteoporose. Erwähnenswert ist außerdem die familiäre Glucocorticoidresistenz, bei der es sich um einen Hypercortisolismus ohne Cushing-Syndrom handelt.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der Studie war die Untersuchung der Frage, ob und in welchem Ausmaß sich ein vorübergehender Mangel an Schilddrüsenhormon auf die psychische Befindlichkeit und auf weitere Hormone auswirkt, und ob es unter Substitution mit Schilddrüsenhormon dann wieder zu einer Normalisierung der gefundenen Auffälligkeit kommt.

Im Rahmen der Auswertung wurden konkret folgende Fragen beantwortet:

- 1.) Unterscheidet sich das intraindividuelle Cortisoltagesprofil bei den einzelnen Patientinnen in Hypothyreose und Euthyreose?
- 2.) Bestehen bei Hypothyreose depressive Verstimmungen, welche im BDI-Test nachvollziehbar sind und sich in Euthyreose nicht widerspiegeln?
- 3.) Besteht ein Zusammenhang zwischen depressiven Verstimmungen und dem Cortisoltagesprofil?
- 4.) Ist die kognitive Fähigkeit der Probandinnen in Hypothyreose im Vergleich zur Euthyreose verändert?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenauswahl

Der klinische Teil der Studie wurde in der Nuklearmedizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Zeitraum von Juli 2004 bis Januar 2006 durchgeführt. Um das Cortisoltagprofil in Hypothyreose und Euthyreose zu beurteilen, musste ein Probandenkollektiv gefunden werden, welches geeignet war, die Untersuchungsfragestellungen zu beantworten. Bei den Patientinnen in der Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms war diese Möglichkeit gegeben. Bei erfolgreicher, abgeschlossener Therapie mit totaler Thyreoidektomie waren diese Patienten als körperlich wieder gesund einzustufen und konnten im Rahmen der Nachsorge sowohl in Hypothyreose wie auch in Euthyreose untersucht werden. Als Zielvorgabe für die naturalistische Studie sollten mindestens 20 gesunde Probanden mit Zustand nach Schilddrüsenkarzinom und den nachfolgend unten genannten Kriterien untersucht werden. Um geschlechtsspezifische Veränderungen auszuschließen, wurden ausschließlich Frauen untersucht.

Nach dem das Einverständnis der Probandinnen durch die Stationsärzte eingeholt wurde, konnte die Referentin die Probandinnen auf die mögliche Studienteilnahme in der Routineversorgung ansprechen.

Bei der ersten Untersuchung handelte es sich um Probandinnen, welche zur stationären Radioiodroutinekontrolle im Rahmen der Nachsorge im Zustand der Hypothyreose nach Absetzen der Hormonsubstitution aufgenommen wurden. Der zweite Termin erfolgte sechs Monate später, ambulant in Euthyreose, nachdem die Probandinnen nach ihrer Entlassung vor sechs Monaten erneut die Schilddrüsenhormone regelrecht durch orale Einnahme substituiert hatten.

Bei beiden Terminen wurden jeweils eine Einverständniserklärung zum Cortisoltagprofil und zur Einsicht und Auswertung von im Rahmen der Nachsorge dem behandelnden Arzt vorliegenden klinischen Routinedaten eingeholt.

Zu beiden Zeitpunkten erhielten die Probandinnen den BDI-Fragebogen, welcher zur Erfassung von eventuellen depressiven Verstimmungen genutzt werden sollte. Außerdem wurde ein Cortisoltagprofil durchgeführt. Während des stationären Aufenthalts erfolgte dies am 2. Tag. Bei dem ambulanten Termin erhielten die Probandinnen die Proben mit nach Hause und gaben die dafür erforderlichen Speichelproben ab. Die Stationsärzte waren über die Studie informiert und unterstützten die Doktorandin, indem sie ihr Akteneinsicht gaben, um geeignete Probandinnen auszuwählen. Im Rahmen von Routinepatientendaten wurde während des

klinischen Aufenthalts der Probandinnen neben der üblichen Nachsorge eine psychometrische dort etablierte Testbatterie durchgeführt, um gegebenenfalls Veränderungen der Kognition zu beurteilen.

Alle patientenbezogenen Daten wurden nach Abschluss der Erhebung vollständig anonymisiert, bevor die Datenauswertung erfolgte.

Folgende Kriterien wurden bei der Probandinnen-Rekrutierung vorgegeben:

Einschlusskriterien:

- Deutschsprachige Frauen zwischen 18 und 65 Jahren alt
- Zustand nach kurativer Exstirpation eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms
- Hypothyreose bei aktuellem stationärem Aufenthalt
- Euthyreose bei ambulanter Nachuntersuchung
- Kein Anhalt für eigene bzw. familiäre Depression aktuell oder in der Vorgeschichte
- Keine psychiatrische Vorerkrankung
- Keine belastenden, den Alltag einschränkenden Vorerkrankungen
- Unterzeichnete Einverständniserklärung zum Cortisoltagprofil zu beiden Untersuchungszeitpunkten
- Einverständnis zur Auswertung von Routinedaten zu beiden Untersuchungszeitpunkten
- Freiwillige Durchführung eines weiteren Cortisoltagprofils und des BDI-Fragebogens in Euthyreose

Ausschlusskriterien:

- Keine Hypothyreose bei stationärem Aufenthalt
- Keine Euthyreose bei ambulanter Nachuntersuchung
- Affektive Störungen in der Eigen- bzw. Familienanamnese
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Suizidalität
- Verhaltensstörung durch psychotrope Substanzen außer Tabak
- Einnahme von Psychopharmaka

3.2 Studienbeschreibung

3.2.1 Untersuchungen vor Studienbeginn

Zu Beginn der Studie wurde mit passenden Probandinnen, welche stationär in Hypothyreose zu einer Radioiodroutinekontrolle aufgenommen wurden, eine ausführliche Anamnese durchgeführt, um das Vorliegen der Einschluss- und Ausschlusskriterien zu überprüfen. Eine Routine-Blutuntersuchung und ein Schwangerschaftstest erfolgten. Insgesamt wurden folgende Variablen geprüft bzw. erhoben: Alter, Größe, Gewicht, Einnahme von oralen Kontrazeptiva bzw. hormoneller Status (prä- und postmenopausal), Raucher, Anzahl der Zigaretten pro Tag bei Rauchern, vorliegende Schilddrüsenerkrankung mit TNM-Stadium und OP-Datum, aktuelle körperliche und psychische Symptomatik, weitere Erkrankungen, regelmäßiger Medikamentenkonsum mit Bezeichnung der Medikamente, Schulbildung, Berufs- und Familienstand sowie Serumkonzentration von TSH und TG. Die Probandinnen wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und es erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung, welche jederzeit von der Probandin rückgängig gemacht werden konnte.

3.2.2 Studienablauf

Studienablauf während der Hypothyreose stationär

Nach ausführlicher Aufklärung über den Studienablauf, die Verwendung von Routinedaten und die Einholung der schriftlichen Erklärung zur Durchführung des Cortisoltagesprofils wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Nach Durchführung der Anamnese und Überprüfung der Angaben wurde mit den psychometrischen Tests begonnen, welche im Rahmen der Routinestationsdaten zur eventuellen Evaluation der Kognition erfolgte. Als Voraussetzung galt ein Raum, wo Probandin und Befrager ungestört die Tests durchführen konnten. Während der Untersuchung konnte die Probandin in Ruhe und konzentriert die von der befragenden Person gestellten Aufgaben durchführen. Folgende Tests waren Teil der psychometrischen Routinediagnostik:

- Rey-Figur (Zeichnen)
- VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest)
- RWT (Regensburger Wortflüssigkeitstest)
- WMS-R-Subtest: Auditive Zahlenspanne
- TMT (Trail Making Test)
- D2-Test (Test zur Aufmerksamkeit)

Anschließend erhielt die Probandin die Studienunterlagen zum BDI-Fragebogen sowie zur Cortisol-Testung. Es wurde ausführlich erklärt, wie beides durchzuführen sei. Das Cortisoltagessprogramm erfolgte am Tag nach der kognitiven Routineuntersuchung und der Radioiodkontrolle. Da die Probandinnen im Anschluss radioaktiv waren, mussten sie auf ihrem Zimmer bleiben und hatten dadurch genügend Ruhe und Zeit, das Cortisoltagessprofil durchzuführen. Der BDI-Fragebogen wurde während des stationären Aufenthaltes in Hypothyreose von den Probandinnen selbstständig durchgeführt und im Anschluss von der Station eingesammelt.

Studienablauf während der Euthyreose ambulant

Die zweite Untersuchung erfolgte ungefähr 6 Monate später. Die Probandinnen stellten sich in der Nuklearmedizinischen Ambulanz zur Routinekontrolle der Schilddrüse in Euthyreose vor. Ambulant wurden am gleichen Tag die psychometrischen Routinetests, ggf. Parallelformen der ersten Testreihe, in ungestörter Atmosphäre durchgeführt. Den BDI-Fragebogen und die Cortisolunterlagen erhielten die Probandinnen mit nach Hause. Vor der Aushändigung aller Unterlagen wurde der Ablauf erneut ausführlich besprochen und eine weitere Einverständniserklärung unterschrieben. Es wurde noch einmal betont, dass der BDI-Test so beantwortet werden sollte, wie man sich aktuell nach erneuter Schilddrüsenhormonsubstitution fühlte. Die Probandinnen versicherten, in den nächsten Tagen beide Tests durchzuführen und in einem vorbereiteten Rückumschlag an das Institut, gemeinsam mit den Cortisol-Salivetten zurückzusenden.

3.3 Psychologische Diagnostik (Depression: BDI)

Das Beck Depression Inventory (BDI) ist ein standardisiertes Testverfahren zur Depressionsbeurteilung. Aaron T. Beck entwickelte es 1987. Es basiert auf der Eigenbeurteilung der zu untersuchenden Person. 21 Empfindungs-Bereiche werden auf insgesamt drei Fragebögen beurteilt (Beck & Steer, 1987). Vier Antwortoptionen (1-4) stehen pro Bereich zur Verfügung. Die Bereiche sind alphabetisch sortiert und befassen sich mit folgenden Emotionen: Traurigkeit, Pessimismus, Versagungsangst, Unzufriedenheit, Schuldgefühlen, Bestrafungserwartung, Selbsthass, Selbstanklage, Suizidgedanken, Weinverhalten, Reizbarkeit, Sozialer Rückzug, Entschlussfreudigkeit, Beurteilung der eigenen Attraktivität, Arbeitshemmung, Schlafverhalten, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Somatische Besorgnis sowie Libido-Verlust (Spreen & Strauss, 1998). Ein Beispiel für die vier Antwortmöglichkeiten pro Kategorie wäre: 1 Ich bin nicht reizbarer als sonst, 2 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher, 3 Ich fühle mich dauernd gereizt, 4 Die Dinge, die mich früher geärgert

haben, berühren mich nicht mehr (BDI-Fragebogen Teil 2, K). Der Patient soll den Test nach seiner aktuellen Empfindung ausfüllen und die Option pro Bereich ankreuzen, welche seiner Empfindung am nächsten kommt. Die nötige Erfassungszeit beträgt 5-10 Minuten. Die Auswertung erfolgt durch Summation der angekreuzten Optionen, wobei pro Aussage 0-3 Punkte vergeben werden, so dass maximal 63 Punkte erreicht werden können. Falls die Frage bezüglich des Gewichtes als absichtliche Gewichtsabnahme durch Diät angegeben wird, lässt man diesen Bereich in der Bewertung aus. In der Auswertung gelten unterschiedliche Normbereiche, wobei bei Punktezahlen bis 10 von keiner Depression ausgegangen wird. Ab 11 Punkten beschreibt man eine milde Depression, ab 20 Punkten eine mäßige Depression, ab 26 gilt eine starke Depression (Hautzinger et al., 2000). Ein großer Vorteil liegt in der selbstständigen Durchführung und der recht kurzen Dauer des Tests (Kendall et al., 1987). Seit Einführung des Tests gibt es viele Studien, welche hinsichtlich der Beurteilung einer Depression in Verbindung mit verschiedensten Zusammenhängen, wie z.B. einer Erkrankung oder des Alters, mit dem BDI gearbeitet haben (z.B. Hautzinger, 1991; Mohr et al., 1997). Daher kann dieser Test als ein international anerkanntes Verfahren zur Depressionsdiagnostik gesehen werden (Robinson & Kelley, 1996; Bennett et al., 1997; Richter et al., 1998; Nuevo et al., 2009). 2002 untersuchten Sharp und Lipsky unterschiedliche Testverfahren zur Diagnostik von depressiven Verstimmungen und kamen zu dem Ergebnis, dass unter anderen Tests der BDI zur Beurteilung im Erwachsenenalter empfohlen werden kann.

3.4 Endokrine Diagnostik (HPA-Achse: Cortisoltagesprofil)

Die CRH-Sekretion unterliegt einer circadianen Rhythmik, so dass bei der Cortisolausschüttung ein maximaler Peak in den frühen Morgenstunden und ein maximales Tief gegen Mitternacht nachzuweisen ist. Diese Hormonschwankungen kann man auch im Speichelcortisol nachweisen mit dem höchsten Peak ca. 90 min nach dem Aufwachen.

Der Cortisol-Speicheltest ist ein Standardverfahren, welches in der Forschung häufig zur nicht-invasiven Bestimmung des Hormons herangezogen wird (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Das freie Speichel-Cortisol zeigt eine deutliche Korrelation mit dem freien Plasma-Cortisol, welches im Gegensatz zum Protein-gebundenen Cortisol die aktive Rolle im Stoffwechsel spielt (Umeda et al., 1981). Diverse Studien beschreiben die Messmöglichkeiten von Speichelhormonen und ihre recht einfache Handhabung (Vining & McGinley, 1987; Hofman, 2001; Gröschl, 2009). Auch die circadiane Rhythmik des Speichelcortisols als Tagesprofil kann zur Bestimmung von hormonellen Dysfunktion unkompliziert genutzt werden (Westermann et al., 2004; Restituto et al., 2008).

Ausgewertet wurden die Proben im Forschungslabor im LVR-Klinikum Düsseldorf, den Kliniken der Heinrich-Heine-Universität.

Clements und Parker beschrieben in einer Studie von 1998, dass es keinen relevanten Messunterschied zwischen gefrorenen sowie ungekühlt verschickten Cortisol-Salivetten gibt.

Vorteile der Gewinnung des Hormons mittels Speichel gegenüber den Serumproben sind vielfältig:

- Einfache und schnelle Handhabung ohne invasive Methode
- Keine zusätzliche Stress-Belastung beim Patienten durch eine invasive Methode
- Selbstständige Durchführung durch den Patienten unabhängig vom Ort möglich
- Komplikationsfreie Versendung der Salivetten auf dem Postweg
- Speichelproben sind deutlich stabiler und können auch mehrere Tage bei Normaltemperatur gelagert werden

Auch in anderen Studien, bewährte sich die Cortisolbestimmung aus Salivetten, um Stress-induzierte Veränderungen nachzuweisen (Kirschbaum & Hellhammer, 1994; Aardal-Eriksson et al., 1999).

In dieser Studie wurde das Cortisoltagesprofil der Probandinnen, welches als Speicheltest durchgeführt wurde, in hypothyreoter Lage dem euthyreotischen Zustand gegenübergestellt.

Vor der Untersuchung wurde den Probandinnen die Durchführung des Cortisoltagesprofils erläutert, zusätzlich erhielten sie eine Patienteninformation in schriftlicher Form.

Das Cortisoltagesprofil erhält man durch Speichelproben, welche innerhalb eines Tages zu festgelegten Zeiten entnommen werden. Für die Speichelproben gab es spezielle Salivetten (hier wurden die Salivetten der Firma Salstedt, Deutschland benutzt), welche mit einem saugfähigen Watteröllchen ausgestattet waren und luftdicht verschlossen werden konnten. Das Watteröllchen sollte 30 bis 60 Sekunden im Mundraum aufbewahrt werden, damit diese sich ausreichend mit Speichel vollsaugen konnten. Anschliessend sollte sie umgehend in die Plastiksalivette zurückgesteckt werden. Die Behälter waren von 1-7 nummeriert.

Die erste Probe (Nummer 1) erfolgte sofort nach dem Aufwachen. Hier war es wichtig, dass durch Zahnpasta oder Blut keine Verunreinigung im Mundspeichelprofil stattfand. Probe Nummer 2 erfolgte 30 Minuten nach der ersten Probe. Anschließend wurden die restlichen Proben um 8 Uhr (Nummer 3), 11 Uhr (Nummer 4), 15 Uhr (Nummer 5), 20 Uhr (Nummer 6) und 22 Uhr (Nummer 7) durchgeführt. Zur besseren Kontrolle erhielt jeder Patient eine Tabelle, wo die Zeiten eingetragen werden konnten, bzw. die Proben abgehakt werden konnten.

Die Probandinnen wurden darauf hingewiesen, dass es von großer Wichtigkeit war, sich an die vorgegebenen Zeiten zu halten, um genaue Vergleichsmöglichkeiten zu haben.

Zusätzlich sollte eventueller Zigarettenkonsum notiert werden.

Bei der 1. Untersuchung waren alle Probandinnen zuvor stationär in der Nuklearmedizin der Heinrich –Heine- Universität aufgenommen worden. Die Speichelproben wurden am Folgetag eingesammelt und tiefgefroren. Die 2. Untersuchung erfolgte im privaten Umfeld der Probandin. Hier wurde darauf hingewiesen, dass ein relativ stressfreier Tag, vorzugsweise ein Sonntag, nach eigener Maßgabe ausgewählt werden sollte, um so wenig Störvariablen wie möglich zu haben. Jede Probandin erhielt einen wattierten voradressierten wie vorfrankierten Umschlag sowie pro Salivette einzelne Plastiktüten, damit die Speichelproben nicht auslaufen konnten.

Die einzelnen benutzten Salivetten sollten im Kühlschrank gelagert werden und am Folgetag an die Auswertungsstelle, das Forschungslabor in Düsseldorf verschickt werden. Die Salivetten zum stationären Termin wurden im gleichen Labor wie die ambulant benutzten Salivetten untersucht und nach Ankunft tiefgefroren.

In unten abgebildetes Protokoll (Abb. 1) sollten die Speichelentnahmezeitpunkte eingetragen werden. Wichtig für die Entnahmen war die nicht-kontaminierte Speichelentnahme. Die Patientinnen waren ausführlich aufgeklärt worden, nicht vor der Entnahme die Zähne zu putzen, Wunden innerhalb des Mundes durften nicht vorliegen und auch Nahrungsmittel sollten nicht unmittelbar vorher aufgenommen worden sein.

Nr.	Abnahme	Uhrzeit
1	Nach dem Erwachen	
2	30 Minuten später	
3	8 Uhr	
4	11 Uhr	
5	15 Uhr	
6	20 Uhr	
7	22 Uhr	

Abb. 1: Protokoll Cortisoltagesprofil

Ausgewertet wurden die Proben mittels ELISA mit dem Test-Kit von IBL International mit der Referenz RE52611. Zur Bestimmung muss das in den zugeschickten Salivetten enthaltene Speichelantigen mit einer bekannten Menge an enzymmarkierter Antigen-Konzentration des Test-Kits um eine Bindung am Well-gebundenen Antikörper der Mikrotiterstreifen konkurrieren. Hierfür werden je 50 μ l Standard, Kontrolle und Probe in die Wells der Mikrotiterplatte

pipettiert. Anschließend wird in jedes Well je 100 µl Enzymkonjugat hinzugefügt und die Platte mit Haftklebefolie abgedeckt. Nach vorsichtigem Schütteln werden die Wells zwei Stunden bei 18-25° Raumtemperatur auf einem Orbitalschüttler (500 U/min) inkubiert. Nach Entfernung der Folie und Verwerfung der Inkubationslösung erfolgt das viermalige Waschen der Platten mit je 250 µl verdünntem Waschpuffer. Danach wird je 100 µl der TMB Substratlösung hinein pipettiert und erneut 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Durch Hinzufügen von je 100 µl TMB Stopplösung inhibiert man die Reaktion des Substrats. Nach kurzem Schütteln erfolgt eine Farbveränderung von blau nach gelb. Zuletzt wird mittels Photometer die optische Dichte bei 450 nm innerhalb eines Zeitfensters von 15 Minuten nach Hinzugabe der Stopplösung beurteilt. Zur Ergebnisauswertung werden die Messungen der optischen Dichte der Standards logarithmisch gegen deren Konzentration als Standardkurve aufgelistet, von welcher die Probenkonzentrationen direkt abgelesen werden können. Die Umrechnung erfolgt mit $\text{Cortisol } (\mu\text{g/dl}) \times 27,6 = \text{nmol/l}$. Der Messbereich liegt bei 0,015 – 4 µg/dl. Die analytische Sensitivität liegt bei 0,005 µg/dl bei mittlerem Signal (Nullstandard) – 2 Standardabweichungen. Die funktionelle Sensitivität liegt bei 0,030 µg/dl bei einem Mittelwert der Konzentration < 20 % VK.

3.5 Psychometrische Testverfahren (Kognition)

3.5.1 Auswahl der psychometrischen Tests

Bei der Erstellung der Testbatterie wurde darauf geachtet, dass die Tests wiederholt werden können, ohne an ihrer Aussagekraft zu verlieren, d.h. gegebenenfalls eine weitere Version vorhanden ist, welche bei der ambulanten Befragung genutzt werden kann. Merkfähigkeit (Rey-Figur, VLMT sowie WMS-R: Subtest Zahlenspanne), Konzentrationsfähigkeit (d2), Fluide Intelligenz (RWT), Aufmerksamkeit und mentale Flexibilität (TMT) wurden hierfür untersucht, um einen allgemeinen Überblick über die Kognition der Probandinnen zu erhalten. Wichtig war, dass die Daten objektiv zu jedem Zeitpunkt ausgewertet werden konnten.

Nach der Anamnese und dem Vorgespräch erfolgten die psychometrischen Routinetests in standardisierter Abfolge: zuerst erhielten die Probandinnen die Rey-Figur zum Abzeichnen, dann folgte der VLMT-Test, im Anschluss der RWT 1- und 2-Test, die Auditive Zahlenspanne, zuerst vorwärts, dann rückwärts, der Trail Making Test A und B und schließlich der d2-Test. Dann sollten die Probandinnen versuchen, die zu allererst vorgelegte Rey-Figur aus dem Gedächtnis nachzuzeichnen. Zuletzt wurde der letzte Abschnitt des VLMT-Tests durchgeführt, die Wiedererkennungsliste. Insgesamt dauerten die Tests circa 45 Minuten.

3.5.2 Beschreibung der einzelnen Tests

Rey-Figur Der Rey-Figur-Test, auch als Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test (ROCF) bezeichnet, wurde 1941 von dem Schweizer André Rey entwickelt und 1944 von Paul Alexandre Osterrieth überarbeitet. Der Test gibt Auskunft über exekutive Funktionen, räumlich-visuelle Vorstellung und Gedächtnisleistung. Als exekutive Funktionen versteht man die mentale Vorgehensweise höherer Lebewesen bezüglich der Zielsetzung, Planung und Steuerung, ggf. Korrektur des Ergebnisses von kognitiven Prozessen (Waber & Holmes, 1986). Zur Testdurchführung werden Papier, Bleistift und eine der Rey-Osterrieth Figuren benötigt. Der Proband schaut sich die Figur an und zeichnet sie so exakt wie möglich nach (Kopiersuch). Nach einer gewissen Latenzzeit, welche vom Untersucher abhängt, muss der Proband die Figur erneut zeichnen, allerdings ohne die Vorlage und ohne vorherigen Hinweis, dass ein Abruf der Figur erfolgen wird. Bei dem Original-Test von Rey wurde das Zeichnen aus der Erinnerung (Recall Test) nach 3 Minuten durchgeführt. Verschiedene Investigatoren (Chiulli et al., 1989; Meyers & Meyers, 1995) beurteilten sowohl die sofortige Abzeichnung als auch den Recall. Berry und Carpenter belegten 1992, dass das Ergebnis des Recalls unabhängig von der Latenzphase zwischen Bilddarstellung und Zeichnen aus der Erinnerung liegt, so lange 60 Minuten nicht überschritten werden. Wir arbeiteten mit einer Latenzphase zwischen 30 und 45 Minuten. Auch heutzutage wird der Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test in Studien oft zur Untersuchung der exekutiven Funktionen eingesetzt. (Seek-Hirschner et al., 2012; Luzzi et al., 2011; Tournoy et al., 2010; Wals et al., 2010).

VLMT Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) wurde von Helmstaedter und Durwen 1990 aus dem amerikanischen AVL (Auditory Verbal Learning Test) konzipiert. Beide basieren auf dem französisch-sprachigen Test „Wortliste A“ von dem Schweizer Psychologen André Rey (1958). Taylor (1959) und Lezak (1976, 1983) modifizierten ihn für den englisch-sprachigen Raum. Für die deutsch-sprachige Version wurde Wortliste A fast identisch übersetzt (bis auf zwei Wörter, welche man der objektiven Durchführung wegen veränderte) und die Wiedererkennliste adaptiert. Im Gegensatz zum AVL wird die Wiedererkennliste nur vorgelesen und dem Probanden nicht optisch präsentiert. Das Intervall zwischen Erlernen und Abrufen wurde auf 30 Minuten limitiert. Der VLMT beinhaltet eine Lern- und Interferenzliste, zusätzlich eine Wiedererkennliste. Dem Probanden werden 15 semantisch unabhängige Wörter aus einer Liste vorgetragen, welche er anschließend wiedergeben muss. Der Durchgang wird insgesamt fünfmal wiederholt. Anschließend wird eine zweite Liste vorgelesen mit 15 neuen Wörtern. Zuerst soll der Proband diese Liste wiedergeben, dann erneut die Wörter aus der ersten Liste ohne sie nochmal gehört zu haben. Nach einem

Intervall von 30 Minuten wird Liste A ohne vorheriges Vorlesen abgefragt und zuletzt eine Wiedererkennungsliste angeboten, bei der neben Wörtern aus Listen A und B auch semantisch und phonetisch ähnliche Begriffe vorkommen. Dieser Test untersucht verschiedene Funktionen des verbalen deklarativen episodischen Gedächtnisses (Helmstaedter et al., 2001). Darunter versteht man das bewusste Langzeitgedächtnis, welches Fakten und Ereignisse abspeichert (deklarativ) und durch z.B. Faktenwiederholungen die Lernfähigkeit einer Person darstellt.

RWT Der Regensburger Wortflüssigkeitstest erfasst die Wortflüssigkeit von Probanden als Zeichen ihrer divergenten Denkfähigkeit (Aschenbrenner et al., 2000). Entwickelt wurde der erste deutschsprachige Test in diesem Prüfbereich von Dipl. Psych. Steffen Aschenbrenner, Dr. Oliver Tucha und Prof. Dr. Klaus W. Lange 2000 in Regensburg. Bei divergenten Aufgaben muss der Proband spontan, kreativ und flüssig auf die Fragestellung reagieren. Das Ergebnis ist nicht festgesetzt, sondern hängt von der Antwort des Probanden ab. Ziel ist es, möglichst viele Alternativlösungen zu erhalten (König, 1986). Die Untertests sind in formallexikalische und semantische Wortflüssigkeit unterteilt, bei beiden Unterarten gibt es Paralleltests. Der Proband wird aufgefordert, so viele Wörter wie möglich, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen, innerhalb von zwei Minuten aufzusagen. Es sollen keine Wiederholungen, keine Eigennamen, Zahlen und Wörter des gleichen Stammes gebraucht werden (Lezak, 1995). In einer zweiten Aufgabe erhält der Proband zwei Anfangsbuchstaben und soll nun abwechselnd Wörter bilden. In der Studie wurde mit Tests zur formallexikalischen Wortflüssigkeit gearbeitet.

WMS-R:Subtest Zahlenspanne Der Wechsler Memory Scale-Revised Test dient der Untersuchung des Kurzzeitgedächtnisses und wird sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen durchgeführt. Er ist einer, der am häufigsten genutzten Tests zur Erfassung der Intelligenz (Ivnik et al., 1992; Lees-Haley et al., 1996). Die hier gebrauchte Auditive Zahlenspanne ist ein Subtest, welche aus dem Abschnitt ZSV (Zahlenspanne vorwärts) und ZSR (Zahlenspanne rückwärts) besteht. Entwickelt wurde der initiale Test von Wechsler 1948. In den folgenden Jahren entstanden allerdings diverse Überarbeitungen der einzelnen Subtests (Wechsler, 1981, 1991) Bei diesem Test mussten die Probandinnen Zahlenkombinationen nachsprechen. Im ersten Abschnitt vorwärts, danach mit anderen Zahlenkombinationen rückwärts. Begonnen wurde mit Zahlenkombinationen aus drei Zahlen, und bei jeder weiteren Runde kam eine weitere Zahl hinzu. Pro Zahlenabschnitt gab es zwei Durchgänge mit unterschiedlichen Zahlen. Wurden auf einer Ebene beide Durchgänge nicht mehr repetiert, so beendete man den Test. Insgesamt gab es sechs Ebenen, in der ersten Ebene waren es 3 er

Zahlenkombinationen, auf der 6. Ebene 8 er Zahlenkombinationen. Im zweiten Abschnitt, dem rückwärts nachsprechen, wurde mit 2 er Zahlenkombinationen begonnen und auf der letzten 6. Ebene enthielt die Zahlenspanne insgesamt 7 Zahlen, ansonsten galten gleiche Regeln wie bei dem vorwärts nachsprechen und pro Zahlenkombination gab es auch zwei Durchgänge. Pro Abschnitt war die maximal erreichbare Summe 12 Punkte, insgesamt 24 Punkte. Auch einzelne Zahlenverdrehen wurden als falsch gewertet.

TMT Der Trail Making Test (TMT) wurde 1938 von Partington entwickelt und hieß ursprünglich „Partington`s Pathways“ (Spleen & Strauss, 1998). Er beurteilt die Schnelligkeit der Aufmerksamkeit und der mentalen Flexibilität bei einer visuellen Aufgabe. Man unterteilt ihn in zwei Aufgaben. Bei der ersten Aufgabe erhält der Proband ein Blatt mit 25 zufällig zusammengestellten, eingekreisten Nummern. Diese soll er so schnell wie möglich numerisch in aufsteigender Reihenfolge durch Linien verbinden. Bei Aufgabe zwei müssen Ziffern (1-13) und Buchstaben (A-L) verbunden werden, beginnend mit der Zahl, darauffolgend der Buchstabe, anschließend erneut die nächsthöhere Zahl usw. (Bsp. 1-A-2-B-3-C usw.). Die Zeit bis zur Beendigung der Aufgabe wird jeweils gestoppt.

D2-Test Der d2- oder auch Aufmerksamkeits-Belastungstest genannt, entstand 1962 durch Brickenkamp. Er misst die Aufmerksamkeitsleistung und visuelle Erfassung des Probanden und ist einer der am häufigsten verwendeten psychologischen Tests in Deutschland. Der Test beinhaltet 14 Testzeilen mit jeweils 47 Buchstaben. Bei den Buchstaben handelt es sich entweder um ein „d“ oder „p“, welche um doppelte bzw. einzelne Striche oberhalb und/oder unterhalb des Buchstabens ergänzt werden. Ziel des Probanden ist es, alle „d`s“ mit insgesamt zwei Strichen zu finden und durchzustreichen. Dabei ist unerheblich, ob zwei Striche oberhalb, unterhalb oder ein Strich ober- und ein Strich unterhalb des Buchstaben gelegen sind. Der Buchstabe „p“ dient als Distraktor, wie auch die unterschiedliche Anzahl an vorkommenden Anführungsstrichen. Pro Zeile werden 20 Sekunden Zeit gegeben, dann muss die nächste Zeile durchgesehen werden. Insgesamt ist der Test nach 4 Minuten und 40 Sekunden beendet. Zum besseren Verständnis gibt es zu Beginn eine Testrunde. Bei der Auswertung unterscheidet man Fehler 1. Art von den Fehlern 2. Art. Fehler 1. Art sind die Auslassungsfehler, d.h. die d`s mit 2 Strichen, welche nicht gefunden wurden. Fehler 2. Art beschreiben die Verwechslungsfehler, d.h. entweder die durchgestrichenen p`s oder d`s mit weniger oder mehr als zwei Strichen (Brickenkamp, 2002).

3.6 Statistische Analyse der Daten

Die gewonnenen Daten wurden zur statistischen Analyse mit der Computersoftware SPSS, Version 21, Statistical Package for Social Sciences for IBM PC Inc., Chicago-IL, USA bearbeitet. Hier wurden erstmals Daten aus verschiedenen Quellen zusammengeführt, eine Tabelle für die Situation in Hypothyreose, eine weitere für das gleiche Probandinnen-Kollektiv im Euthyreose-Stadium. Zuletzt wurden beide Datentabellen in ein Gesamtverzeichnis zusammengefügt.

Die graphischen Darstellungen wurden mittels Microsoft Office Word 2007 für zwei verbundene Stichproben berechnet und mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Als Parameter für den Vergleich des Cortisoltagesprofils in Hypothyreose und Euthyreose dient das Flächenintegral AUC (Area under Curve) der Cortisolspiegelkonzentration.

Der Mittelwertsvergleich der psychometrischen Testverfahren, des BDI und des Cortisoltagesprofils wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test vorgenommen und als signifikant gewertet, wenn $p < .05$.

Durch die multiple Testung wurde im Anschluss eine Bonferroni-Korrektur mit Alpha-Adjustierung durchgeführt mit einem initialen $\alpha = .05/16 = \leq .003$. Dadurch werden die Tests mit einem $p < .05$ aber $> .003$ als Tendenz betrachtet, ohne dass sie eindeutig als signifikant in die Auswertung eingehen.

Als Korrelationsmaß wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman festgelegt. Dessen p-Wert und die Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Fälle wurden angegeben. Die Koeffizienten können hier Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Ein positiver Wert steht für einen positiven Zusammenhang, ein negativer Wert zeigt einen negativen Zusammenhang. Signifikante Koeffizienten sind durch Sternchen gekennzeichnet, welche nach Alpha-Korrektur nur als Tendenz gedeutet werden können.

In einer letzten Analyse wurde der mögliche Zusammenhang zwischen Tumorstadium und BDI bzw. AUC des Cortisolspiegels mittels ANOVA mit Meßwiederholung untersucht mit abhängiger Variable BDI bzw. AUC zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

3.7 Ethikvotum

Für die Dissertation wurden in der Klinik für Nuklearmedizin der HHU Düsseldorf seinerzeit klinische Standardparameter erhoben, nämlich das aus Speichelproben bestimmte Cortisol-Tagesprofil, der psychopathologische Befund anhand einer klinischen Beurteilungsskala sowie klinisch gebräuchliche kognitive Leistungstests. Für die Verwendung der Laborparameter für eine spätere wissenschaftliche Auswertung liegen von allen Patienten schriftliche Einverständniserklärungen vor. Die patientenbezogenen Daten wurden nach vollständiger Erhebung der klinischen Parameter vollständig anonymisiert in eine Datenbank übertragen, die Grundlage der weiteren statistischen Auswertung war. Seinerzeit wurde davon ausgegangen, dass die Feststellung der ethischen Unbedenklichkeit der auch in dieser Untersuchung eingesetzten Standardverfahren (Cortisol-Tagesprofil), der klinischen Ratingskalen (Depressivität) sowie der neuropsychologischen Testverfahren in bereits vorliegenden Ethikvoten für die Feststellung der ethischen Unbedenklichkeit auch in dieser Untersuchung und unter Berücksichtigung der Anonymisierung personenbezogener Daten ausreichend sind. Daher wurde seinerzeit zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Zeitraum 2004-2005 die erneute Einholung eines weiteren Ethikvotums für entbehrlich gehalten. Im Einzelnen lagen seinerzeit folgende Ethik-Voten vor:

Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität hat der Erhebung von hormonellen Bestimmungen bei gesunden Probanden, Patienten mit Schilddrüsenkarzinom oder benigner Schilddrüsenerkrankung und psychischen Erkrankungen zugestimmt (Ethikvoten 1834, 1162(3) und 1777(1)). Im Votum Nr. 1162 wird die Unbedenklichkeit einer Untersuchung zu hormonellen Veränderungen bei Probanden bei Zustand nach Entfernung eines Schilddrüsenkarzinoms oder benigner Schilddrüsenerkrankungen erklärt. Die Unbedenklichkeit der Durchführung von Cortisol-tagesprofilen, die Aufklärung und Einverständniserklärung sind in den Voten 1834/1777 geprüft und festgestellt worden.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse im Vergleich Hypothyreose und Euthyreose

Insgesamt waren 31 Frauen in die Studie eingeschlossen. Der zweite Untersuchungstermin wurde allerdings von 8 Probandinnen abgesagt und Probandin Nr. 8 entschied sich, komplett aus der Studie auszutreten. Dadurch konnten zu beiden Untersuchungsterminen 22-24 Studienteilnehmerinnen miteinander verglichen werden, sowohl intraindividuell wie auch gegenseitig. Die Altersspanne betrug zwischen 19 und 66 Jahren mit einem Mittelwert von 45 und einer Standardabweichung von 12,8. Tabelle 1 zeigt die TSH-Werte und das Alter der Probandinnen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten.

Tabelle 1: TSH-Werte und Alter der Probandinnen zu den Untersuchungszeitpunkten

	Geburtsdatum	Alter bei U	TSH 1.Termin	TSH 2.Termin
1	16.08.40	66	50.01	
2	10.03.43	63	90.54	0.9
3	11.06.48	58	54.05	
4	22.12.54	51	23.44	0.01
5	02.03.58	48	65.65	0.01
6	05.03.51	55	71.99	0.46
7	09.01.43	63	27.75	0.01
8				
9	04.11.51	54	89.27	0.01
10	04.10.56	49	46.06	
11	03.05.63	43	33.08	0.01
12	09.12.72	33	68.60	
13	03.02.71	35	53.41	0.01
14	15.08.73	33	56.41	0.01
15	15.06.53	52	39.76	0.01
16	27.05.67	39	87.51	0.06
17	19.11.42	63	35.00	0.06
18	03.03.64	42	26.55	0.03
19	10.07.75	31	134.32	0.01
20	24.11.48	57	47.40	0.01
21	06.10.65	40	41.24	0.02
22	22.06.85	19	135.68	0.01
23	30.05.45	21	121.70	4.38
24	20.07.42	64	81.35	0.53
25	10.04.52	45	114.88	0.01
26	15.04.66	40	94.24	
27	01.07.69	37	117.14	0.01
28	27.11.67	38	64.90	0.02
29	26.01.63	43	111.32	
30	21.03.77	29	200.00	
31	20.07.68	38	74.79	

Das Alter der Probandinnen wurde zum ersten Untersuchungszeitpunkt bestimmt. Hier befanden sich die Frauen in Hypothyreose und waren zur Radioiodtherapie stationär aufgenommen. Der 2. Untersuchungstermin erfolgte in der Regel 6 Monate später, in Euthyreose zur ambulanten Routinekontrolle. Die fehlenden Daten bei Probandinnen zum zweiten Termin sind Ausdruck von Drop-Outs während der Studie.

Die folgende Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung zu Studienbeginn. Anhand der Verteilung wird deutlich, dass der größte Probandinnenanteil 30 Jahre oder älter war. Dies korreliert auch mit der Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinom-Inzidenz.

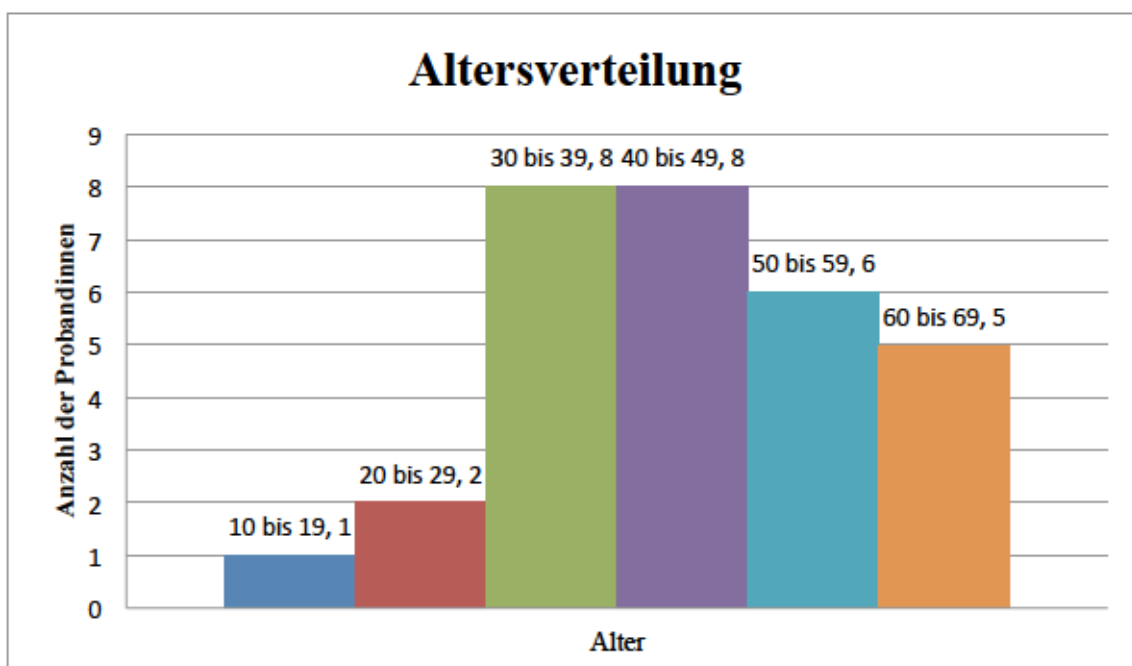


Abb. 2: Altersverteilung

Von den insgesamt zu beiden Zeitpunkten verglichenen Probandinnen hatten sieben Probandinnen einen Zustand nach Schilddrüsenkarzinom in Tumorstadium 1, elf in Tumorstadium 2 und sechs in Tumorstadium 3, wobei insgesamt 19 histologisch papilläre Karzinome waren und 5 zu den follikulären Karzinomen zählten.

Tabelle 2: Tumorstadien und Karzinomdifferenzierung der einzelnen Probandinnen

Tumorstadium	Patientinnen	follikulär	papillär
1	7	1	6
2	11	3	8
3	6	1	5
Gesamt	24	5	19

4.1.1 Ergebnisse der Cortisol-Bestimmung (HPA-Achse)

Jede Probandin erhielt am Untersuchungstag jeweils sieben Salivetten zur Cortisoltagessprofilbestimmung am Folgetag. Die Handhabung wurde ausführlich erklärt. Die einzelnen Salivetten waren von 1-7 nummeriert. Die jeweilige Zahl stand für eine bestimmte Uhrzeit, zu welcher das Wattestäbchen zur Speichelprobe in den Mund geführt werden musste, so dass eine Tageskurve für das Cortisolprofil der Probandin erstellt werden konnte. Nach der Probenentnahme wurden die Salivetten auf Station gekühlt gelagert und anschließend im Labor der Rheinischen Kliniken der Heinrich-Heine-Universität ausgewertet. Die Proben von 102 bis 128 erfolgten während der ersten Untersuchung, die Proben 202 bis 228 erfolgten nach der zweiten Untersuchung.

Tabelle 3 stellt die ausgewerteten Cortisolwerte mittels ELISA-Testverfahren dar. Die Zahlen 102 bis 128 stellen die Probandinnen zum ersten Untersuchungstermin dar und wurden während des stationären Aufenthalts in Hypothyreose durchgeführt. Auf der y-Achse sind die Entnahmezeitpunkte nach dem Protokoll des Cortisoltagessprofils aufgeführt. Die durchnummerierten Salivetten entsprachen hierbei den abgebildeten Nummern, so dass jede Salivette problemlos dem richtigen Entnahmezeitpunkt zugeordnet werden konnte. Die Nummern 202 bis 228 stellen die gleichen Probandinnen zum zweiten Untersuchungstermin dar, in Euthyreose. 102 und 202 sind also dieselbe Person, genauso wie zum Beispiel 115 und 225. Die 100er Reihe steht für die hypothyreote Stoffwechsellaage und die 200er Reihe für die euthyreote Situation. Die Daten sind in nmol/l wiedergegeben.

Tabelle 3: Cortisolwerten von der 1. und 2. Untersuchung im Vergleich (in nmol/l)

	102	104	105	106	107	109	110	111	113	114	115
1	18.37	18.4	18.09	22.29	6.84	18.42	17.79	37.67	27.22	28.38	2.98
2	28.77	19.25	17.82	19.91	9.57	33.84	17.84	40.79	22.26	33.04	22.37
3	74.19	15.00	10.12	19.25	3.81	17.02	18.7	30.50	2.95	28.96	33.04
4	8.74	4.25	6.51	7.25	3.31	9.07	5.65	11.56	10.34	8.63	9.71
5	3.23	6.04	4.22	9.18	3.42	7.17	7.36	15.00	6.98	13.35	9.43
6	8.16	1.88	2.81	4.14	2.37	3.34	4.36	4.96	3.23	0.75	0.30
7	3.7	1.74	2.79	5.6	2.87	2.73	3.75	9.32	15.86	3.86	6.43

	116	117	118	119	120	122	123	124	125	127	128
1	34.39	18.98	31.66	22.37	19.75	26.34	10.78	9.13	11.12	13.35	31.47
2	16.38	13.87	54.31	38.67	37.48	28.27	14.26	18.4	15.61	19.94	28.96
3	12.25	14.48	27.03	31.47	42.45	23.14	13.87	10.34	16.3	16.3	18.29
4	9.41	26.64	13.02	23.14	24.79	12.85	4.83	5.79	4.33	5.76	10.43
5	5.10	3.56	14.04	11.64	14.4	3.64	5.74	7.53	7.34	4.8	13.54
6	3.39	3.61	2.84	10.18	4.83	2.46	3.45	2.73	2.37	4.44	10.09
7	5.96	7.12	2.01	7.14	2.84	2.01	3.31	2.48	2.54	3.03	3.50

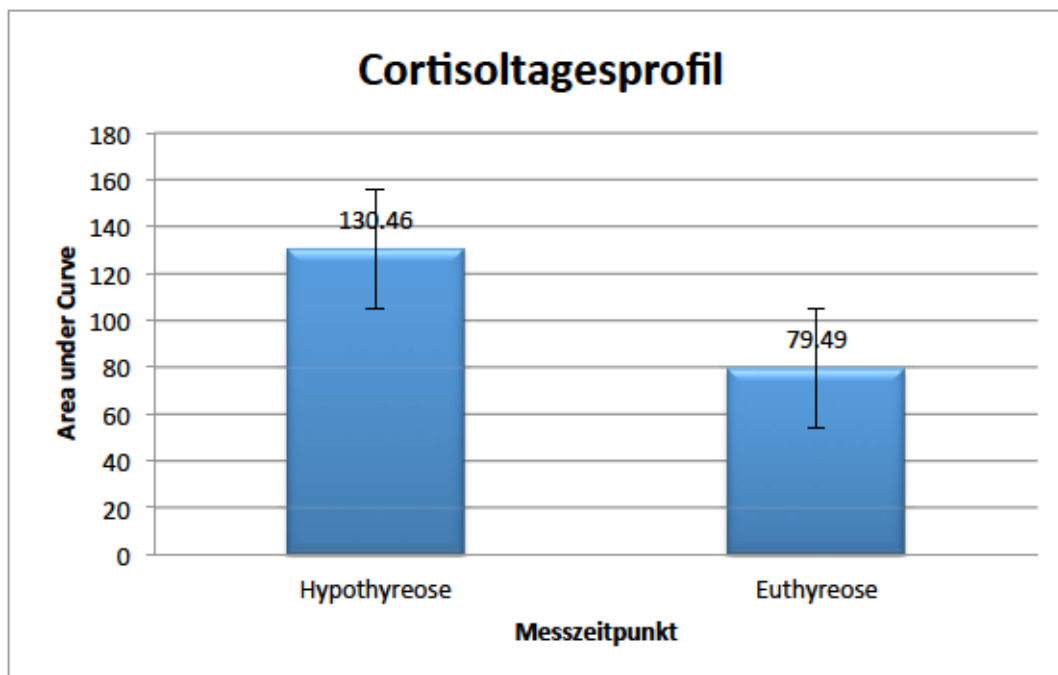
	202	204	205	206	207	209	210	211	213	214	215
1	24.88	5.99	10.4	16.66	12.30	6.34	4.83	8.14	5.49	5.13	7.81
2	22.31	2.68	18.4	10.26	17.40	13.46	8.74	24.22	16.47	11.56	11.03
3	18.73	4.58	10.65	16.22	11.2	8.96	9.90	22.37	8.03	12.58	6.65
4	8.63	12.60	6.18	7.75	5.99	4.19	4.88	4.69	9.13	5.74	1.88
5	5.93	14.73	4.55	8.88	7.72	1.74	3.64	4.88	4.94	1.3	2.04
6	3.12	1.88	1.38	2.1	2.73	0.8	5.38	1.85	1.49	1.16	6.34
7	1.77	2.1	1.21	4.3	3.09	1.08	2.01	2.68	1.3	1.10	0.86

	216	217	218	219	220	222	223	224	225	227	228
1	11.47	3.14	9.6	7.25	9.68	14.65	9.1	11.64	4.91	15.69	29.15
2	19.86	7.14	14.23	7.64	32.08	8.05	15.91	13.79	24.99	7.42	34.78
3	22.75	5.38	12.33	7.72	14.65	11.17	19.55	10.78	12.66	10.89	18.67
4	10.70	2.81	5.41	5.96	5.38	12.08	7.81	5.99	2.37	11.64	5.49
5	6.26	2.84	3.7	4.19	1.96	6.81	3.48	3.78	5.19	0.30	12.16
6	4.11	1.41	1.82	2.57	2.70	1.66	2.48	1.46	1.05	3.31	0.8
7	1.08	1.96	1.52	3.59	2.68	1.10	2.18	1.71	1.32	2.59	1.71

Die Mittelwerte der Ergebnisse zum jeweiligen Zeitpunkt während des Cortisoltagsprofils, in Tabelle 4 aufgeführt, zeigen im Vergleich zwischen beiden Terminen eine signifikante Reduktion des Saliva-Cortisols zum Zeitpunkt der Euthyreose. Diese Veränderungen sind zu jedem Zeitpunkt nachzuweisen. Die Ergebnisse, sowohl zum ersten wie auch zweiten Untersuchungszeitpunkt, zeigen den Peak bei der 2. Speichelprobe, welche 30 Minuten nach dem Erwachen liegt und damit mit dem klassischen Peak eines Cortisoltagsprofils übereinstimmt. Im Laufe des Tages nimmt die Cortisolkonzentration erneut wieder ab. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung fällt eine leichte Steigerung der Cortisolspiegelkonzentration von dem Gesamtmittelwert zu Zeitpunkt 7 (22 Uhr) im Vergleich zu Zeitpunkt 6 (20 Uhr) auf. In Euthyreose zeigt sich im Gegensatz ein regelrechter Verlauf mit fortwährendem Absinken des Cortisolspiegels. Im Vergleich zwischen den einzelnen Patientinnen zum selben Zeitpunkt der Hypothyreose zeigen sich mitunter deutliche Ergebnisunterschiede. Jedes einzelne Cortisoltagsprofil bleibt aber konstant, so dass auch Patientinnen, welche bei der ersten Entnahme ein deutlich niedrigeren Wert aufweisen als andere Testpersonen, im Verlauf die gleiche Tendenz wie die anderen besitzen, mit dem Peak bei der 2. Entnahme und einem allgemeinen Absinken des Cortisolspiegels.

Tabelle 4: Cortisolmittelwerte in nmol/l

Gesamtmittelwert	1.Untersuchung	2. Untersuchung
1	20.25	10.65
2	25.07	15.56
3	21.79	12.56
4	10.28	6.7
5	8.03	5.05
6	3.94	2.35
7	4.57	1.95

**Abb. 3: Area under Curve (AUC) des Cortisols in nmol/l x Zeit (Mittelwert ± SD)**

		Min	Max	Mean	SEM	SD	
Cortisoltagessprofil	Hypothyreose	22	40.56	249.43	130.46	11.97	56.15
Cortisoltagessprofil	Euthyreose	22	36.42	124.23	79.49	5.09	23.88

Cortisoltagessprofil	Z-Wert: - 3.003	p-Wert: 0.003 **
-----------------------------	------------------------	-------------------------

Ein Vergleich der Werte des Cortisoltagessprofils zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte einen signifikanten Unterschied ($z = -3.003$; $p = 0.003$). Die Area under Curve (AUC) für die Messwerte des Cortisoltagessprofils, wie in Abbildung 3 graphisch dargestellt, zeigt einen durchschnittlichen Wert von 130.46 in Hypothyreose gegenüber dem gleichen Kollektiv in Euthyreose von 79.49. So resultiert eine Verringerung des Speichelcortisols in Euthyreose um ca. 40 % gegenüber der hypothyreoten Stoffwechsellage. Der minimal erreichte Gesamtwert liegt bei Hypothyreose bei 40.56 im Vergleich zur Euthyreose mit einem Ergebnis von 36.42. Maximal wird ein Gesamtwert von 249.43 in Hypothyreose gegenüber 124.23 in Euthyreose erreicht.

Bei 22 Probandinnen konnten die Speicheldaten sowohl während der Hypothyreose wie auch in Euthyreose ausgewertet werden. In der Auswertung zeigen sich deutliche interindividuelle Schwankungen der erzielten Ergebnisse, welche im Gesamtkollektiv aber die gleiche statistisch signifikante Tendenz besitzen, mit erhöhten Cortisolwerten in Hypothyreose zum ersten Untersuchungstermin und signifikant erniedrigten Werten in Euthyreose zum zweiten Untersuchungstermin mit einem p -Wert $< .003$.

Die unten dargestellte Graphik (Abb. 4) veranschaulicht das Cortisoltagessprofil in Hypothyreose und in Euthyreose. Dargestellt werden die jeweiligen Mittelwerte aller Probandinnen zum ersten Termin bzw. zum 2. Termin. Es zeigt sich der klassische Peak am Morgen, 30 Minuten nach dem Aufwachen und eine Reduktion des Cortisolspiegelgehalts im Laufe des Tages, bis zwischen 20 und 22 Uhr die niedrigsten Werte beobachtet werden.

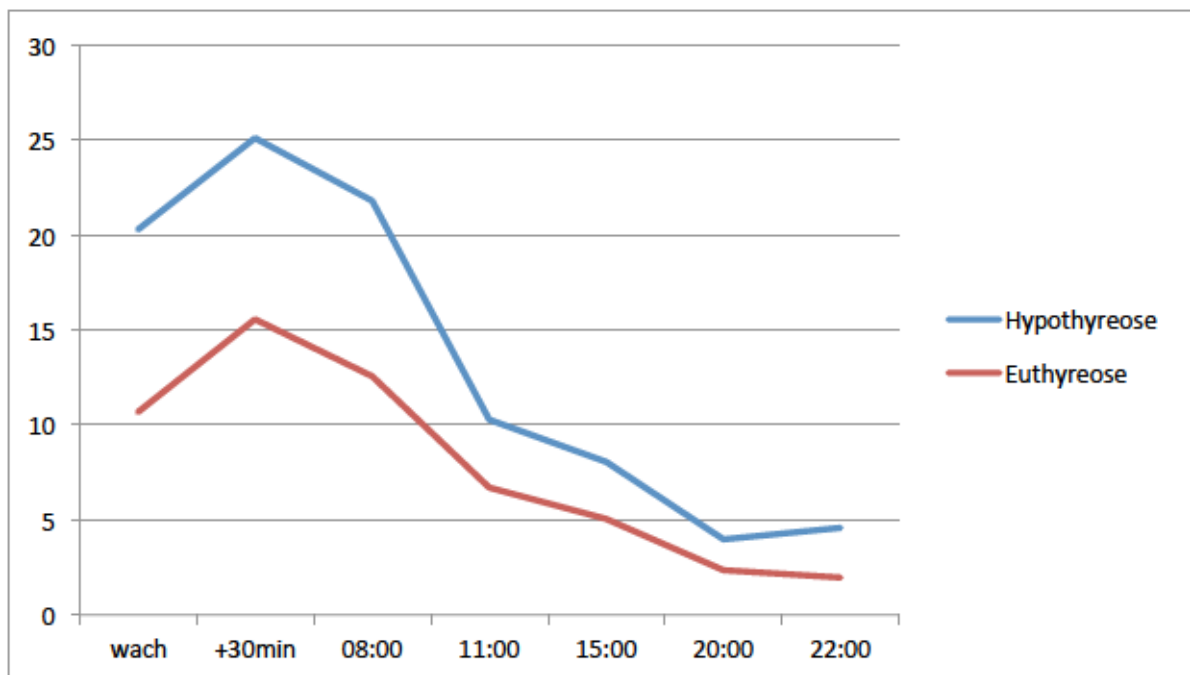


Abb. 4: Cortisol-Tagesprofil in Hypothyreose und Euthyreose in nmol/l (Mittelwert)

y-Achse: Cortisolwerte, x-Achse: Entnahmezeitpunkt

Tabelle 5: Cortisol-Tagesprofil Hypothyreose, einzelne Entnahmezeitpunkte

Entnahmezeitpunkt	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
1. wach	22	2.98	37.67	20.25	1.96	9.17
2. +30min	22	9.57	54.31	25.07	2.34	10.95
3. 8h	22	2.95	74.19	21.79	3.24	15.21
4. 11h	22	3.31	26.64	10.28	1.40	6.56
5. 15h	22	3.23	15.00	8.03	0.84	3.96
6. 20h	22	0.30	10.18	3.94	0.54	2.56
7. 22h	22	1.74	15.86	4.57	0.69	3.23

Tabelle 6: Cortisol-Tagesprofil Euthyreose, einzelne Entnahmezeitpunkte

Entnahmezeitpunkt	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
1. wach	22	3.14	29.15	10.65	1.38	6.46
2. +30min	22	2.68	34.78	15.56	1.76	8.24
3. 8h	22	4.58	22.37	12.56	1.11	5.21
4. 11h	22	1.88	12.60	6.70	0.65	3.04
5. 15h	22	0.30	14.73	5.05	0.74	3.46
6. 20h	22	0.80	6.34	2.35	0.30	1.42
7. 22h	22	0.86	4.30	1.95	0.19	0.90

4.1.2 Ergebnisse des BDI (Depression)

Zur Beurteilung der depressiven Symptomatik wurde mit dem BDI-Fragebogen gearbeitet. Die Probandinnen erhielten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt den dreiseitigen Fragebogen und konnten ihn in Ruhe selbstständig bearbeiten. Die erste Untersuchung erfolgte während des stationären Aufenthalts in Hypothyreose. Der zweite Fragebogen wurde den Probandinnen während des ambulanten Nachsorgetermins gegeben und konnte in Ruhe in privater Umgebung durchgeführt werden. Während des ambulanten Aufenthaltes gab es eine neue Testung hinsichtlich des TSH-Spiegels. Die L-Thyroxin-Substitution wurde direkt im Anschluss an die Radioiodtherapie nach dem stationären Aufenthalt erneut aufgenommen, so dass eine euthyreote Stoffwechsellage gewährleistet war. Zwischen beiden Terminen gab es eine Latenzphase von mindestens 6 Monaten. Dadurch war auch die Distanz zur ersten Untersuchung ausreichend gegeben und der Stoffwechsel konnte sich auf eine erneute Euthyreose ausreichend einstellen. Abbildung 5 zeigt das Ergebnis der Auswertung zu beiden Terminen.

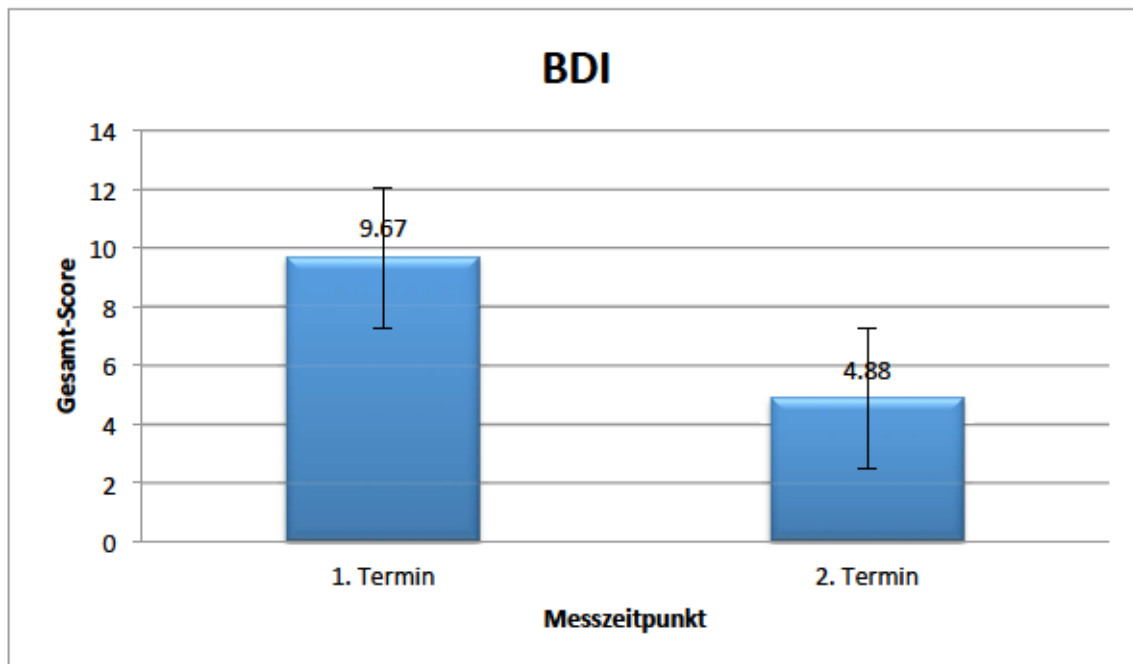


Abb. 5: BDI-Auswertung 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
Beck Depression 1.Termin	24	0	34	9.67	1.831	8.972
Beck Depression 2.Termin	24	0	31	4.88	1.289	6.313

Beck Depression Inventory	Z-Wert: - 3.56	p-Wert: < 0.001 **
----------------------------------	-----------------------	------------------------------

Ein Vergleich der Werte der BDI-Tests zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte einen signifikanten Unterschied ($z = -3.56$; $p < 0.001$).

Der Test konnte bei 24 Probandinnen ausgewertet werden, welche dieselben Fragebögen sowohl in Hypothyreose wie auch in Euthyreose beantwortet haben. Die im BDI-Fragebogen erfassten 21 Items gehörten jeweils zu einer bestimmten Empfindungslage. Die vier Antwortmöglichkeiten, von denen jeweils diejenige angekreuzt werden sollte, welche der aktuellen Stimmungslage am besten entsprach, stellten dar, wie sich die Probandin bezüglich des jeweiligen Themas empfand. Dabei stand die erste Antwortoption für eine neutrale, das heißt,

nicht negative Stimmungslage, die letzte der vier Aussagemöglichkeiten für die mögliche negativste Einstellung. Item I zum Beispiel bezog sich auf Suizidgedanken. Die Antwortmöglichkeiten 1 bis 4 waren dann folgende: 1 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun. 2 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nie tun. 3 Ich möchte mich am liebsten umbringen. 4 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte. Pro Kategorie konnte man 0 bis 3 Punkte erhalten. Insgesamt konnten maximal 63 Punkte erreicht werden.

Die maximal erreichte Gesamtpunktzahl der Probandinnen betrug zum ersten Termin in Hypothyreose 34 gegenüber 31 Punkten in Euthyreose. Der Durchschnittswert lag bei 10 Punkten in Hypothyreose gegenüber 5 Punkten in Euthyreose mit einem Standardfehler von 1.8 zum ersten Termin gegenüber 1.3 zum zweiten Termin. Die Standardabweichung betrug zum ersten Untersuchungszeitpunkt 8.97 gegenüber 6.31 zum zweiten Zeitpunkt. Es wird deutlich, dass die 21 Items zum ersten Untersuchungszeitpunkt insgesamt mit einer höheren Punktezahl beantwortet wurden als zum zweiten Termin in Euthyreose.

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse des BDI der Probandinnen zu beiden Zeitpunkten.

Tabelle 7: BDI-Auswertung nach Probandin

	Hypothyreose	Euthyreose
1	33	
2	7	4
3	22	
4	7	5
5	13	11
6	3	3
7	9	6
8		
9	6	7
10	14	7
11	2	1
12	27	
13	4	1
14	7	2
15	8	8
16	29	4

	Hypothyreose	Euthyreose
17	1	0
18	1	1
19	34	31
20	0	3
21	9	0
22	26	4
23	14	6
24	11	6
25	0	0
26	5	
27	5	1
28	15	6
29	8	
30	7	0
31	1	

4.1.3 Ergebnisse der psychometrischen Tests (Kognition)

In folgenden Abbildungen sind die Unterschiede des Probandinnenkollektivs im Vergleich zwischen Hypothyreose (1. Untersuchung) und Euthyreose (2. Untersuchung) dargestellt.

Die Auswertung erfolgte mittels Wilcoxon-Rang-Test mit einem signifikanten $p = < .05$. Nach Alpha-Adjustierung mittels der Bonferroni-Holm-Prozedur mit dem initialen $\text{Alpha} = .05/16 = .003$ werden Testergebnisse $p < .05$ und $> .003$ als Tendenz gedeutet, welche in weiterführenden Studien weiter exploriert werden könnten.

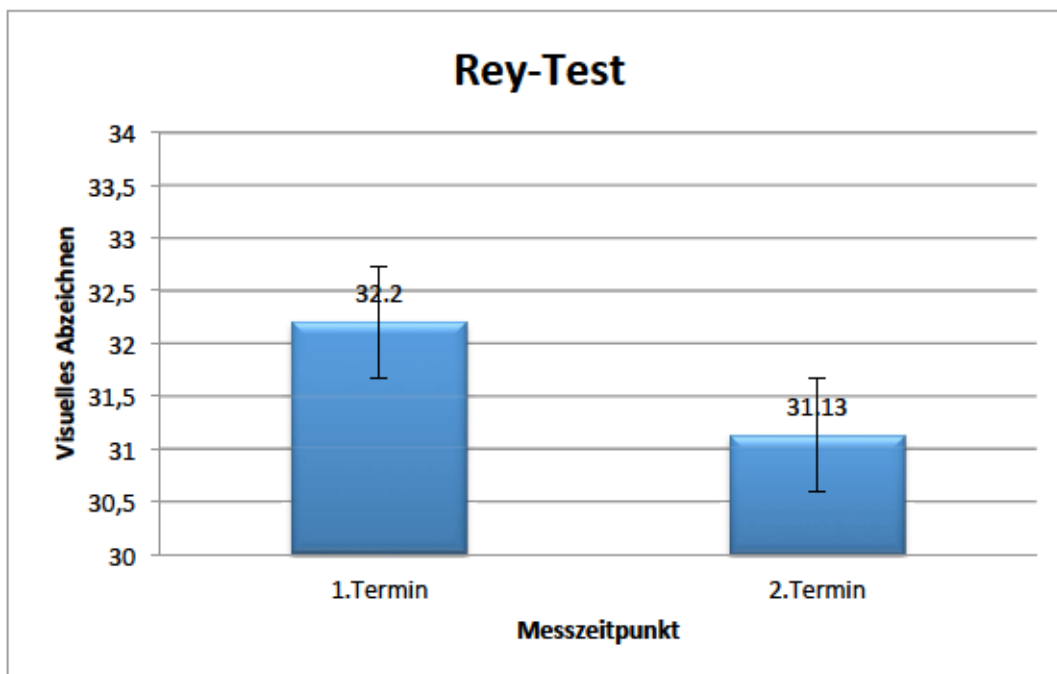


Abb. 6: Rey-Test, Visuelles Abzeichnen 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
Rey Visuelles Abzeichnen 1.Termin	23	23	36	32.2	0.669	3.208
Rey Visuelles Abzeichnen 2.Termin	23	24	36	31.13	0.615	2.947

Rey Visuelles Abzeichnen	Z-Wert: - 1.61	p-Wert: 0.108 n.s.
---------------------------------	-----------------------	---------------------------

Abbildung 6 gibt die Unterschiede der Ergebnisse des Visuellen Abzeichnens des Rey-Tests wider. Hier mussten die Probandinnen eine Zeichnung so korrekt wie möglich abzeichnen. Zum zweiten Termin wurde eine andere Referenzzeichnung abgebildet, welche vom Schwierigkeitsgrad dieselbe Aussagekraft besaß. Im Anschluss wurde die komplette Zeichnung nach gewissen Punktekriterien ausgewertet und vergessene Striche wurden vom Punktesystem abgezogen.

Ein Vergleich der Werte des Visuellen Abzeichnens des Rey-Tests zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte keinen signifikanten Unterschied ($z = -1.61$; $p = 0.108$) mit einem Durchschnittswert zum ersten Termin von 32 gegenüber 31 zum zweiten Termin.

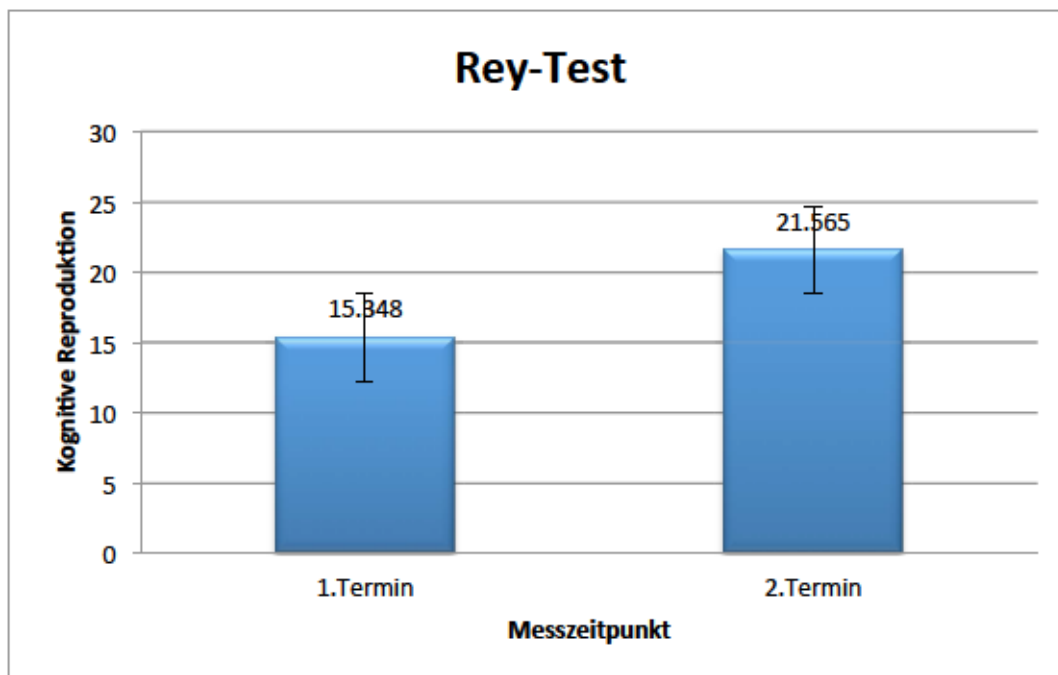


Abb. 7: Rey-Test, Kognitive Reproduktion 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
Rey Kognitive Reproduktion 1.Termin	23	5.5	28	15.348	1.277	6.126
Rey Kognitive Reproduktion 2.Termin	23	7.5	34	21.565	1.179	5.655

Rey Kognitive Reproduktion	Z-Wert: - 4.199	p-Wert: < 0.001 **
-----------------------------------	------------------------	------------------------------

Die kognitive Reproduktion war der zweite Teil des Rey-Tests und wurde nach Beendigung aller übrigen psychometrischen Testverfahren durchgeführt. Hier wurden die Probandinnen aufgefordert, die zu Beginn abgezeichnete Figur aus dem Gedächtnis so exakt wie möglich wiederzugeben. Somit erfolgte diese Testung mit einer Latenz von ca. 30 bis 45 Minuten gegenüber der ersten Abzeichnung.

Ein Vergleich der Werte der kognitiven Reproduktion des Rey-Tests zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, wie in Abbildung 7 dargestellt, lieferte einen signifikanten Unterschied ($z = -4.199$; $p < 0.001$). Hier erreichten die Probandinnen in Euthyreose mit durchschnittlich 22 deutlich mehr Punkte und damit eine bessere Übereinstimmung mit der Originalfigur im Vergleich zum ersten Termin, wo nur 15 Punkte im Schnitt erzielt

wurden. Der Standardfehler und die Standardabweichung betragen zu beiden Zeitpunkten ähnlich, 1.3 und 6.1 in Hypothyreose gegenüber 1.2 und 5.7 in Euthyreose.

Die zwei Abschnitte des Rey-Figur-Tests beurteilen, wie bereits erwähnt, die exekutiven Funktionen. Die Probandin muss zum einen die komplexe Figur realitätsgetreu wiedergeben können und dabei die einzelnen Linien abstandsgerecht zu den übrigen Formen nachzeichnen. Zur Beurteilung des Ergebnisses wird die Figur in 18 Bereiche unterteilt, wobei pro Bereich 0.5 bis 2 Punkte erzielt werden können, je nachdem wie exakt gearbeitet wurde (Taylor, 1959). Hierfür sind die visuelle Wahrnehmung, die Planungsfähigkeit und das Arbeitsgedächtnis nötig (Osterrieth, 1944; Rey, 1949).

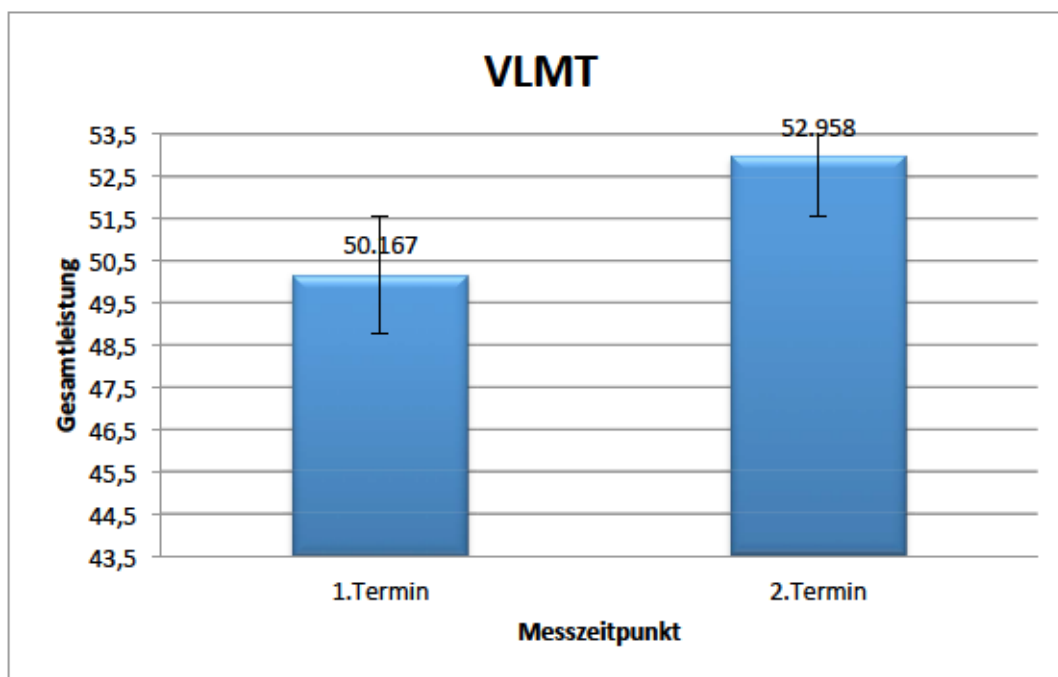


Abb. 8: VLMT-Test als Gesamtleistung 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
VLMT Gesamt 1.Termin	24	29	70	50.167	2.119	10.383
VLMT Gesamt 2.Termin	24	41	72	52.958	1.481	7.256

VLMT Gesamt	Z-Wert: - 2.21	p-Wert: 0.027*
--------------------	-----------------------	-----------------------

Es wurde die Gesamtleistung des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests bewertet. Den Probandinnen wurde eine Liste mit 15 Wörtern vorgetragen und sie mussten im Anschluss die Wörter nennen, an die sie sich noch erinnern konnten. Insgesamt gab es fünf Durchläufe. Anschließend wurde eine andere Liste mit 15 neuen Wörtern vorgelesen, welche nun wiederholt werden musste. Die erfolgte nur ein Mal. Danach mussten die Probandinnen die Wörter der ersten Liste wiedergeben, ohne dass diese erneut vorgelesen wurde. Ungefähr 30 Minuten später wurde die erste Liste wiederholt abgefragt. Zuletzt wurden 50 Wörter vorgelesen, welche entweder in Liste A oder B vorkamen, oder semantisch und phonetisch den bekannten Wörtern ähnelten. Mit „Ja“ oder „Nein“ sollte beurteilt werden, ob die Wörter in einer der beiden Listen vorgekommen sind.

Ein Vergleich der Werte der Gesamtleistung des VLMT, wie in Abbildung 8 dargestellt, zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, lieferte einen signifikanten Unterschied ($z = -2.21$; $p = 0.027$). Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt wurden im Durchschnitt knapp 3 Punkte mehr erzielt bei einer Standardabweichung von 7 gegenüber 10 zum ersten Termin.

Schaut man sich die Minimalleistung an, so zeichnet sich hier ab, dass diese zum zweiten Zeitpunkt mit 12 Punkten mehr deutlich angestiegen ist. Die Höchstleistung liegt dabei zu beiden Terminen ähnlich.

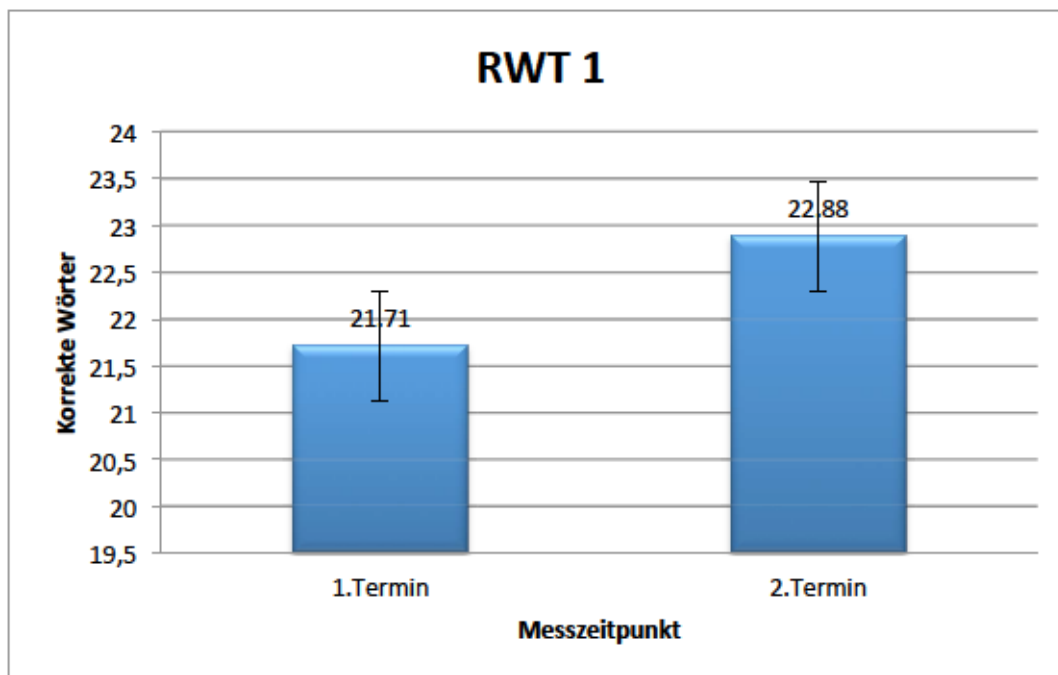


Abb. 9: RWT 1-Test 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
RWT 1 1.Termin	24	9	36	21.71	1.48	7.25
RWT 1 2.Termin	24	5	40	22.88	1.54	7.53

RWT 1	Z-Wert: 1.08	p-Wert: 0.282 n.s.
--------------	---------------------	---------------------------

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest ist in Test 1 und 2 eingeteilt worden. Im ersten Teil mussten die Probandinnen innerhalb von 2 Minuten so viele Wörter wie möglich zum Buchstaben „S“ aufsagen. Dabei durften Eigennamen nicht erwähnt werden. Im zweiten Teil wurden die Buchstaben „G“ und „R“ vorgegeben und es musste abwechselnd ein Wort mit dem Anfangsbuchstaben „G“ und „R“ gefunden werden. Auch hier war die Zeit auf zwei Minuten limitiert.

Die Auswertung von RWT 1, siehe Abbildung 9, zeigt ein minimal besseres Ergebnis zum zweiten Untersuchungszeitpunkt mit durchschnittlich 22.88 Punkten gegenüber 21.71 Punkten. Standardfehler und Abweichung liegen dabei ähnlich mit 1.48 gegenüber 1.54 und 7.25 gegenüber 7.53.

Ein Vergleich der Werte der korrekten Wörter bei dem RWT 1 zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte keinen signifikanten Unterschied ($z= 1.08$; $p= 0.282$).

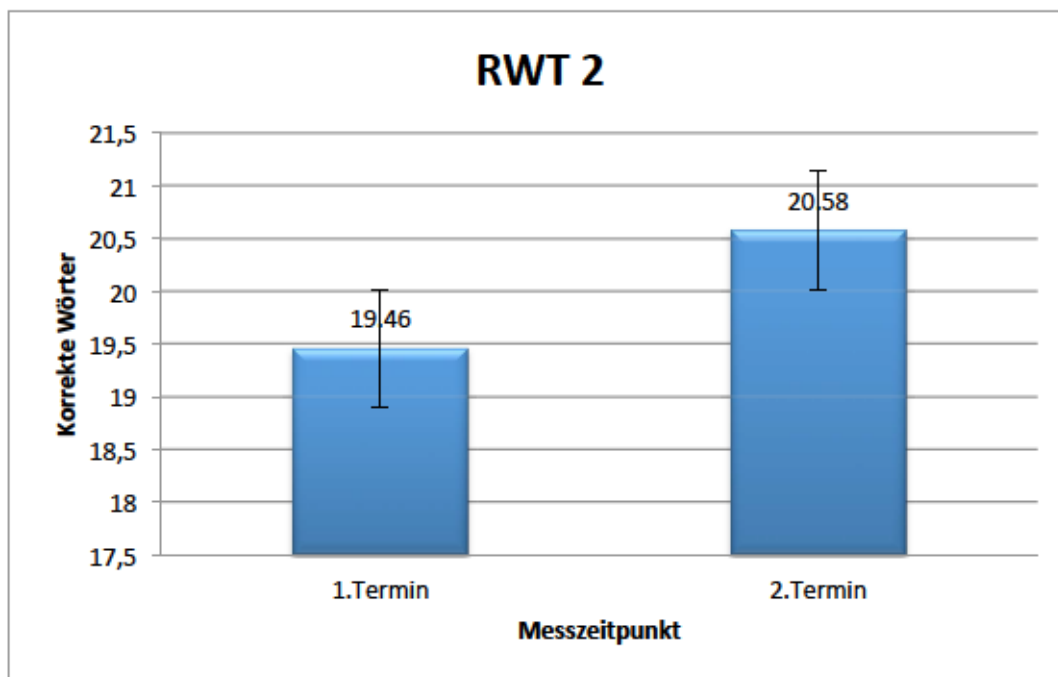


Abb. 10: RWT 2-Test 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
RWT 2 1.Termin	24	8	34	19.46	1.33	6.52
RWT 2 2.Termin	24	12	30	20.58	0.95	4.63

RWT 2	Z-Wert: - 1.173	p-Wert: 0.241 n.s.
--------------	------------------------	---------------------------

Die Auswertung von RWT 2 in Abbildung 10, zeigt eine ähnliche Tendenz wie RWT 1 mit einer minimalen Punktedifferenz von 1.12 zu beiden Terminen. Schaut man sich die minimalen und maximalen Punktzahlen an, so wurden in Hypothyreose nur 8 gegenüber 12 Punkten minimal erreicht.

Standardfehler und Standardabweichung liegen zum ersten Termin in Hypothyreose mit 1.33 und 6.52 etwas höher als zum zweiten Termin mit 0.95 und 4.63.

Ein Vergleich der Werte der korrekten Wörter bei dem RWT 2 zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte keinen signifikanten Unterschied ($z = -1.173$; $p = 0.241$).

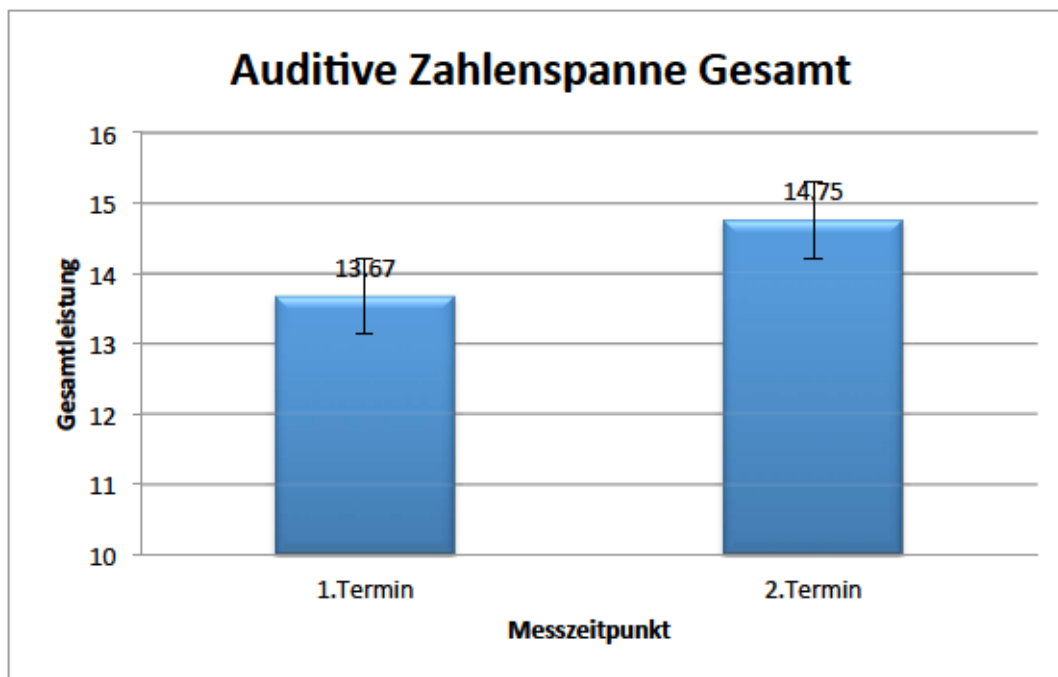


Abb. 11: Auditive Zahlenspanne Gesamt 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
Auditive Zahlenspanne gesamt 1.Termin	24	7	21	13.67	0.76	3.71
Auditive Zahlenspanne gesamt 2.Termin	24	9	23	14.33	0.92	4.52

Auditive Zahlenspanne	Z-Wert: - 1.595	p-Wert: 0.111 n.s.
------------------------------	------------------------	---------------------------

Dieser Test beschreibt einen Untertest des Wechsler Memory Scale Revised Tests, welcher mit einer auditiven Zahlenspanne arbeitet. Im ersten Abschnitt werden Zahlenkombinationen vorgelesen, welche genauso nachgesprochen werden müssen. Insgesamt gibt es 6 Schwierigkeitsgrade, pro Schwierigkeitsgrad zwei verschiedene Durchgänge. Man beginnt mit einer Zahlenkombination aus drei Ziffern, zuletzt werden Zahlenkombinationen aus 8 Ziffern vorgelesen. Im zweiten Abschnitt werden auch 6 Schwierigkeitsgrade angegeben, man beginnt allerdings bereits mit 2 Ziffern, welche auf maximal 5 Ziffern gesteigert werden. Hier besteht die zusätzliche Schwierigkeit, dass die Zahlenkombinationen rückwärts nachgesprochen werden müssen. In der oberen Graphik ist die Gesamtleistung in der Auditiven Zahlenspanne angegeben. Es konnten die Ergebnisse von 24 Probandinnen ausgewertet werden. Ein Vergleich der Werte der Gesamtleistung der Auditiven-Zahlenspanne zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte keinen signifikanten Unterschied ($z = -1.595$; $p = 0.111$). Die Probandinnen erzielten zum ersten Termin in Hypothyreose durchschnittlich 14 Punkte gegenüber 15 Punkten zum zweiten Termin in Euthyreose. Der Standardfehler zu Termin 1 betrug 0.76 gegenüber 0.92 zum zweiten Termin mit einer Standardabweichung von 3.71 gegenüber 4.52.

Die maximal erreichbare Punktezahl war 24, wovon 12 Punkte für das Vorwärts-Nachsprechen, 12 Punkte für das Rückwärts Nachsprechen gezählt wurden. Das beste Einzelergebnis mit 23 Punkten wurde zum zweiten Termin in Euthyreose erzielt (21 in Hypothyreose zum ersten Termin). Und auch bei der niedrigsten Punktzahl wurde beim zweiten Termin mit 9 Punkten gegenüber 7 Punkten beim ersten Termin ein höheres Ergebnis erzielt. Die volle Punktezahl pro Zahlenkombination wurde nur bei korrektem Nachsprechen gegeben. Durch einen Zahlendreher oder eine fehlende Zahl in einer Kombination gab es 0 Punkte. Insgesamt zeigen die Auswertungen, dass die Ergebnisse, sowohl in der Gesamtbetrachtung (Abbildung 11), wie auch in den einzelnen Abschnitten, keine starke Differenz aufweisen mit einem Mittelwert von 14 (1.Termin) und 15 (2.Termin).

Im Folgenden sind die beiden Subtests einzeln graphisch dargestellt.

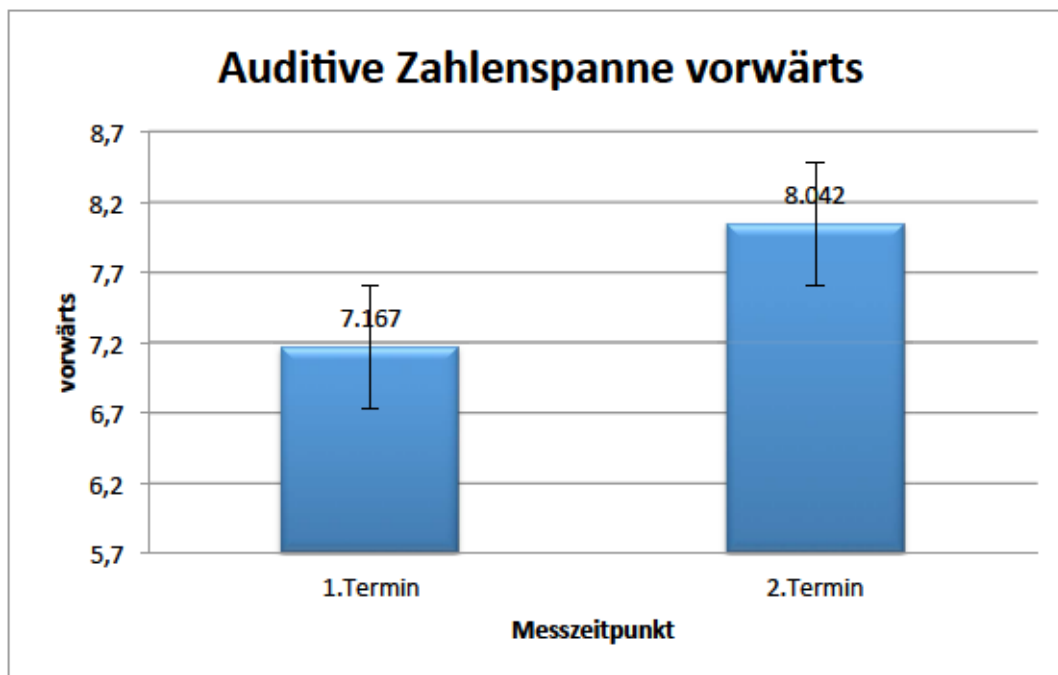


Abb. 12: Auditive Zahlenspanne vorwärts 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
Auditive Zahlensp. vorw. 1.Termin	24	4	11	7.17	0.39	1.90
Auditive Zahlensp. vorw. 2.Termin	24	5	12	8.04	0.37	1.83

AZ vorwärts	Z-Wert: - 2.37	p-Wert: 0.018*
-------------	----------------	----------------

Die Auditive Zahlenspanne vorwärts, Abbildung 12, wurde zuerst durchgeführt. Die vorgegebenen Zahlenkombinationen wurden nur einmal vorgelesen und die Probandinnen mussten aus ihrer Erinnerung die richtige Zahlenkombination nachsagen. Die Ergebnisse fallen sehr ähnlich aus mit einer mittleren Differenz von einem Punkt mehr in Euthyreose. Der Standardfehler beträgt 0,39 zum ersten Termin gegenüber 0,37 zum zweiten Termin mit einer Standardabweichung von 1,9 gegenüber 1,83. Auch das individuell minimal und maximal erreichte Ergebnis zeigt eine Differenz von einem Punkt zugunsten des euthyreoten Termins.

Ein Vergleich der Werte der auditiven Zahlenspanne vorwärts zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte einen signifikanten Unterschied mit einem $z = -2.37$ und einem $p = 0.018$.

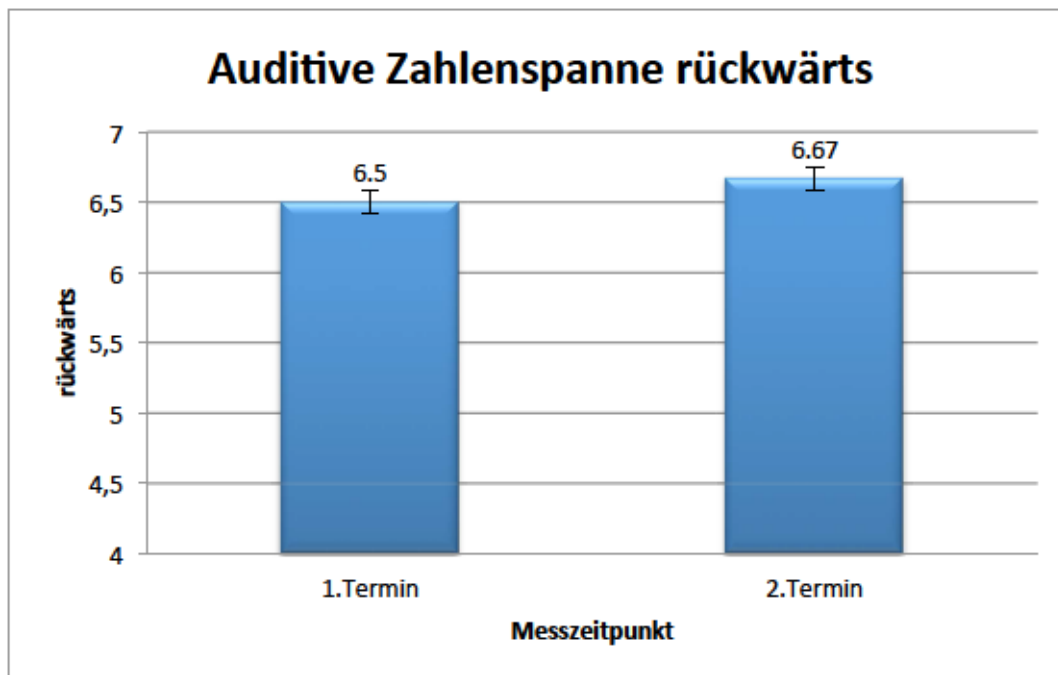


Abb. 13: Auditive Zahlenspanne rückwärts 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
Auditive Zahlensp. rückw. 1.Termin	24	3	11	6.5	0.43	2.11
Auditive Zahlensp. rückw. 2.Termin	24	4	12	6.67	0.46	2.27

AZ rückwärts	Z-Wert: - 0.551	p-Wert: 0.581 n.s.
--------------	-----------------	--------------------

Nach dem Vorwärts-Nachsprechen erfolgte der zweite Testabschnitt mit dem Rückwärts-Nachsprechen, Abbildung 13. Auch hier wurden vorgegebene Zahlenkombinationen einmalig vorgetragen und die Probandin musste sich die Kombination merken und dann allerdings rückwärts in richtiger Zahlenfolge aufsagen. Durch die erhöhte Schwierigkeit wurde bereits

mit einer 2er Zahlenkombination (gegenüber 3 Zahlen im Vorwärts- Nachsprechen) begonnen. Anhand der Ergebnisse zeigt sich eine ähnliche Auswertung wie bei dem ersten Testabschnitt mit einem erreichten Durchschnittswert in Hypothyreose von 6.5 gegenüber 6.7 in Euthyreose. Das individuell mindeste wie auch höchste Ergebnis liegt zu beiden Terminen ähnlich mit einem Punkunterschied zugunsten des zweiten Termins in Euthyreose. Der Standardfehler beträgt 0.43 zu Termin 1 gegenüber 0.46 zu Termin 2 mit einer Standardabweichung von 2.11 gegenüber 2.27.

Ein Vergleich der Werte der Auditiven Zahlenspanne rückwärts zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte keinen signifikanten Unterschied ($z = -0.551$; $p = 0.581$).

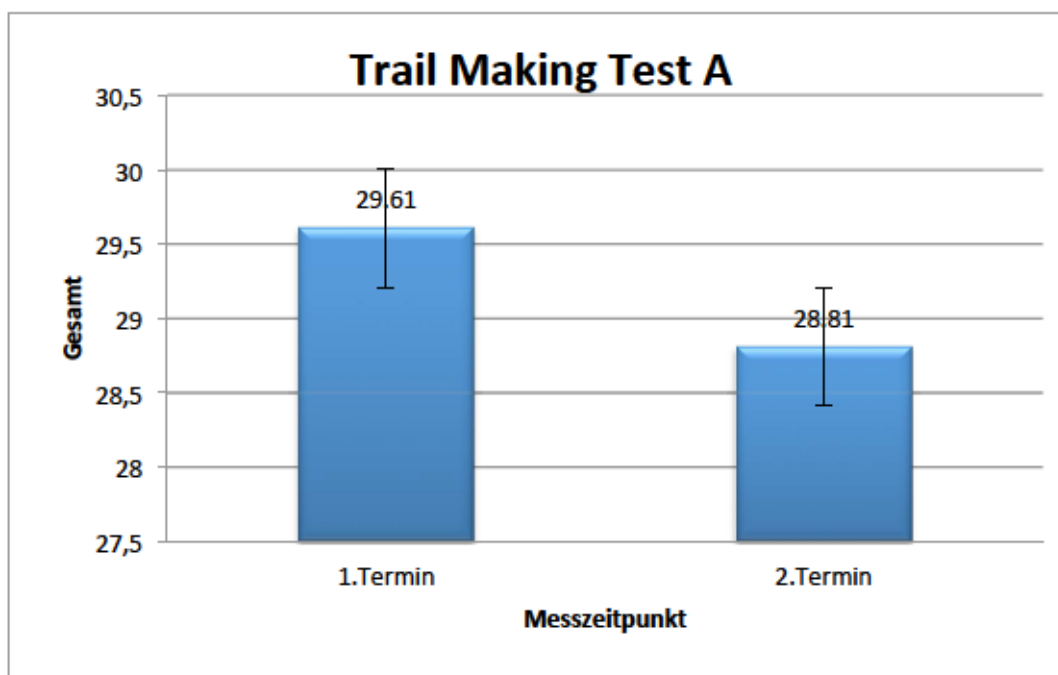


Abb. 14: TMT A-Test 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
TMT A 1.Termin	23	12.55	63.95	29.61	2.399	11.51
TMT A 2.Termin	23	9.93	73.67	28.81	3.13	15.01

TMT A	Z-Wert: 1.004	p-Wert: 0.316 n.s.
--------------	----------------------	---------------------------

Der Trail Making Test besteht aus zwei Teilen. Test A beinhaltet ein Blatt mit eingekreisten Zahlen von 1 bis 25, welche so schnell wie möglich in der richtigen Reihenfolge verbunden werden müssen. Gestoppt wird die Zeit in Sekunden. Test B stellt neben Zahlen von 1 bis 13 auch noch Buchstaben von A bis L dar. Hier wird, beginnend mit der Zahl 1, abwechselnd ein Buchstabe, dann erneut die folgende Zahl, etc. verbunden. Auch hier soll die Aufgabe so schnell wie möglich durchgeführt werden und die Zeit wird gestoppt.

Die Mittelwerte in der Graphik zum TMT A in Abbildung 14 stellen die Sekunden dar. Hier zeigt sich eine gering längere Dauer der Testdurchführung zum ersten Termin mit durchschnittlich 29.61 Sekunden gegenüber 28.81 Sekunden zum zweiten Termin. Das schnellste Ergebnis wurde zum 2. Termin mit knapp 10 Sekunden gegenüber 12.55 Sekunden in Hypothyreose erhalten. Allerdings zeigt sich auch das langsamste und somit schlechteste Ergebnis zum zweiten Termin mit 73.67 Sekunden gegenüber 63.95 Sekunden und damit 9 Sekunden Unterschied.

Ein Vergleich der Werte der Gesamtleistung des Trail Making Tests A zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte keinen signifikanten Unterschied ($z=1.004$; $p=0.316$).

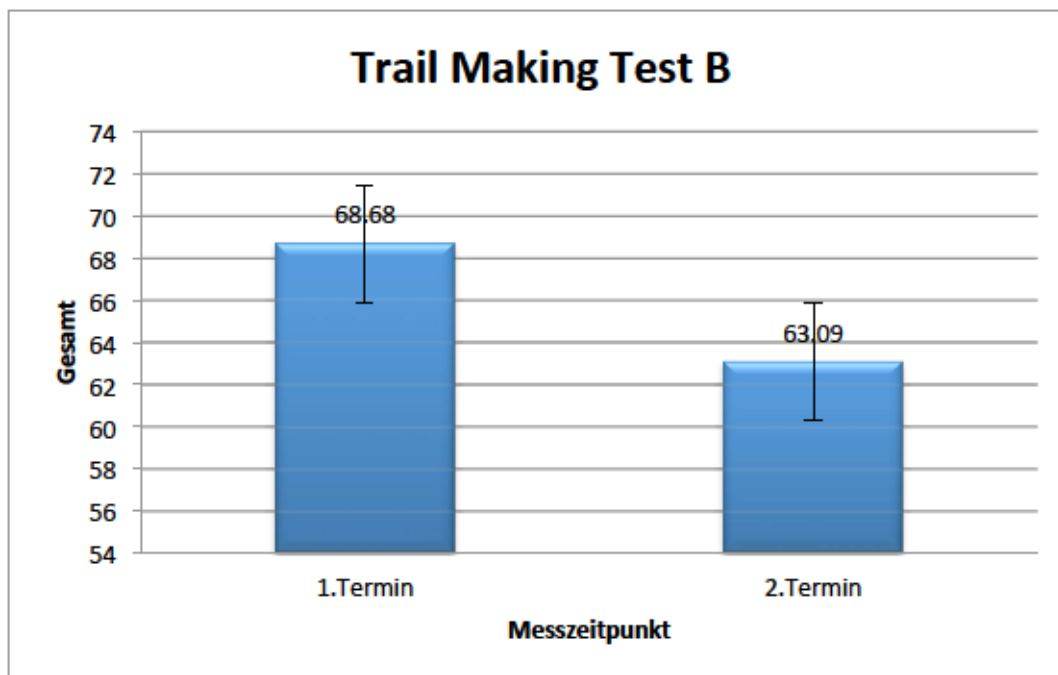


Abb. 15: TMT B-Test 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
TMT B 1.Termin	23	28.82	165.39	68.68	6.43	30.85
TMT B 2.Termin	23	20.9	183.62	63.09	6.69	32.08

TMT B	Z-Wert: 1.521	p-Wert: 0.128 n.s.
--------------	----------------------	---------------------------

Wie bereits bei der Auditiven Zahlenspanne ist auch hier der zweite Testabschnitt schwieriger einzustufen als Testabschnitt 1 und geht mit höheren Zeitintervallen einher. Es mussten abwechselnd Zahlen und Buchstaben in chronologischer Reihenfolge gefunden und verbunden werden. Wie in Abbildung 15 dargestellt, zeigt sich insgesamt auch ein besseres, schnelleres Ergebnis zum 2. Termin mit 63 gegenüber 69 Sekunden und damit eine Differenz von 6 Sekunden gegenüber dem Ergebnis beim ersten Testabschnitt mit einem durchschnittlichen Zeitunterschied zu beiden Terminen von nur einer Sekunde. Auch das schnellste individuelle Ergebnis wurde mit 21 Sekunden in Euthyreose gegenüber 29 Sekunden in Hypothyreose

erhalten. Aber auch hier fällt auf, dass zum 2. Termin eine individuelle Maximaldauer von 184 Sekunden gegenüber 165 Sekunden vorgekommen ist. Der Standardfehler und die Standardabweichung stellen sich zu beiden Terminen ähnlich dar mit 6.43 und 30.85 in Hypothyreose gegenüber 6.69 und 32.08 in Euthyreose.

Ein Vergleich der Werte der Gesamtleistung des Trail Making Tests B zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte keinen signifikanten Unterschied ($z=1.521$; $p=0.128$).

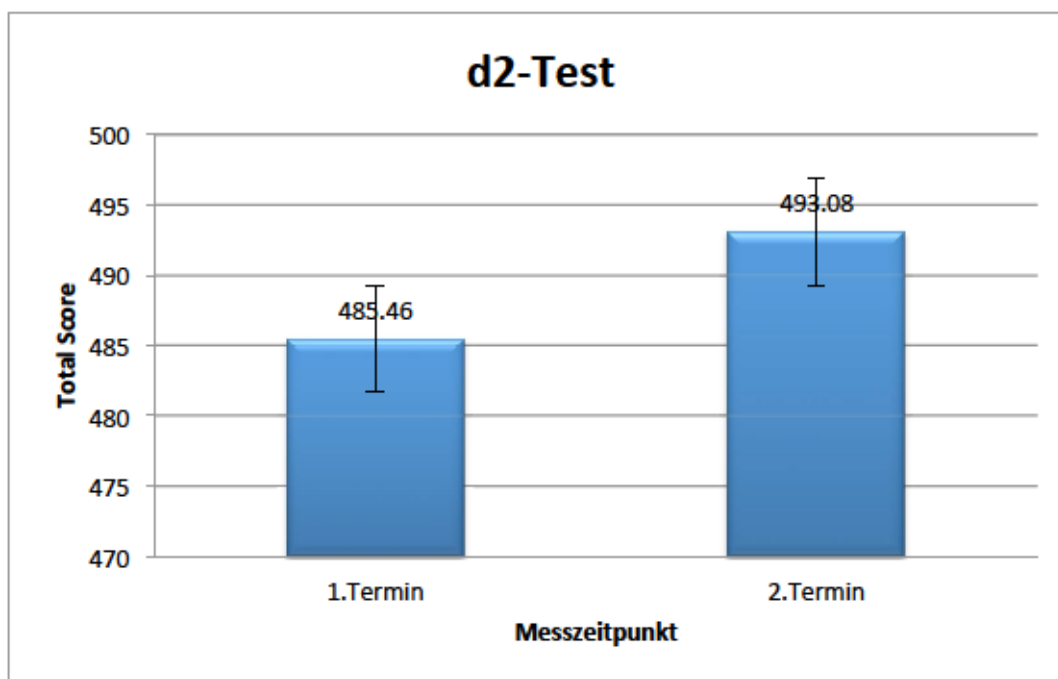


Abb. 16: d2-Test 1. und 2. Termin (Mittelwert ± SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
D2-Test total score 1.Termin	24	276	653	485.46	21.37	104.69
D2-Test total score 2.Termin	24	315	653	493.08	20.27	99.3

D2-Test total	Z-Wert: 1.05	p-Wert: 0.294 n.s.
----------------------	---------------------	---------------------------

Ein Vergleich der Werte des Total Scores des d2-Tests zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Abbildung 16) lieferte keinen signifikanten Unterschied ($z=1.05$; $p=0.294$). Auch hier zeigt sich eine Tendenz zum besseren Ergebnis zum zweiten Termin mit 493 zu 485 Punkten. Der d2-Test, oder auch Aufmerksamkeits-Belastungstest genannt, wird unter Zeitdruck durchgeführt. Vor der Testung wird der Test ausreichend erklärt und ein Probendurchlauf erfolgt, so dass die Aufgabenstellung exakt verstanden wird. Insgesamt werden 14 Zeilen mit einem Zeitfenster von 20 Sekunden pro Zeile bearbeitet. Die kleinen Buchstaben „p“ und „d“ werden dabei mit maximal 4 Strichen, entweder oben oder/und unten, maximal zwei oben und unten, versehen. Pro Zeile findet man 47 Zeichen, wobei die Quote von 1:1.2 zwischen den durchzustreichenden Buchstaben und den nicht-durchzustreichenden Buchstaben beträgt. Maximal können 22 Zeichen pro Zeile korrekt durchgestrichen werden. Die Probandin muss alle „d“s mit insgesamt zwei Strichen finden und durchstreichen. Ausgewertet wird die bearbeitete Anzahl der Buchstaben pro Zeile und die Fehler 1. und 2. Art. Der häufiger vorkommende Fehler 1. Art zeigt die Auslassungen an, der seltener nachgewiesene Fehler 2. Art beurteilt die falsch durchgestrichenen Buchstaben (Verwechslungsfehler).

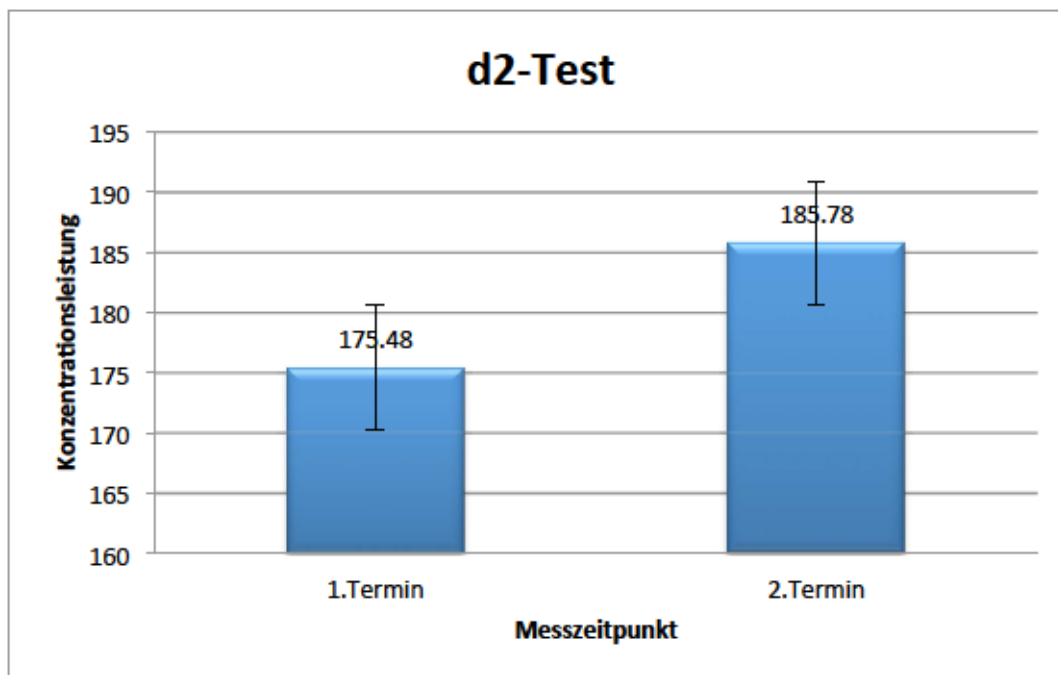


Abb. 17: d2-Test Konzentrationsleistung 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
D2-Test Konz.leistung 1.Termin	23	111	298	175.48	10.78	51.68
D2-Test Konz.leistung 2.Termin	23	115	299	185.78	10.44	50.08

D2-Test Konz.	Z-Wert: - 2.56	p-Wert: 0.011*
----------------------	-----------------------	-----------------------

Ein Vergleich der Werte der Konzentrationsleistung des d2-Tests zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte einen signifikanten Unterschied ($z = -2.56$; $p = 0.011$), mit Nachweis einer Tendenz zur besseren Konzentrationsleistung zum 2. Termin (Abbildung 17).

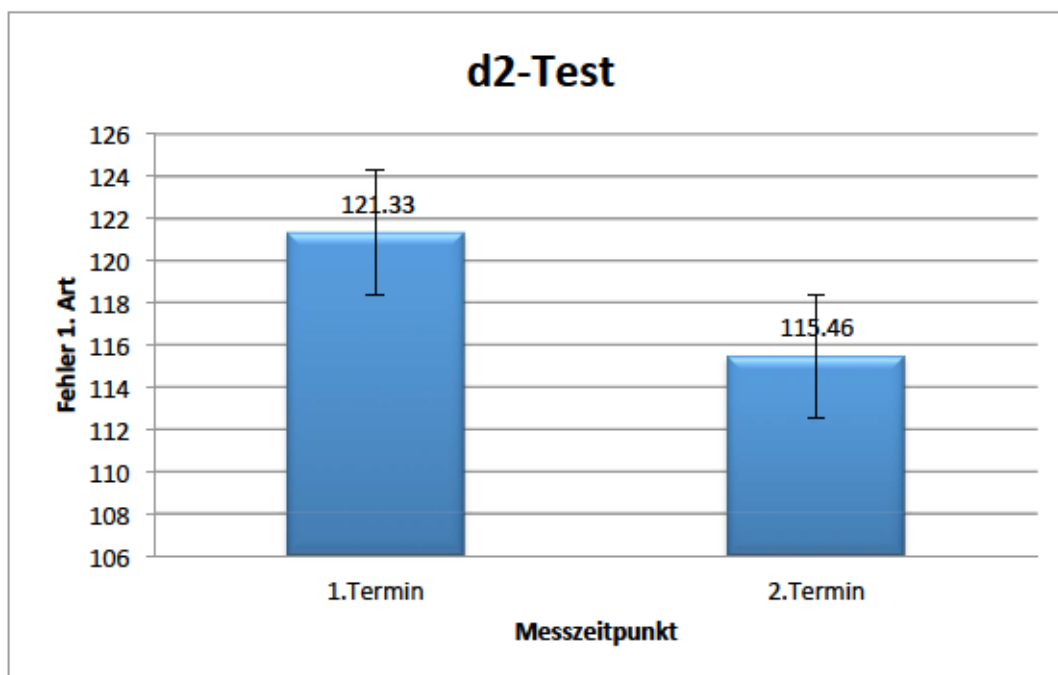


Abb. 18: d2-Test Fehler 1. Art 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
D2-Test Fehler 1.Art 1.Termin	24	1	188	121.33	11.52	56.443
D2-Test Fehler 1. Art 2.Termin	24	0	184	115.46	10.25	50.196

D2-Test F1.Art	Z-Wert: - 2.001	p-Wert: 0.045*
-----------------------	------------------------	-----------------------

Die Fehler 1. Art beschreiben, wie bereits oben erwähnt, die Auslassungen, d.h. die übersehenen korrekten Zeichen an. Diese Fehler zeigen sich häufig. Pro Zeile konnten insgesamt 22 korrekte Zeichen angekreuzt werden. Das Ergebnis beschreibt die durchschnittliche Summe der ausgelassenen korrekten Zeichen. Vergleicht man das Ergebnis, so wurden zum zweiten Untersuchungstermin in Euthyreose durchschnittlich 6 Zeichen mehr erkannt als in Hypothyreose (Abbildung 18). Ein Vergleich der Werte der Fehler 1. Art des d2-Tests zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte einen signifikanten Unterschied ($z = -2.001$; $p = 0.045$) mit reduzierter Fehlerzahl in Euthyreose.

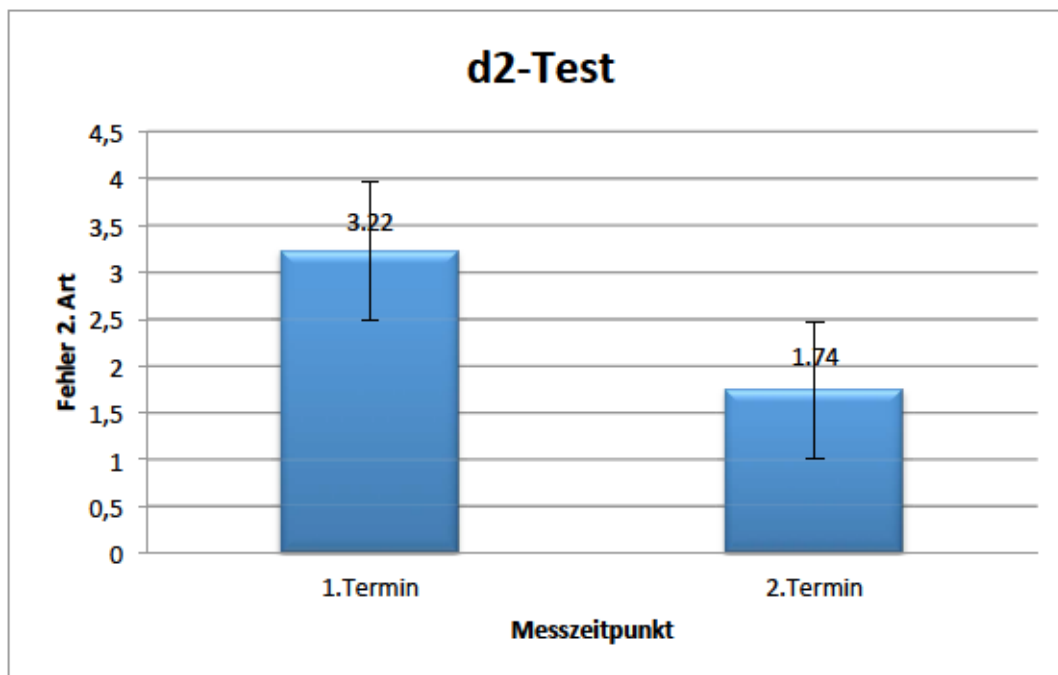


Abb. 19: d2-Test Fehler 2. Art 1. und 2. Termin (Mittelwert \pm SD)

	N	Min	Max	Mean	SEM	SD
D2-Test Fehler 2. Art 1. Termin	23	0	36	3.22	1.57	7.51
D2-Test Fehler 2. Art 2. Termin	23	0	26	1.74	1.12	5.36

D2-Test F2. Art	Z-Wert: - 1.81	p-Wert: 0.071 n.s.
-----------------	----------------	--------------------

Die Fehler 2. Art kommen seltener als die Fehler 1. Art vor. Diese beschreiben die falsch durchgestrichenen Zeichen, sei es entweder durch den falschen Buchstaben oder die falsche Anzahl der Striche. Ein Vergleich der Werte der Fehler 2. Art bei dem d2-Test zu den beiden Terminen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test in oben dargestellter Abbildung 19, lieferte keinen signifikanten Unterschied ($z = -1.81$; $p = 0.071$). Durchschnittlich erzielten die Probandinnen zum ersten Untersuchungstermin in Hypothyreose 1,5 Fehler mehr als zum zweiten Termin.

Tabelle 8: Übersicht von allen Z- und p-Werten der einzelnen Testverfahren

Variable	Z-Wert	p-Wert
Cortisol (AUC)	-3.003	.003 **
BDI	-3.555	<.001 **
Rey Test 1	-1.607	.108 n.s.
Rey Test 2	-4.199	<.001 **
RWT 1	1.076	.282 n.s.
RWT 2	-1.173	.241 n.s.
VLMT	-2.207	.027 *
Aud. Zahlenspanne Gesamt	-1.595	.111 n.s.
AZ vorwärts	-2.37	.018 *
AZ rückwärts	-0.551	.581 n.s.
TMT A	1.004	.316 n.s.
TMT B	1.521	.128 n.s.
D2 Test total	1.050	.294 n.s.
D2 Test Konz.	-2.56	.011 *
D2 Test F 1. Art	-2.001	.045 *
D2 Test F 2.Art	1.81	.071 n.s.

Anhand oben genannter Tabelle 8 zeigen sich signifikante p-Werte für den BDI-Test sowie Rey-2, d.h. den zweiten Abschnitt des Rey-Tests: die Reproduktion des gezeigten Bildes. Als nächstniedrigster und signifikanter p-Wert stellt sich die Area under Curve des Cortisoltageprofiles dar.

Einen p-Wert < 0.05 erreichten vier weitere Testungen: Die D2-Konzentrationsleistung, die Auditive Zahlenspanne vorwärts, die VLMT-Gesamtleistung sowie die D2-Fehler 1. Art. Allen war gemein, dass die Ergebnisse in Euthyrose nachweislich verbessert waren und die Fehlerquote reduziert.

Die Korrelationsberechnung, welche in den folgenden Tabellen 9 und 10 abgebildet ist, erfolgte mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten, deren p-Wert und die Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Fälle. Die Koeffizienten können hier Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Signifikante Koeffizienten sind durch Sternchen gekennzeichnet, welche allerdings nach Alphaadjustierung keine Signifikanzen ergaben und somit nur als Tendenz gedeutet werden können.

Tabelle 9: Korrelationen bei der 1. Untersuchung

Korrelationen	Alter	TSH_pra	Area Under (Range 1.-7.)	Beck depress	Rey-Test Visi	Rey-Test kog	RWT1 korrek	RWT2 korrek	VLMT Gesam	auditive Zahl	Trail Making	Trail Making	d2-Test total	d2-Test Fehl	d2-Test fehl	Konzentratio
Spearman-Rho	1,000	-.487**	-.125	-.180	-.369*	-.366*	-.245	-.395*	-.414*	-.324	-.709**	-.628**	-.257	-.537**	-.184	-.608**
Sig. (2-seitig).	.006	.583	.26	.27	.398	.045	.192	.031	.023	.081	.000	.000	.179	.003	.340	.000
N	30	30	26	27	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29
TSH_pra		1,000	-.097	-.149	-.114	-.195	-.119	-.093	-.182	-.372*	-.238	-.317	-.215	-.084	-.051	-.186
Korrelationsl.			.636	.468	.338	.532	.624	.336	.556	.043	.204	.094	.262	.664	.794	.335
Sig. (2-seitig).006			.26	.26	.27	.30	.30	.30	.30	.30	.29	.29	.29	.29	.29	.29
N			30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Area Under (Korrelationsl.-125			1,000	.898**	.446*	.291	.118	-.066	-.125	.277	.080	-.248	.282	-.251	.023	.181
Sig. (2-seitig).543				.002	.402	.149	.956	.565	.748	.544	.171	.704	.231	.163	.217	.910
N			26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Range 1.-7. h Korrelationsl.-113			1,000	.471*	-.170	.330	.049	-.038	-.185	.044	.364	.011	-.388	.214	-.272	-.031
Sig. (2-seitig).583				.015	.407	.100	.812	.854	.366	.830	.068	.959	.055	.295	.178	.882
N			26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Differenz 1. i Korrelationsl.020			1,000	.446*	-.137	.013	.124	.504**	.067	.334	.507**	.022	-.130	.148	-.182	-.241
Sig. (2-seitig).919				.022	.497	.007	.739	.007	.089	.007	.914	.528	.462	.364	.226	.497
N			27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Beck depress Korrelationsl.-160			1,000	.268	.291	-.176	-.106	-.141	-.068	-.291	-.115	-.057	-.058	.048	.078	.078
Sig. (2-seitig).398				.407	.497	.119	.353	.577	.456	.721	.126	.552	.769	.765	.803	.689
N			30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29
Rey-Test Visi Korrelationsl.-369*			1,000	.522**	.109	.015	.234	.199	-.457*	-.432*	-.050	-.254	-.261	.235	.235	.235
Sig. (2-seitig).045				.003	.565	.938	.213	.292	.013	.019	.798	.183	.171	.219	.219	.219
N			30	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29	29
Rey-Test kog Korrelationsl.-366*			1,000	.522**	.106	.600**	.106	.434*	.221	-.469*	-.395*	.116	-.382*	-.413*	-.404*	-.404*
Sig. (2-seitig).047				.003	.579	.000	.060	.066	.003	.197	.010	.044	.550	.041	.026	.030
N			30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29
RWT1 korrek Korrelationsl.-245			1,000	.600**	.109	.018	.397*	.465**	.465**	-.099	-.258	.277	-.389*	-.217	.399*	-.399*
Sig. (2-seitig).192				.000	.923	.000	.030	.030	.010	.608	.177	.145	.037	.257	.032	.032
N			30	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29	29
RWT2 korrek Korrelationsl.-395*			1,000	.600**	.106	.600**	.106	.434*	.340	-.313	-.356	.519**	-.449*	.007	.521**	-.449*
Sig. (2-seitig).031				.000	.579	.000	.060	.066	.003	.098	.058	.004	.014	.572	.004	.004
N			30	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29	29
VLMT Gesam Korrelationsl.-414*			1,000	.527**	.347	.397*	.347	.397*	.347	-.370*	-.591**	-.036	-.339	-.421*	.365	.365
Sig. (2-seitig).023				.000	.060	.017	.030	.060	.003	.048	.001	.854	.072	.023	.051	.051
N			30	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29	29
auditive Zahl Korrelationsl.-324			1,000	.527**	.340	.465**	.340	.465**	.340	-.370*	-.591**	-.036	-.339	-.421*	.365	.365
Sig. (2-seitig).081				.000	.100	.066	.066	.066	.003	.197	.013	.280	.002	.013	.004	.004
N			30	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29	29
Trail Making Korrelationsl.709**			1,000	.683**	.247	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*
Sig. (2-seitig).000				.000	.010	.009	.008	.008	.008	.008	.008	.008	.008	.008	.008	.008
N			29	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28	28	28	28
Trail Making Korrelationsl.628**			1,000	.683**	.247	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*	-.469*
Sig. (2-seitig).000				.000	.010	.009	.008	.008	.008	.008	.008	.008	.008	.008	.008	.008
N			29	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28	28	28	28
d2-Test total Korrelationsl.-357			1,000	.667**	.241	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*
Sig. (2-seitig).179				.000	.217	.026	.257	.972	.023	.023	.023	.023	.023	.023	.023	.023
N			29	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28	28	28	28
d2-Test Fehl Korrelationsl.537**			1,000	.667**	.241	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*
Sig. (2-seitig).003				.000	.217	.026	.257	.972	.023	.023	.023	.023	.023	.023	.023	.023
N			29	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28	28	28	28
d2-Test Fehl Korrelationsl.184			1,000	.667**	.241	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*
Sig. (2-seitig).340				.000	.217	.026	.257	.972	.023	.023	.023	.023	.023	.023	.023	.023
N			29	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28	28	28	28
Konzentratio Korrelationsl.-608**			1,000	.667**	.241	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*	-.457*
Sig. (2-seitig).000				.000	.217	.026	.257	.972	.023	.023	.023	.023	.023	.023	.023	.023
N			29	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28	28	28	28

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).
* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 10: Korrelationen bei der 2. Untersuchung

Korrelationen	Alter	TSH_post	Area Under C-Ränge 1.-7.	Beck depress	Rey-Test Visu	Rey-Test Verbal	WMT Gesam	RWT1 korrek	RWT2 korrek	auditive Zahl	Trail Making	Trail Making	d2-Test total	d2-Test Fehle	Konzentration
Spearman-Rf Alter	1,000	-.209	-.232	-.114	-.143	-.252	-.516**	-.183	-.154	-.244	-.715**	-.791**	-.487*	-.699**	-.593**
Korrelationskoeffizient		-.351	-.435	-.596	-.178	-.246	-.010	-.473	-.391	-.300	-.000	-.021	-.002	-.105	-.003
Sig. (2-seitig)		30	22	24	24	23	23	24	24	34	30	24	24	24	23
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
TSH_post		1,000	-.234	-.403	-.746	-.039	-.087	-.201	-.080	-.115	-.400	-.358	-.256	-.101	-.143
Korrelationskoeffizient			-.351	-.435	-.596	-.178	-.246	-.010	-.473	-.391	-.300	-.000	-.021	-.105	-.003
Sig. (2-seitig)			22	22	22	21	22	22	22	22	22	22	22	22	21
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
Area Under C-Ränge 1.-7.			1,000	-.100	-.213	-.227	-.345	-.066	-.232	-.051	-.148	-.087	-.303	-.119	-.000
Korrelationskoeffizient				-.351	-.435	-.596	-.178	-.246	-.010	-.473	-.391	-.300	-.021	-.105	-.003
Sig. (2-seitig)				22	22	21	22	22	22	22	22	22	22	22	21
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
Beck depress				1,000	-.376	-.302	-.086	-.191	-.034	-.115	-.319	-.252	-.255	-.289	-.090
Korrelationskoeffizient					-.351	-.435	-.596	-.178	-.246	-.010	-.473	-.391	-.300	-.021	-.105
Sig. (2-seitig)					22	22	21	22	22	22	22	22	22	22	21
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
Rey-Test logi					1,000	-.352	-.031*	-.347	-.183	-.286	-.110	-.168	-.352	-.060	-.411
Korrelationskoeffizient						-.351	-.435	-.596	-.178	-.246	-.010	-.473	-.391	-.300	-.021
Sig. (2-seitig)						22	23	23	23	23	23	23	23	23	23
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
Rey-Test Verbal						1,000	-.431*	-.014	-.042	-.042	-.217	-.127	-.001	-.023	-.113
Korrelationskoeffizient							-.351	-.435	-.596	-.178	-.246	-.010	-.473	-.391	-.300
Sig. (2-seitig)							22	23	23	23	23	23	23	23	23
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
WMT Gesam								1,000	-.212	-.308	-.622**	-.608**	-.685*	-.641**	-.431*
Korrelationskoeffizient									-.351	-.435	-.596	-.178	-.246	-.010	-.473
Sig. (2-seitig)									22	23	23	23	23	23	23
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
RWT1 korrek									1,000	-.702**	-.409*	-.146	-.124	-.251	-.612**
Korrelationskoeffizient										-.351	-.435	-.596	-.178	-.246	-.010
Sig. (2-seitig)										22	23	23	23	23	23
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
RWT2 korrek										1,000	-.385	-.071	-.457*	-.488*	-.612**
Korrelationskoeffizient											-.351	-.435	-.596	-.178	-.246
Sig. (2-seitig)											22	23	23	23	23
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
auditive Zahl											1,000	-.457*	-.403	-.235	-.468**
Korrelationskoeffizient												-.351	-.435	-.596	-.178
Sig. (2-seitig)												22	23	23	23
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
Trail Making												1,000	-.863**	-.498*	-.612**
Korrelationskoeffizient													-.351	-.435	-.596
Sig. (2-seitig)													22	23	23
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
d2-Test total													1,000	-.709**	-.412
Korrelationskoeffizient														-.351	-.435
Sig. (2-seitig)														22	23
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
d2-Test Fehle														1,000	-.401
Korrelationskoeffizient															-.351
Sig. (2-seitig)															22
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
Konzentration															1,000
Korrelationskoeffizient															
Sig. (2-seitig)															22
N		1,000	264	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).
* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

In einer weiteren Korrelationsanalyse wurde der mögliche Zusammenhang zwischen Tumorstadium und BDI bzw. AUC des Speichelcortisols untersucht.

Diese Korrelationsauswertung erfolgte mittels ANOVA.

Als abhängige Variable wurden der BDI bzw. die AUC des Cortisols zu beiden Untersuchungszeitpunkten festgelegt. Da bei allen Probandinnen ein Zustand nach Tumorstadium 1 bis 3 vorkam, wurden diese Stadien als Faktor mit den Ergebnissen des BDI bzw. der Auswertung der AUC zu beiden Terminen miteinander verglichen und die Mittelwtergebnisse auf die drei Tumorstadien bezogen. Wie in der Tabelle 12 ersichtlich, bestand bei den insgesamt 22 ausgewerteten Probandinnen, welche sowohl den BDI-Test als auch das Cortisoltagprofil zu beiden Zeitpunkten durchgeführt haben, bei sieben ein Zustand nach differenziertem Karzinom im Tumorstadium 1, neun befanden sich im Zustand nach Tumorstadium 2 und sechs im Zustand nach Tumorstadium 3.

Tabelle 11: Innersubjektfaktoren

Faktor 1	Abhängige Variable
1	BDI 1. Termin
2	BDI 2. Termin

BDI: Beck depression inventory

Tabelle 12: Zwischensubjektfaktoren

		N
T	1	7
	2	9
	3	6
	Gesamt	22

T: Tumorstadium N: Probandinnenanzahl

Tabelle 13: Deskriptive Statistiken

		Mittelwert	Standardabweichung	N
T				
BDI 1. Termin	1	12.00	14.33	7
	2	8.556	7.876	9
	3	9.167	3.601	6
	Gesamt	9.818	9.369	22
T				
BDI 2. Termin	1	6.571	10.97	7
	2	4.111	2.804	9
	3	5.667	3.327	6
	Gesamt	5.318	6.417	22

T: Tumorstadium N: Probandinnenanzahl BDI: Beck depression inventory

Die Mittelwerte der BDI-Auswertung (Tabelle 13) zum ersten Untersuchungszeitpunkt, d.h. während der Hypothyreose, zeigen insgesamt höhere Werte als zum 2. Zeitpunkt in Euthyreose. Der höchste Durchschnittswert liegt zum ersten Termin bei 12 Punkten, zum 2. Termin bei 6.6 Punkten. Beide Ergebnisse stammen von Probandinnen mit Zustand nach Schilddrüsenkarzinom in Stadium 1. Den niedrigsten Wert erreichen Probandinnen mit Zustand nach Schilddrüsenkarzinom im Stadium 2 mit 9 Punkten zum ersten Termin und 5 Punkten zum zweiten. Probandinnen mit Zustand nach Schilddrüsenkarzinom in Tumorstadium 3 dagegen zeigen Mittelwerte, welche zwischen beiden Probandinnengruppen liegen mit 9 Punkten zum ersten Termin und durchschnittlich 6 zum zweiten Termin. Insgesamt sind alle Mittelwerte in Hypothyreose höher als in Euthyreose mit einem Mittelwert von 9.8 gegenüber 5.3 Punkten.

Tabelle 14: Multivariate Tests

Effekt	Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Sig.
Faktor 1 Pillai-Spur	.305	8.350	1.000	19.00	.009
Wilks-Lambda	.695	8.350	1.000	19.00	.009
Hotelling-Spur	.439	8.350	1.000	19.00	.009
Größte charak.	.439	8.350	1.000	19.00	.009
Wurzel n.Roy					
Faktor 1*T Pillai-Spur	.012	.118	2.000	19.00	.889
Wilks-Lambda	.988	.118	2.000	19.00	.889
Hotelling-Spur	.012	.118	2.000	19.00	.889
Größte charak.	.012	.118	2.000	19.00	.889
Wurzel n.Roy					

Die multivariate Testanalyse zwischen dem Tumorstadium T und dem Mittelwert des BDI (Tabelle 14) ergab keine statistisch signifikante Korrelation ($p=0.889$).

Die gleiche Auswertung erfolgte mit der AUC des Cortisolspiegels in Bezug auf die einzelnen Tumorstadien.

Tabelle 15: Innersubjektfaktoren

Faktor 1	Abhängige Variable
1	AUC 1. Termin
2	AUC 2. Termin

AUC: Area under Curve

Tabelle 16: Zwischensubjektfaktoren

		N
T	1	7
	2	9
	3	6
	Gesamt	22

T: Tumorstadium N: Probandinnenanzahl

Tabelle 17: Deskriptive Statistiken

		Mittelwert	Standardabweichung	N
T				
AUC 1.Termin	1	164.86	59.47	7
	2	122.56	38.06	9
	3	102.00	62.57	6
	Gesamt	130.41	56.10	22
T				
AUC 2. Termin	1	81.43	32.15	7
	2	74.78	21.82	9
	3	83.83	18.15	6
	Gesamt	79.36	23.90	22

T: Tumorstadium N: Probandinnenanzahl AUC: Area under Curve

In oben genannter Tabelle 17 ist die Verteilung der errechneten Mittelwerte der AUC auf die einzelnen Tumorstadien zu beiden Zeitpunkten dargestellt. Bei dem ersten Termin in Hypothyreose zeigen sich insgesamt höhere Werte der AUC des Cortisols als in Euthyreose zum zweiten Termin. Der höchste Mittelwert zum ersten Zeitpunkt ist mit 165 in der Probandinnengruppe mit einem Zustand nach Schilddrüsenkarzinom in Tumorstadium 1 erkennbar, der niedrigste Wert mit 102 bei Probandinnen mit einem Tumorstadium 3. Probandinnen mit Zustand nach Schilddrüsenkarzinom im Tumorstadium 2 zeigen mittlere Werte mit 123. Zum zweiten Termin zeigt sich knapp der höchste Mittelwert bei der Gruppe mit Tumorstadium 3 mit einem Ergebnis von 84, welche zum ersten Termin bei dieser intraindividuellen Studie den geringsten Mittelwert aufwiesen. Am niedrigsten stellt sich der Mittelwert der Probandinnen in Tumorstadium 2 mit 75 dar, gegenüber der Probandinnengruppe mit Tumorstadium 1, welche einen Mittelwert von 81 zeigt.

Tabelle 18: Multivariate Tests

Effekt	Wert	F	Hypothese df	Fehler Df	Sig.
Faktor 1 Pillai-Spur	.448	15.43	1.000	19.00	.001
Wilks-Lambda	.552	15.43	1.000	19.00	.001
Hotelling-Spur	.812	15.43	1.000	19.00	.001
Größte charak.	.812	15.43	1.000	19.00	.001
Wurzel n.Roy					
Faktor 1*T Pillai-Spur	.176	2.025	2.000	19.00	.159
Wilks-Lambda	.824	2.025	2.000	19.00	.159
Hotelling-Spur	.213	2.025	2.000	19.00	.159
Größte charak.	.213	2.025	2.000	19.00	.159
Wurzel n.Roy					

Auch die multivariate Testanalyse (Tabelle 18) zwischen dem Tumorstadium T und dem Mittelwert der AUC des Cortisolspiegels ergab keine signifikante Korrelation ($p=0.159$).

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie sollte bei gesunden Probandinnen eine hypothyreote Stoffwechsellage hinsichtlich des Cortisoltagesprofils, depressiver Verstimmungen und kognitiven Leistungen mit einer euthyreoten Stoffwechsellage verglichen werden. Hierfür wurden insgesamt 31 Frauen untersucht, welche in regelmäßigen Abständen zur Nachsorge bei Zustand nach Schilddrüsenkarzinom in der Nuklearmedizinischen Abteilung der Uni-Klinik Düsseldorf vorstellig wurden. Dies erfolgte zum einen während eines stationären Aufenthaltes zur Radioiodkontrolle, zum anderen im Rahmen eines ambulanten Termins für eine Ultraschallkontrolle. Durch die gegebenen Nachsorgetermine konnte das gleiche Probandinnenkollektiv sowohl in Hypothyreose, wie es für die Radioiodkontrolle nötig war, als auch in Euthyreose untersucht werden. Uns interessierte, ob sich die Cortisoltagesprofile bei unterschiedlichem Schilddrüsenstatus verändern. Zusätzlich stellte sich die Frage, ob depressive Verstimmungen mit der veränderten Hormonsituation korrelieren. Durch psychometrische Testverfahren, welche im Rahmen der Routinedaten bei den Nachsorgepatientinnen durchgeführt wurden, konnten weitere zusätzliche Informationen über den psychischen Status der Probandinnen gewonnen werden. Aufgrund von Drop-Outs zum zweiten Untersuchungstermin konnten von den 31 Probandinnen insgesamt 22 (mit Cortisol-Tagesprofil) bzw. 24 (mit BDI und kognitiver Testbatterie) zu beiden Terminen verglichen werden. In diesem Abschnitt sollen unsere Befunde erörtert und mit den Ergebnissen weiteren Studien in Beziehung gesetzt werden.

5.1 Vergleich Hypothyreose / Euthyreose auf das Cortisol-Tagesprofil (HPA-Achse)

Der Schilddrüsenstatus der Probandinnen wurde durch eine Bestimmung des Hormonspiegels im Blut zu beiden Zeitpunkten erhoben, so dass die hypothyreote Stoffwechsellage beim ersten Untersuchungstermin und die euthyreote Stoffwechsellage zum zweiten Untersuchungstermin gesichert wurde.

Von initial 31 Probandinnen konnten beide Proben bei insgesamt 22 Frauen erhoben und verglichen werden.

Das Cortisoltagesprofil auf Basis von Speichelproben sollte die Aktivität der HPA-Achse widerspiegeln, wie es in der Literatur oft als einfach handzuhabender und adäquater Test eingesetzt wird (Mosnier-Pudar et al., 1995; Restituto et al., 2008; Gardner et al., 2013). Insbesondere Golden et al. haben die verschiedenen Methoden zur Charak-

terisierung der HPA-Achse miteinander verglichen und bestätigt, dass das Cortisol-tagesprofil mittels Speichelproben eine ähnliche Reliabilität aufweist wie andere Methoden, und gut zu Studienzwecken des Cortisolspiegelverlaufs genutzt werden kann (Golden et al., 2011).

In der vorliegenden Studie sollte ein Vergleich zwischen dem Cortisol-tagesprofil in Hypothyreose und Euthyreose erfolgen, um zu klären, inwiefern sich die einzelnen Werte bei den Probandinnen zum jeweiligen Zeitpunkt unterscheiden. Liegt bei einer hypothyreoten Stoffwechsellage ein höherer Speichelcortisolspiegel vor als in Euthyreose bei regelrechter Hormonsubstitution durch L-Thyroxin?

Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass die Werte des Probandinnenkollektivs in Hypothyreose insgesamt deutlich über den euthyreoten Werten liegen. Die Bewertung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test liefert einen signifikanten Unterschied mit einem Z-Wert von -3.003 und einem p-Wert von 0.003. Die Area-under-Curve des Cortisol-tagesprofils zeigt einen Wert von 130.46 in Hypothyreose im Vergleich zu 79.49 in Euthyreose. Während die Probandinnen in Euthyreose ein normwertiges Cortisol-tagesprofil nachwiesen, stellte sich die Cortisolkonzentration zu den einzelnen Messzeitpunkten in Hypothyreose deutlich erhöht dar. Vergleicht man den durchschnittlichen Wert der AUC des Cortisolspiegels zu beiden Terminen, so war der Wert bei der zweiten Untersuchung in Euthyreose im Mittel um 39 % reduziert. Schaut man sich die einzelnen Werte in Hypothyreose an, so liegen sie oft deutlich über den üblichen Normwerten für das Speichelcortisol. Es liegt ein Hypercortisolismus vor, welcher in der Literatur als erhöhte Stressantwort beschrieben wird (Feldman et al., 2013). Eine Studie von Walter et al. (2012) untersuchte gesunde junge Männer und Frauen und fand auch eine Korrelation zwischen erhöhten TSH-Werten und dem Serum-Cortisol.

Es gibt Studien, welche eine allgemeine Korrelation zwischen Alter und Zunahme der basalen Cortisolwerte zeigen, welche wiederum mit zunehmender depressiven Symptomatik einhergehen (Parnetti et al., 1990). Wolf und Kirschbaum (2003) beschrieben die Reduktion der meisten menschlichen Hormone im Alter bis auf das Cortisol, welches sogar noch leicht ansteigen kann. Dieses konnte mit einer verschlechterten Gedächtnisleistung korreliert werden. Bestätigt wurde dieses Ergebnis durch eine Studie von Beluche et al. (2010), in der 197 gesunde ältere Probanden bei erhöhten Cortisolwerten eine schlechtere kognitive Leistung besaßen. In einer weiteren Studie wurden depressive Patienten und gesunde Probanden bezüglich des Speichelcortisol untersucht. Hier gab es allerdings keine relevanten Unterschiede (Knorr et al., 2010). Im Gegensatz fanden Walter et al. (2012) bei 54 gesunden jungen Männern und Frauen einen positiven Bezug zwischen erhöhtem TSH-Wert und dem Cortisolspiegel (Walter et al., 2012). Auch bei genetischen Erkrankungen, welche mit einer Retardierung einhergehen, konnte ein Nebeneinander von Hypercortisolismus und Hypothyreose nachgewiesen

werden (Kumar et al., 2012). Insbesondere bei stress-assoziierten Erkrankungen zeigt sich eine Interaktion von der HPA- und HPT-Achse (Duval et al., 2002; Helmreich et al., 2005; Olff et al., 2006). Johnson et al. untersuchten 2012 in Tierstudien die Abhängigkeit der HPA-Achsenaktivität vom Ausprägungsgrad einer Hypothyreose. Hier zeigte sich eine erhöhte ACTH-Antwort durch experimentell induzierten Stress. Weiterführende Untersuchungen wiesen bei den hypothyreoten Tieren eine signifikante Assoziation mit einer Nebenniereninsuffizienz nach (Johnson et al., 2012).

Eine Studie von Lizcano und Rodriguez (2011) zeigte ähnlich wie in unserer Studie die Reaktion der HPA-Achse auf eine Hypothyreose. Auch hier wurden Frauen mit Zustand nach Schilddrüsenkarzinom in Hypothyreose und unter Hormontherapie untersucht und einem Patientenkollektiv ohne diese Vorerkrankung gegenüber gestellt. Es zeigten sich höhere Cortisolwerte in der thyreoidektomierten Frauengruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Dass hierfür die Hypothyreose verantwortlich ist, lässt auch die Studie von Chrisoulidou et al. (2010) vermuten, in der Frauen mit Zustand nach differenziertem Schilddrüsenkarzinom in euthyreoter Situation und eine Kontrollgruppe hinsichtlich der HPA-Achse verglichen wurden. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede. Dies deutet darauf hin, dass eine erhöhte Cortisolkonzentration nicht als Stress-Reaktion per se aufgrund der Schilddrüsenerkrankung vorliegt, sondern mit einer unausgeglichene Schilddrüsenstoffwechsellage, insbesondere der Hypothyreose, in einem kausalen Zusammenhang steht.

5.2 Einfluss der Hypothyreose auf eine depressive Symptomatik

Besteht bei Hypothyreose eine depressive Verstimmung, welche sich nach Wiederherstellung der Euthyreose zurückbildet?

In unserer Studie sollte weiterhin untersucht werden, ob Probandinnen, welche nach Thyreoidektomie und unter zeitweiligem Aussetzen der Substitution mit L-Thyroxin eine hypothyreote Stoffwechsellage besaßen, eine in Richtung Depression hin veränderte Stimmungslage zeigten, die sich dann unter Euthyreose wieder normalisierte.

Die Beurteilung einer depressiven Stimmungslage erfolgte mittels Beck Depression Inventory, welches als standardisierte Skala international anerkannt und häufig genutzt wird (Gomes-Oliveira et al., 2012; Ben-Efraim et al., 2013; Schultheis et al., 2013).

Der BDI konnte bei insgesamt 24 Probandinnen von 31 zu beiden Untersuchungszeitpunkten ausgewertet werden.

Unsere Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test im Vergleich des hypothyreoten Kollektivs mit der euthyreoten Situation mit einem Z-Wert von -3.56 und einem p-Wert von < 0.001 . Das Durchschnittsergebnis in Hypothyreose bei dem ersten Termin betrug 9.67 gegenüber 4.88 Punkten in Euthyreose. Beide Ergebnisse liegen laut Auswertung noch im Normbereich, ohne Diagnosestellung einer Depression. Dabei geht man erst ab einer Punktezahl zwischen 11 und 17 von einer milden bis mäßigen Ausprägung aus, ab 18 Punkten spricht man von einer klinisch relevanten Depression. Diese liegt dann 2 Standardabweichungen entfernt von dem Mittelwert einer psychisch gesunden Kontrollgruppe (Hautzinger et al., 2000). In unserer Studie zeigt das erhöhte Punkteergebnis in Hypothyreose allerdings eine deutliche Tendenz zu depressiven Verstimmungen. Schaut man sich die Patientinnen im Einzelnen an, zeigt von insgesamt 24 Probandinnen ein Viertel bei der ersten Untersuchung Werte > 11 , d.h. eine mindestens milde Depressionssymptomatik, welche in Euthyreose wieder unter den Grenzwert von 11 Punkten absinkt. Vier Probandinnen beurteilten ihre Stimmung zu beiden Zeitpunkten gleich. Bei zwei Probandinnen erfolgte sogar ein leichter Anstieg der Punktezahl in Euthyreose, wobei dies auch im Rahmen der normalen Schwankungsbreite bei Testwiederholungen gesehen werden kann. Zwei Probandinnen erzielten auch in Euthyreose eine Punktezahl von 11 oder höher, so dass auch bei der 2. Untersuchung zumindest eine milde Depressionssymptomatik vorlag. Eine mögliche Ursache für keine depressionstypisch einzustufende erhöhte Punktezahl in Hypothyreose könnte die relativ kurze Dauer der hypothyreoten Episode sein. Die Probandinnen mussten vor der stationär durchgeführten Radioiodtherapie die Schilddrüsenhormone über einen Zeitraum von ca. 4 Wochen absetzen und waren schlußendlich nur zu einem kurzen Zeitpunkt um den stationären Termin in einer gesicherten Hypothyreose. Depressive Verstimmungen müssten daher vielleicht über einen längeren Zeitraum in Hypothyreose untersucht werden. Auch eine Studie von Andrade Junior et al. (2010) an 100 Frauen mit 50 euthyreoten und 50 hypothyreoten Probandinnen untersuchte den Affekt mittels BDI. In der hypothyreoten Gruppe zeigte sich zwar ein höheres Auftreten depressiver Symptomatik von 75 %, eine statistische Signifikanz wurde aber nicht erreicht ($p= 0.15$).

Im Rahmen unserer Studie war nichtsicher zu klären, ob und in welchem Umfang neben dem Schilddrüsenstatus die Erkrankung bei der Befragung und eine daraus resultierende BDI-Gewichtung eine Rolle spielt.

Auch wenn unsere Studie keine klinische Depression in Hypothyreose anhand der Punktezahl des BDI nachweisen konnte, so zeigte sich ein signifikant veränderter BDI-Summenscore zu beiden Zeitpunkten mit schlechterem Abschneiden in Hypothyreose.

Eine depressive Symptomatik wird in der Literatur oft im Zusammenhang mit einer Dysregulation des Schilddrüsenstoffwechsels beschrieben und sollte im Folgenden näher betrachtet werden.

J. Feldkamp erwähnt eingehend den Zusammenhang zwischen Schilddrüse und affektiven Störungen, welche sich gegenseitig beeinflussen (Feldkamp, 2005).

Bis zu 40 % der hypothyreoten Patienten klagen über eine depressive Stimmungslage. Sie sind antriebslos, desinteressiert und kapseln sich von ihrer Umwelt ab. Auch in unserer Studie beschrieben die Probandinnen bei der Anamneseerhebung ähnliche subjektive Veränderungen. Bei euthyreoten oder hyperthyreoten Patienten waren solche Stimmungsschwankungen im Vergleich zu einer hypothyreoten Gruppe nicht nachweisbar (Larisch et al., 2004). Bereits bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose konnte bei über 50 % das Auftreten depressiver Verstimmungen nachgewiesen werden (Demartini et al., 2010).

Bei stationär wegen einer Depression behandelten Patienten stellt sich in 8-17 % der Fälle eine zuvor unbekannte subklinische Hypothyreose dar, welche bei gesunden Personen in nur 5 % der Fällen nachgewiesen werden kann (Berger, 2009). In anderen Studien zeigt sich bei depressiven Patienten ein Hypothyreosenachweis zwischen 7.4 % (Munoz-Cruzado Poce et al., 2000) und 20.5 % (Gupta et al., 2008).

Meier et al. zeigten bei hypothyreoten, psychiatrisch erkrankten Patienten eine Verbesserung der depressiven Symptomatik, wie auch der kognitiven Fähigkeiten durch Levothyroxintherapie (Meier et al., 2001; Meyer et al., 2002).

Interessant ist die Studie von Kuijpers et al. (1998), in der gefunden wird, dass das Risiko einer postpartalen Depression bei Schwangeren 3-fach erhöht ist, wenn Anti-TPO positiv ist, welches z.B. bei der häufigen Hashimoto-Thyreoiditis zu 90 % nachweisbar ist.

Auch Pop et al. (1991) untersuchten Schwangere bis 34 Wochen post partum, und es fiel ein Zusammenhang zwischen einer Schilddrüsenfehlfunktion und Depressionen auf. Frauen, welche eine temporäre Fehlfunktion besaßen, litten deutlich häufiger unter Depressionen als euthyreote Frauen. In Euthyreose nahmen hingegen die depressiven Verstimmungen wieder ab. Untersuchte man die depressiven Frauen gegenüber den Nicht-depressiven auf Schilddrüsenhormonstörungen, so fanden sich Störungen im Rahmen einer Hypo- oder Hyperthyreose bei 13 % der depressiven Frauen, gegenüber 6 % der nicht-depressiven.

In einer weiteren Studie mit 75 depressiven Patienten zeigten 15 eine Hypothyreose. Diese unterschieden sich insbesondere hinsichtlich einer stärkeren dysphorischen Symptomatik (Mowla et al., 2011).

In einer Studie aus dem Jahr 1981 wurden 250 depressive Patienten hinsichtlich ihres Schilddrüsenstatus untersucht und es ergab sich, dass 2 von ihnen eine ausgeprägt, 9 (3.6 %) eine milde und 10 (4 %) eine subklinische Hypothyreose hatten.

Daher sollte bei depressiven Patienten stets ein Schilddrüsenstatus erhoben werden, um gegebenenfalls eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen einzusetzen (Marks et al., 1981). Denn auch bei subklinischen Schilddrüsenfunktionsstörungen zeigt sich eine erhöhte Verbindung zu depressiven Verstimmungen (Pies, 1997). Diverse Studien weisen nach, dass bei Depressiven, oft in Doppelblind-Studien und somit unabhängig vom Schilddrüsenstatus erhoben, ein besserer Therapieerfolg erzielt wurde, wenn zusätzlich neben der klassischen trizyklischen Antidepressivagabe oder SSRIs eine Schilddrüsenhormongabe (T3) erfolgte. Frauen profitierten hier mehr als Männer (Altshuler, 2001; Cooper & Lerer, 2010). Insbesondere bei (trotz trizyklischer und serotoninerger Antidepressivagabe) therapieresistenten Depressionen, zeigten sich erneute Effektivitätssteigerungen nach Zusatzgabe von T3. Hier wird nach neuestem Kenntnisstand ein neuer Bezug vermutet: Transthyretin, ein zerebrales Trägerprotein von T4, soll bei depressiven Patienten gegenüber gesunden Kontrollen deutlich erniedrigt sein. Dadurch wird die Bioverfügbarkeit von T4 gesenkt und dies wiederum senkt die Deiodation von T4 zu T3 und erklärt einen erniedrigten T3-Spiegel (Sintzel et al., 2004; Sullivan et al., 2006). Auch bei Studien mit Gabe von T4 zeigten sich Erfolge (Bauer et al., 1998; Bauer et al., 2002; Rasgon et al., 2007), wobei heutzutage fundiertere Ergebnisse zu T3 vorliegen und damit Kombinationstherapien zur Verbesserung der Symptomatik durchgeführt werden (Carvalho et al., 2007). Dagegen zeigte eine andere Studie keine Relevanz bezüglich einer Kombinationsgabe von T3 und T4 zur Effektoptimierung (Siegmund et al., 2004). Der Vollständigkeit halber sollte allerdings darauf hingewiesen werden, dass in früheren Studien zu Therapieoptionen mit Schilddrüsenhormonen bei Depressiven keine nennenswerten Erfolge verzeichnet werden konnten (Garbutt et al., 1986; Thase et al., 1989). In einer weit ausgelegten Literaturrecherche (2004) konnte die genaue Verbindung zwischen Störungen der HPA-Achse und depressiven Verstimmung nicht gezielt beantwortet werden (Bahls, 2004).

Ein weiterer Aspekt, welcher beachtet werden muss, ist das saisonal gehäufte Vorkommen von Depressionen zur Herbst- und Winterzeit. Als stabiler Parameter zur Beurteilung des Schilddrüsenstatus hat sich der TSH-Wert bewährt, welcher auch saisonalen Schwankungen unterliegt und im Herbst und Winter die höchsten Werte erreicht. Eine Studie an Wissenschaftlern in der Antarktis bestärkte den Zusammenhang zwischen depressiven Verstimmungen und erhöhten TSH-Werten. Hier konnte eine Linderung durch Hormonsubstitution erreicht werden (Do et al., 2004). Weitere Studien bestätigen erniedrigte TSH-Werte in der Antarktis/ Arktis bzw. lichtgeminderten Winterzeit und

die veränderten Effekte bezüglich der Stimmung und kognitiven Fähigkeiten (Reed et al., 2001; Pääkkönen et al., 2008; Palinkas et al., 2010).

In einer ausgedehnten Studie mit 30.000 Teilnehmern (Teil der HUNT-Studie von Bjoro) konnten wiederum Verknüpfungen zwischen Schilddrüsendysfunktionen und depressiven Verstimmungen nicht bestätigt werden (Bjoro, 2000; Engum, 2002). Auch Kim et al. (2010) zeigten keine Korrelation zwischen Hypothyreose und depressiven Verstimmungen wie auch kognitiven Defiziten. Hier gab es sogar eher eine Tendenz zur hyperthyreoten Stoffwechsellage, so dass auch weiterhin keine wissenschaftliche Übereinstimmung bezüglich der Hypothyreose und Depression in der Literatur zu finden ist.

Unsere Studie legt nahe, dass der unterschiedliche Schilddrüsenstatus ein verändertes Cortisoltagesprofil hervorruft, die HPA-Achse und die HPT-Achse somit voneinander abhängen. In Kombination mit einer Hypothyreose und einem erhöhten Cortisolwert zeigen sich zwar keine eindeutig depressiv einstuftbaren Verstimmungen, allerdings ein signifikant verschlechtertes Ergebnis des BDI.

Es gibt andere Studien, welche sich mit der Auswirkung der HPA-Achse auf die HPT-Achse in Bezug auf den Affekt beschäftigen.

Bei einer Hyperaktivität der HPA-Achse, wie sie oft bei depressiven Patienten zur Darstellung kommt, zeigt sich auch eine inhibierende Wirkung auf die HPT-Achse (Tsigos & Chrousos, 2002; Swaab et al., 2005). Daher ist die Erhebung des Schilddrüsenstatus bei Depressiven nicht nur als Kontrolle zum Ausschluss einer Hypothyreose-induzierten Depression zu sehen, sondern auch als Verlaufsparemeter des voneinander abhängigen allgemeinen Hormonstatus.

In Tierstudien wurde gezeigt, dass die Gabe von Dexamethason die T4-Konzentration senkt und eine Hypothyreose induzieren kann, (Gottschalk et al., 2011), bzw. eine Schilddrüsendysfunktion mit verändertem TSH-Spiegel auslösen kann (Duval et al., 2006).

Stress-Situationen mit erhöhtem Cortisolspiegel zeigen direkte Zusammenhänge mit einem veränderten Schilddrüsenstatus (Nadolnik, 2010).

In einer Studie aus dem Jahr 1996 zeigten sich bei depressiven Patienten Veränderungen, sowohl auf der HPA- wie auch auf der HPT-Ebene im Vergleich zu Gesunden (Musselman & Nemeroff, 1996). Dies bestätigt eine weitere Studie, in dem chronischer Hypercortisolismus im Gegensatz zu nur kurzfristig erhöhten Werten die TSH-Sekretion modifiziert (Rubello et al., 1992).

2003 wurden der Dexamethason-Suppressionstest wie auch der TRH-Test bei Depressiven und gesunden Probanden durchgeführt. Hier zeigten sich pathologische DST-

Antworten in depressiven Episoden sowie veränderte TSH-Werte, welche bei den depressiven Probanden auch nach abgeklungener depressiver Episode nachzuweisen waren (Sarandöl et al., 2003).

Daher muss neben einer durch Hypothyreose ausgelösten depressiven Verstimmung auch an die Koabhängigkeit der Regulation der einzelnen hormonellen Achsen gedacht werden. Gerade bei den multifaktoriellen Ursachen, welche zu einer Depression beitragen, ist nicht sicher abzugrenzen, ob nun die Depression zum Beispiel durch eine gestörte HPA-Achse, primär durch eine Schilddrüsendysfunktion oder durch eine Korrelation aus beiden Systemen resultierte oder ob ein vorherrschender Hypercortisolismus im Laufe der fortbestehenden Depression auf endokriner Achse zu erniedrigten Schilddrüsenhormonen führte (Duick, 1979; Baumgartner, 1993).

5.3 Vergleich Hypothyreose / Euthyreose auf die Kognition

Wie wirkt sich die Hypothyreose auf die Kognition der Patientinnen aus?

Verbessert sich die kognitive Leistung durch einen euthyreoten Stoffwechsel?

Eine psychometrische Testbatterie wurde im Rahmen von Routinedaten während des Krankenhausaufenthalts bei Patientinnen mit Zustand nach Schilddrüsenkarzinom zur Erfassung der kognitiven Leistung parallel durchgeführt. Diese Ergebnisse wurden in die Studie miteinbezogen. Insgesamt erfolgten 6 unterschiedliche Tests, wobei 4 von ihnen Subtests besaßen. Die Rey-Figur 1 (Visuelles Abzeichnen) und Rey-Figur 2 (Recall aus der Erinnerung) beurteilen die exekutiven Funktionen, die räumlich visuelle Vorstellung und Gedächtnisleistung. Der VLMT-Test untersucht vor allem das verbale deklarative episodische Gedächtnis und repräsentiert die Lernfähigkeit einer Person. Der RWT 1 und 2 Test überprüft die divergente Denkfähigkeit und repräsentiert die Wortflüssigkeit einer Person. Die Auditive Zahlenspanne als Subtest des Wechsler Memory Scale-Revised Test beurteilt das Kurzzeitgedächtnis. TMT-A und TMT-B geben Auskunft über die mentale Flexibilität und sind ein Maß für die Aufmerksamkeitsfähigkeit der Probanden. Der d2-Test misst die Konzentrationsleistung.

In der Auswertung zeigt sich, dass der Rey-Test 2, d.h. die kognitive Reproduktion einen signifikanten Unterschied mit $Z = -4.19$ und $p < 0,001$ besitzt. Als Störfaktor muss sicherlich der Umstand erwähnt werden, dass bei der zweiten Untersuchung die Patientinnen wussten, dass die zu allererst gezeigte Rey-Figur später aus der Erinnerung ge

zeichnet werden müsste (Recall). Dadurch besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Patientinnen zum zweiten Termin versucht haben, sich die Figur besser einzuprägen als bei dem ersten Termin, auch wenn eine zweite Version gebraucht wurde und eine Latenz von mindestens 6 Monaten vorlag.

Die übrigen psychometrischen Testverfahren erzielten bei einer Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede. Allerdings wiesen einige dieser Tests für sich betrachtet signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten auf, was möglicherweise ein Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen sein kann. Hier zeigte sich mit einem $p < .05$ eine deutliche Reduzierung der Fehler 1. Art im D2-Test, wie auch eine verbesserte Konzentrationsleistung desselben in Euthyreose, wenn auch das Gesamtergebnis nach Korrektur keine Signifikanz nachwies. Die Auditive Zahlenspanne vorwärts zeigte mit einem $p = .018$ eine deutliche Tendenz zu gesteigerten Ergebnissen wie auch der Gesamtscore des VLMT-Tests mit $p = .027$.

Es wird insgesamt deutlich, dass die Probandinnen zum zweiten Untersuchungszeitpunkt in Euthyreose ausnahmslos bessere Ergebnisse erzielen als zum ersten Termin. Die Tendenz zu einer verbesserten kognitiven Leistung in Euthyreose wird dadurch unterstrichen, wenn sie auch in unserer Studie nicht signifikant bewertet werden kann. Eine Begründung kann in der niedrigen Probandinnenzahl liegen und müsste mit größeren Kollektiven verglichen werden. Aber auch in anderen Studien hat sich gezeigt, dass Patienten in unterschiedlicher Schilddrüsenstoffwechsellage zwar tendenziell positivere, jedoch keine signifikanten Verbesserungen bezüglich der Kognition aufweisen. Fernandes et al. zeigten bei subklinisch hypothyreoten Patienten eine schlechtere kognitive Flexibilität als bei den übrigen Patienten. Andere kognitive Parameter wiesen keinen Unterschied auf (Fernandes et al., 2011). Die mentale Flexibilität wurde in der psychometrischen Routinetestbatterie, welche für unsere Studie genutzt werden konnte, im Rahmen des TMT-Tests gemessen. Auch hier zeigte sich sowohl in TMT-A wie auch in TMT-B eine schnellere Auffassungsgabe in Euthyreose mit einer durchschnittlichen Verbesserung bei TMT-A um ca. 1 Sekunde, bei TMT-B um sogar ca. 5,5 Sekunden. Statistisch signifikant waren diese Unterschiede aber noch nicht.

Wenn man sich die direkten Korrelationen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten anschaut, so zeigen sich folgende Befunde:

Die Tests, welche die Aufmerksamkeitsleistung und visuelle Erfassung beurteilen, d.h. der TMT-Test sowie der d2-Test korrelieren sowohl in Hypothyreose als auch in Euthyreose miteinander. Je besser man in dem TMT-Test, sowohl Teil A als auch Teil B, abschneidet, desto höhere Konzentrationsleistungen wurden auch im d2-Test erzielt. Zusätzlich fällt auf, dass in Hypothyreose die Konzentrationsleistung bei dem d2-Test mit den meisten anderen Tests deutlich korreliert (RWT 1+2, Auditive Zahlenspanne, d2Total,

Rey kognitiv, TMT-A). In Euthyreose korreliert die d2-Konzentrationsleistung immerhin mit VLMT, der Auditiven Zahlenspanne, TMT-A und -B, d2-Total. Das zeigt, dass Patientinnen, welche bei einem Test gut abschneiden, die Tendenz haben, insgesamt bei allen Tests gut abzuschneiden.

Bei einer ähnlichen Studie aus Arizona 2011 zeigten sich wie in unserer Studie nur vereinzelte Veränderungen bei Patientinnen in Hypothyreose im Vergleich zur Kontrollgruppe. Durch Hormonsubstitution der hypothyreoten Patientinnen konnte eine allgemein stärkere Verbesserung in den Tests als bei den Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Diese Tendenzen finden auch in unserer Studie wieder (Schraml et al., 2011).

In der Literatur gibt es zahlreiche Studien, welche sich mit diesem Thema beschäftigen. Meist zeigt sich eine Reduktion der Gedächtnisleistung, wobei andere kognitive Fähigkeiten keine relevanten Diskrepanzen zeigen.

Van Boxtel et al. untersuchten 120 niederländische Patienten zwischen 49 und 71 Jahren hinsichtlich TSH-Status, Affekt und Gedächtnis. Es zeigte sich ein wahrscheinlicher Bezug zwischen erhöhtem TSH und erniedrigter Gedächtnisfunktion (Van Boxtel et al., 2004).

Baldini et al. wiesen eine Beziehung zwischen der Aufmerksamkeitsleistung (attention performance) bzw. der Gedächtnisleistung und einer subklinischen Hypothyreose bei Frauen nach, welche nach LT4-Substitution verbessert wurde (Baldini et al., 1997 bzw. 2009).

In einer Studie von 2006 wurden u.a. Patienten mit subklinischer Hypothyreose im Vergleich mit euthyreoten sowie hyperthyreoten Patienten untersucht. Es erfolgte eine fMRT zur Hirnfunktionsmessung sowie eine kognitive Aufgabe. Dabei erzielte die Patientengruppe mit subklinischer Hypothyreose das schlechteste Ergebnis hinsichtlich der Arbeitsgedächtnisleistung. Im MRT konnte man in allen Gruppen eine einheitliche frontoparietale Korrespondenz sehen, allerdings unterschied sich die subklinisch hypothyreote Gruppe hinsichtlich des BOLD-Effektes. Dieser beschreibt die MRT-relevante Differenz zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (Pauling, 1935; Thulborn et al., 1982; Zborowski et al., 2003). Hier wurde die BOLD-Antwort nur in den bilateralen parietalen Arealen (PA) und den bilateralen prämotorischen Arealen (PreMA) und nicht in den übrigen nachgewiesen (M/IFG= bilateraler Gyrus frontalis medius sowie inferior), bilateraler dorsolateral präfrontaler Kortex (DLPFC), supplementäre motorische Rinde/anteriore Gyrus Cinguli (SMA/ACC). Nach 6-monatiger L-Thyroxin-Substitution zeigte sich allerdings eine Aufhebung der Unterschiede und sowohl die Gedächtnisleistung wie auch die exekutiven frontalen Funktionen waren deutlich verbessert (De-Fa Zhu et al., 2006) Auch SPECT- und PET-Imaging kann zum bes-

seren Verständnis von neurologischen Veränderungen bei Schilddrüsenhormonstörungen in der Zukunft beitragen (Lass et al., 2008).

In einer Studie mit älteren Damen mit diskreter Hypothyreose zeigte sich, ähnlich wie in unserer Studie, eine Tendenz zu besseren Testergebnissen je jünger die Patientinnen waren. Durch L-Thyroxingabe verbesserte sich die Wortflüssigkeit wie auch die Stimmungslage (Bono et al., 2004).

Wahlin et al. (2005) wiesen einen Zusammenhang zwischen abnehmendem TSH-Wert und simultaner Reduktion der verbalen Flüssigkeit, visuospatialen Fähigkeiten und episodischen Gedächtnisverlusten im deutlich höheren Alter nach.

Davis et al. beschäftigten sich intensiv mit der Literatur zu dem Thema Hypothyreose, Kognition und Affekt. Meistens wird eine Verbindung beschrieben, vor allem hinsichtlich der exekutiven Funktionen, der Informationsverarbeitung und Lernfähigkeit (Davis & Tremont, 2007). Hier könnte bereits die subklinische Hypothyreose therapiebedürftig sein, um einem längerfristigen kognitiven Verlust entgegenzuwirken (Davis, 2003).

Eine 2008 veröffentlichte Studie von Samuels beschreibt allerdings auch, dass, obwohl sich hypothyreote Patienten oft über kognitive Defizite beklagen, diese nicht ausreichend nachzuweisen sind. Leichte Veränderungen könnten in einen Zusammenhang vor allem mit dem Arbeitsgedächtnis und exekutiven Funktionen gebracht werden. Ein Bezug besteht allerdings zu Stimmungsschwankungen, welche nach ausgleichender Behandlung verschwinden (Samuels, 2008).

Auch in einer Studie von Parle wurde bei älteren Patienten mit subklinischer Hypothyreose die Gedächtnisleistung durch Thyroxingabe nicht verbessert (Parle et al., 2010). Eine weitere, ausgedehnte Studie von Kritz-Silverstein et al. zeigte keine relevanten Veränderungen in der kognitiven Funktion sowohl bei Männern als auch Frauen in Abhängigkeit vom TSH-Wert (Kritz-Silverstein et al., 2009). Hier waren allerdings Hormonsubstitutionen wie auch Antidepressiva zugelassen und könnten dadurch das Ergebnis beeinflusst haben.

5.4 HPA-Achse und Depression

Besteht ein Zusammenhang zwischen depressiven Verstimmungen und einem veränderten Cortisoltagprofil in Hypothyreose?

Unsere Studie legt nahe, dass die Hypothyreose zu einem veränderten Cortisoltagprofil führte, welches einem Hypercortisolismus entspricht. In Euthyreose zeigte sich hin-

gegen ein durchschnittliches Cortisoltagprofil. Der BDI, welcher zu beiden Zeitpunkten durchgeführt wurde, zeigte signifikante Ergebnisunterschiede mit einer höheren Punktzahl und damit tendenziell depressiveren Verstimmungen zum ersten Termin, welcher in Hypothyreose stattfand und auch die erhöhten Cortisolwerte besaß. Auch wenn die Auswertung des BDI-Fragebogens nach klinischen Kriterien noch keine eindeutige Depression zum ersten Zeitpunkt ergab, zeigten die Ergebnisse eine deutliche Tendenz in diese Richtung.

Es ist bekannt, dass bei depressiven Patienten die Regulation der HPA-Achse gestört ist und es zu einem Hypercortisolismus kommen kann (Prestele et al., 2003). Die zirkadiane Rhythmik ist aufgehoben und die Cortisolsynthese gesteigert (Parker et al., 2003; Keller et al., 2006). Noch in den 1970er Jahren beschrieb man ihn als inadäquate Stressreaktion, aber mittlerweile wird der Hypercortisolismus als Eigenschaft des endogenen Subtyps einer Depression bewertet (Berger, 2009). Man ging davon aus, dass der Dexamethason-Test für die Indikationsstellung genutzt werden könnte, aber verschiedenen Studien zeigen, dass diese Messung oft zu unspezifisch und zu abhängig von verschiedenen Kofaktoren, wie z.B. einer gleichzeitigen medikamentösen Behandlung ist. Normalerweise würde die Cortisolsynthese nach abendlicher Dexamethasongabe gehemmt werden, bei depressiven Patienten erfolgt dies allerdings unzureichend (Carroll, 1981). Die Sensitivität dieses Tests liegt aber nur zwischen 20 und 50 % (Arana et al., 1991) und andere Untersuchungen zeigten, dass auch eine hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden eine depressions-typische Veränderung der schlafendokrinen Regulation zur Folge hat (Antonijevic, 2004). Zudem hat man herausgefunden, dass die Hormonreaktion vor allem auch intraindividuelle Unterschiede aufweist und die HPA-Achse bei jedem Menschen unterschiedlich empfindlich reagiert und die zirkadiane Rhythmik individuelle Unterschiede aufweist (Van Cauter et al., 1996).

Es gibt Studien, in denen die Interaktion von Depression und HPA-Achse diskutiert wird, d.h., dass sowohl die Depressionen zu einem Hypercortisolismus führen als auch ein bestehender Hypercortisolismus eine Depression weiter bestehen lässt (Tichomirowa et al., 2005; Berger, 2009). Neuere Studien zeigen, dass eine höhere CRH-Freisetzung bei Patienten nachgewiesen wurde, welche an Depressionen oder ähnlichen, mit vermehrten Stress-einhergehenden Situationen leiden (Kunugi et al., 2012). Durch diesen Dauerzustand erhöhter Konzentration werden typische Abläufe von verschiedenen Hirnaktivitäten gestört und es konnte bei Mäusen nachgewiesen werden, dass dadurch die Merk- und Konzentrationsfähigkeit absank (Wolff et al., 2011). Auch bei anderen Krankheitsbildern wie dem Morbus Alzheimer, welche in Studien in Zusammenhang mit Depressionen gebracht werden, zeigen sich Korrelationen zwischen chronischem Stress und dadurch verstärkter Cortisolantwort und der Erkrankung (Carroll et

al., 2011), welche andere Studien allerdings nicht nachweisen konnten (Schrijvers et al., 2011).

Unabhängig von affektiven Störungen besitzt Stress ausgeprägte Effekte auf die HPA-Achse und im weiteren Verlauf auf die psychische Stabilität jedes Menschen (Swaab et al., 2005; Gerrig und Zimbardo, 2008). Hier spielen Hormonrezeptoren im Hippocampus, insbesondere glucocorticoide und mineralcorticoide Rezeptoren, wahrscheinlich eine wichtige Rolle (Medina et al., 2013). Eine Studie von Prüssner zeigte interessante Effekte von Steroiden auf den Hippocampus bei verschiedensten Probanden, welche mittels PET und fMRI nachgewiesen werden konnten. In Zukunft wird die bildgebende Diagnostik in Hinblick auf hormonelle Störungen in Korrelation mit neurologischen Veränderungen daher möglicherweise eine größere Rolle spielen (Prüssner et al., 2010; Dixson et al., 2011; Pilhatsch et al., 2011). Außerdem ist zu diskutieren, inwiefern Corticosteroid-Rezeptor-Antagonisten in der Therapie der Depression unterstützend eingreifen können (Holsboer, 2001; Holsboer & Ising 2008), wobei Holsboer et al. in neueren Studien entscheidende Effekte in der klinischen Praxis bisher noch nicht nachweisen konnte (Paez-Pereda et al., 2011). Eine Studie von Silverman und Sternberg zeigte, dass Hypercortisolismus und damit assoziierte Stress-induzierten Krankheiten zu einer Zunahme der Glucocorticoid-Rezeptor-Resistenz führen können und eine Prävention von chronischem Stress positive gesundheitliche Auswirkungen hätte (Silverman & Sternberg, 2012).

5.5 Einfluss der Schilddrüsenerkrankung

In unserer Studie wurden gesunde Probandinnen mit einem Zustand nach differenziertem Schilddrüsenkarzinom verglichen. Sie besaßen einen Zustand nach Tumorstadium zwischen 1 und 3. Erst durch die Nachsorge konnte bei gleichem Probandinnenkollektiv ein Vergleich zwischen zwei unterschiedlichen Schilddrüsenstoffwechsellagen erreicht werden. Daher muss bei der Bewertung der Testergebnisse auch die psychische Belastung durch die Erkrankung miteinbezogen werden. Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom besitzt eine sehr gute Prognose mit sehr hoher Überlebensrate gegenüber anderen Karzinomen. In der Literatur werden Daten zwischen 79 und 95 % angegeben (Lerch et al., 1997; Sastre et al., 2011; Mazurat et al., 2013), wobei die Prognose zusätzlich von Alter, Tumorgröße und Metastasierung beeinflusst wird (Zhao et al., 2012; Meixner et al., 2013).

In der Literatur gibt es viele Untersuchungen bezüglich einer Karzinomerkrankung und ihrer Auswirkung auf das psychische Befinden der Betroffenen. Smith et al. untersuch-

ten 2011 682 Patienten, welche vor 7 Jahren oder länger die Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphom gestellt bekamen und erfolgreich überlebt hatten. Es zeigte sich, dass mehr als ein Drittel der Patienten weiterhin unter einer Post-traumatischen-Belastungsstörung (PTBS) litt. Ähnliche Ergebnisse fanden Varela et al. (2013) mit Geschwistern als Kontrollgruppe. Studien, welche sich auf geheilte Patienten mit Zustand nach Schilddrüsenkarzinom beziehen, zeigen ein vermindertes Lebensqualitätsgefühl/ ein Gefühl psychischer Belastung im Vergleich zu Kontrollgruppen (Tagay et al., 2005; Hofstijzer et al., 2008; Lee et al., 2010; Roerink et al., 2013). Eine andere Studie von Sung et al. (2011) untersuchte die psychische Befindlichkeit von Patienten nach operativer Entfernung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms mit einem mittleren Abstand zwischen Operation und Testung von 3.5 Jahren. Hier ergab sich keine signifikante psychische Beeinflussung durch die Erkrankung. Giusti et al. (2011) untersuchten die Unterschiede im Lebensqualitätsempfinden zwischen Patienten mit Zustand nach Schilddrüsenkarzinom-Operation und Zustand nach gutartiger Schilddrüsen-Operation. Hier zeigten sich schlechtere Ergebnisse in der Gruppe der Karzinompatienten, insbesondere wenn sie ein höheres Alter und ein schlechteres Tumorstadium besaßen. In der Evaluation über 4 Jahre zeigten sich zum Ende allerdings ähnliche Ergebnisse wie die der Patienten mit benigner Schilddrüsenoperation. Eine weitere Studie mit 3.792 Krebsüberlebenden (Schilddrüsen- bzw. kolorektales Karzinom sowie (Non-)Hodgkinpatienten) zeigte in allen drei Gruppen eine ähnliche verminderte Lebensqualitätstendenz (Vissers et al., 2013). Mittlerweile beschäftigen sich mehrere Studien mit der potentiellen Möglichkeit einer Verbesserung der Lebensqualität von Karzinompatienten. Hier zeigt sich, dass eine positive Entwicklung der Lebensqualität durch die Förderung des sogenannten post-traumatischen Wachstums (posttraumatic growth) gewonnen werden kann. Patienten, die einen Benefit bezüglich ihrer Lebenseinstellung aus ihres Karzinomdiagnose ziehen, neigen weniger zu psychischen Belastungen (Jim et Jacobsen, 2008; Morrill et al., 2008). Dieses Phänomen, nicht nur durch eine Karzinomdiagnose, aber auch durch andere belastende Erlebnisse ausgelöst, wurde insbesondere von Tedeschi und Calhoun ausführlich untersucht (Tedeschi et Calhoun 1996; Zöllner et al., 2006). Dieser Aspekt sollte daher in der Krebsnachsorge nicht vernachlässigt werden (French-Rosas et al., 2011; Schroevers et al., 2011; Tanriverd et al., 2012).

Unsere Probandinnen erreichten in einer euthyreoten Stoffwechsellage signifikant bessere Ergebnisse in der BDI-Testung und signifikant erniedrigte Werte in der AUC des Cortisoltagesprofils als in Hypothyreose. Um zu beurteilen, ob sich das Tumorstadium unserer Probandinnen auf die Ergebnisse des BDI sowie der AUC des Cortisols im Vergleich zwischen beiden Untersuchungsterminen korrelieren lässt, wurde eine Analyse mittels ANOVA durchgeführt. Diese zeigte keine Korrelation ($p=0.889$ bei dem BDI,

$p=0.159$ bei der AUC) zwischen den Ergebnissen und unterschiedlichen Tumorstadien. Sowohl in Hypothyreose wie auch in Euthyreose konnte nicht nachgewiesen werden, dass ein erhöhtes Tumorstadium zu schlechteren BDI-Ergebnissen bzw. höheren Werten der AUC des Cortisols im Vergleich zu den Ergebnissen bei einem niedrigerem Tumorstadium führte. Insbesondere in der BDI-Auswertung erzielte die Gruppe mit dem niedrigsten Tumorstadium in Hypothyreose die höchste Punktzahl mit einem Mittelwert von 12, welches depressiven Verstimmungen am nächsten liegt. In Euthyreose reduzierte sich die Punktzahl auf durchschnittlich 6. Die anderen beiden Gruppen lagen in Hypothyreose mit 8.6 (Stadium 2) und 9 (Stadium 3) ähnlich, in Euthyreose reduzierten sich auch hier die Werte auf 4 (Stadium 2) und 5.7 (Stadium 3). Alle drei Gruppen lagen in Hypothyreose über den euthyreoten erzielten Ergebnissen mit durchschnittlich 9.8 gegenüber 5.3 Punkten. Die oben erwähnte Lebensqualitätsverminderung, welche bei Karzinompatienten oft beobachtet wird, spiegelt sich zumindest in der BDI-Auswertung bezüglich depressiver Verstimmungen in unserem Probandinnenkollektiv in der euthyreoten Stoffwechsellage nicht wider. Hier zeigen die Ergebnisse des BDI und der AUC des Cortisols Normwerte, so dass es nahe liegt, dass die Veränderungen in hypothyreoter Stoffwechsellage durch die veränderte Schilddrüsenhormonsituation entstanden sind, unabhängig der prognostisch schlechteren Tumorstadien. Ungeklärt bleibt jedoch, welche Ergebnisse das Probandinnenkollektiv ohne Karzinomerkrankung erzielt hätte.

5.6 Limitationen der hier vorgelegten Studie

Während die Untersuchungsdaten in Hypothyreose zu einem stationären Termin stattfanden, wurden die Untersuchungsdaten in Euthyreose ambulant, zum Teil in der Nuklearmedizin der Heinrich-Heine-Universität, zum Teil zu Hause durchgeführt. Dadurch sind nicht die exakt gleichen Untersuchungsvoraussetzungen gegeben. Unsere Ergebnisse beziehen sich auf eine Probandinnenanzahl von 22 bzw. 24. Zur Replikation der Studie wären weiterführende Untersuchungen an größeren Kollektiven wünschenswert.

5.7 Schlussfolgerung

In unserer Studie wurde nachgewiesen, dass mit einer Hypothyreose ein signifikant verändertes Cortisoltagprofil einhergeht. Dieses normalisiert sich in Euthyreose nach erneuter Schilddrüsenhormonsubstitution in der 2. Versuchsdurchführung, mindestens 6 Monate später. Die Depressionssymptomatik, welche mittels BDI gemessen wurde,

zeigt signifikante Unterschiede hinsichtlich beider Untersuchungszeitpunkte mit schlechteren Werten in Hypothyreose. Dennoch ist im Durchschnitt noch von Normwerten auszugehen. Nur bei einem Viertel der Probandinnen konnte in Hypothyreose eine milde Depression beurteilt werden, welche sich in Euthyreose zurückbildete. Durch den Hypercortisolismus in Hypothyreose ist allerdings nicht zu klären, ob die tendenziell depressiven Verstimmungen eher dem Schilddrüsenstatus oder der veränderten HPA-Achse zugesprochen werden könnten. Die Studie legt allerdings die Abhängigkeit beider Hormonachsen voneinander nahe, d.h. dass die veränderte HPT-Achse die HPA-Achse beeinflussen könnte und dass beide Achsen gemeinsam Einfluss auf die depressive Symptomatik haben. Im Hinblick auf die psychometrischen Testverfahren, welche zeitgleich im Rahmen einer Routinedatenerhebung erfolgten, konnten mit einem $p < .05$ die Konzentrationsleistung und die Fehler 1. Art bei dem D2-Test, die Auditive Zahlenspanne vorwärts sowie die VLMT-Gesamtleistung im Sinne einer explorativen Datenanalyse ohne Korrektur als Tendenz gedeutet werden. Nur bei dem Rey-Test 2 wurde auch nach Korrektur ein signifikantes Ergebnis erzielt. In den anderen Tests wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der hypothyreoten vs. euthyreoten Stoffwechsellage nachgewiesen, wenn auch die Probandinnen insgesamt in Euthyreose besser abschnitten.

6 Literaturverzeichnis

Aardal-Eriksson E, Eriksson TE, Holm AC, Lundin T (1999): Salivary cortisol and serum prolactin in relation to stress rating scales in a group of rescue workers. Biological Psychiatry 46(6): 850-855.

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A (2007): Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 92 (8Suppl): 1-47

Agate L, Lorusso L, Elisei R (2012): New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. J Endocrinol Invest. 35(6 Suppl): 3-9.

Alkemade A, Friesema EC, Kuiper GG, Wiersinga WM, Swaab DF, Visser TJ, Fliers E (2006): Novel neuroanatomical pathways for thyroid hormone action in the human anterior pituitary. Eur J Endocrinol 154(3): 491-500.

Almeida OP, Alfonso H, Flicker L, Hankey G, Chubb SA, Yeap BB (2011): Thyroid hormones and depression: the Health in Men study. Am J Geriatr Psychiatry 19(9): 763-770.

Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC (2001): Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. Am J Psychiatry 158(10): 1617-1622

Alzoubi KH, Gerges NZ, Aleisa AM, Alkadhi KA (2009): Levothyroxine restores hypothyroidism-induced impairment of hippocampus-dependent learning and memory: Behavioral, electrophysiological, and molecular studies. Hippocampus 19(1): 66-78.

Adrade Junior NE, Pires ML, Thuler LC (2010) Depression and anxiety symptoms in hypothyroid women. Rev Bras Ginecol Ostet. Jul;32(7): 321-326.

Antonijevic, I (2004): Abstract, Geschlechtsspezifische Unterschiede der schlafendokrinen Regulation und deren Bedeutung für die Pathophysiologie der Major Depression, Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Charité

Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M (1991): The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Arch Gen Psychiatry 42: 1193-1204

Arioglu E, Guner S, Ozakca I, Altan VM, Ozcelikay AT (2010): The changes in beta-adrenoceptor-mediated cardiac function in experimental hypothyroidism: the possible contribution of cardiac beta3-adrenoceptors. Mol Cell Biochem. 335(1-2): 59-66.

-
- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000): RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test, Handanweisung, Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen
- Asranna A, Taneja RS, Kulshreshta B (2012): Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine on lipid profile. Indian J Endocrinol Metab. 16(Suppl 2): 347-349.
- Auernhammer C, Engelhardt D, Göke B, Parhofer K (2004): Praxisbuch Endokrinologie und Stoffwechsel, 1. Auflage, Elsevier Verlag, München
- Autelitano F, Spagnoli LG, Santeusanio G, Villaschi S, Autelitano M (1990): Occult carcinoma of the thyroid gland: an epidemiological study of autopsy material. Ann Ital Chir. 61(2): 141-146
- Bagchi N, Brown TR, Parish RF (1990): Thyroid dysfunction in Adults over Age 55 Years. Arch Intern Med. 150(4): 785-787
- Bahls SC, de Carvalho GA (2004): The relation between thyroid function and depression: a review. Rev Bras Psiquiatr. 26(1): 41-49.
- Baldini M, Colasanti A, Orsatti A, Airaghi L, Mauri MC, Cappellini MD (2009): Neuropsychological functions and metabolic aspects in subclinical hypothyroidism: the effects of L-thyroxine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 33(5): 854-859.
- Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, Cantalamessa L (1997): Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 21(6): 925-935
- Bauer M, Hellweg R, Gräf KJ, Baumgartner A (1998): Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. Neuropsychopharmacology. 18(6): 444-455.
- Bauer M, Berghöfer A, Bschor T, Baumgartner A, Kiesslinger U, Hellweg R, Adli M, Baethge C, Müller-Oerlinghausen B (2002): Supraphysiological doses of L-Thyroxine in the maintenance treatment of prophylaxis-resistant affective disorders. Neuropsychopharmacology. 27(4): 620-628.
- Baumgartner A. (1993): Schilddrüsenhormone und depressive Erkrankungen – Kritische Übersicht und Perspektiven. Teil I: Klinik. Nervenarzt 64: 1-10.
- Beck AT, Steer RA (1987): Beck Depression Inventory Manual, San Antonio: The Psychological Corporation.
- Berger M (2008): Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie, 3. Auflage Elsevier Urban und Fischer Verlag, München, Jena, Deutschland 493-495

-
- Beluche I, Carriere I, Ritchi K, Ancelin ML (2010): A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people. Psychol Med. 40(6): 1039-1049.
- Bennett DS, Ambrosini PJ, Bianchi M, Barnett D, Metz C, Rabinovich H (1997): Relationship of Beck Depression Inventory factors to depression among adolescents. J Affect Disord. 45(3): 127-134.
- Ben-Efraim YJ, Wassermann D, Wassermann J, Sokolowski M (2013): Family-based study of AVPR1B association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts. Neuropsychopharmacology 19.
- Bensor IM, Olmos RD, Lotufo PA (2012): Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. Clin Interv Aging. 7: 97-111.
- Berger M (2009): Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie, 3. Auflage Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 523-524.
- Berry DTR, Allen RS, Schmitt FA (1991): Rey-Osterrieth-Figure: Psychometric characteristics in a geriatric sample. The Clinical Neuropsychologist. 5: 143-153.
- Berry DTR, Carpenter GS (1992): Effect of four different delay periods on recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure by older persons. The Clinical Neuropsychologist. 6, 80-84.
- Bifulco M, Cavallo P (2007): Thyroidology in the medieval medical school of salerno. Thyroid. 17(1): 39-40.
- Bjerke SN, Bjoro H, Heyerdahl S (2001): Psychiatric and cognitive aspects of hypothyroidism. Tidsskr Nor Laegeforen Auf 30; 121(20): 2373-2376.
- Bjoro H, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, Sandnes L, Brochmann H (2000): Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). Eur J Endocrinol 143: 639-647.
- Bondeson L, Llungberg O (1981): Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmö, Sweden. Cancer. 47(2): 319-323
- Bono G, Fancellu R, Blandini F, Santoro G, Mauri M (2004): Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-Thyroxine treatment. Acta Neurol Scand. 110(1): 59-66.
- Van Boxtel MPJ, Menheere PPCA, Bekers O, Hogervorst E, Jolles J (2004): Thyroid function, depressed mood, and cognitive performance in older individuals: the Maastricht Aging Study. Psychoneuroendocrinology 29,7: 891-898.

Brickenkamp R: Test d2 Aufmerksamkeits- Belastungs- Test Manual; 9. Auflage; Hogrefe Verlag, Göttingen, 2002.

Bühling, Lepenies, Witt (2000): Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie, 2. Auflage, Elsevier Verlag, München.

Burmeister LA, Ganguli M, Dodge HH, Toczek T, DeKosky ST, Nebes RD (2001): Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory. Thyroid 11(12): 1177-1185.

Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC (2000): The Colorado Thyroid disease Prevalence Study. Arch Int Med. 160: 526-534.

Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Abala AA, Haskett RF, James NM, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E (1981): A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Arch Gen Psychiatry 38: 15-22.

Carroll JC, Iba M, Bangasser DA, Valentino RJ, James MJ, Brunden KR, Lee VM, Trojanowski JQ (2011): Chronic stress exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic mouse model of tauopathy. J Neurosci. 31(40): 14436-14449.

Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS, Lima MC (2007): Augmentation strategies for treatment-resistant depression: a literature review. J Clin Pharm Ther. 32(5): 415-428.

Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ (1996): Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. J Clin Endocrinol Metab. 81(7): 2468-2473.

Chavanne D, Constans T, Petit A, Mondon K, Hommet C (2011): Hypothyroidism and cognition in the elderly. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 9(4): 477-489.

Chiamolera MI, Wondisford FE (2009): Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. Endocrinology 150: 1091-1096.

Chiulli S, Yeo RA, Haaland KY, Garry PJ (1989): Complex figure copy and recall in the elderly. The International Neuropsychological Society, Vancouver

Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgiou E, Boudina M, Lytras K, Iakovou I, Vainas I, Kaltsas G (2010): The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with differentiated thyroid cancer. Endocr Res. 35(3): 137-143.

Chrousos GP (2000): The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. Int J Obes Relat Metab Disord. 24 Suppl 2: 50-55.

Clements AD, Parker CR (1998): The relationship between salivary cortisol concentrations in frozen versus mailed samples. Psychoendocrinology 23(6): 613-616.

Contreras F, Menchon JM, Urretavizcaya M, Navarro MA, Vallejo J, Parker G (2007): Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. J Affect Disord. 100(1-3): 65-73.

Cooper R, Lerer B (2010): The use of thyroid hormones in the treatment of depression. Harefuah 149(8): 529-534, 549, 550.

David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi M, Roti E, Braverman LE, Busutti L, degli Uberti EC (2001): Serum thyroglobulin concentrations and (131) I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulation hormone. J Nucl Med. (10): 1470-1475.

Davis JD, Stern RA, Flashmann LA (2003): Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly. Curr Psychiatry Rep. 5(5): 284-390.

Davis JD, Tremont G (2007): Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. Minerva endocrinol 32(1): 49-65.

Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC (2009): The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. Neuroimage 47(3): 864-871.

Demartini B, Masu A, Scarone S, Pontiroli AE, Gambini O (2010): Prevalence of depression in patients affected by subclinical hypothyroidism. Panminerva Med. 52(4): 277-282.

Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, Angermeyer MC, Bernert S, de Girolamo G, Morosini P, Polidori G, Kikkawa T, Kawakami N, Ono Y, Takeshima T, Uda H, Karam EG, Fayyad JA, Karam AN, Mneimneh ZN, Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, de Graaf R, Ormel J, Gureje O, Shen Y, Huang Y, Zhang M, Alonso J, Haro JM, Vilagut G, Bromet EJ, Gluzman S, Webb C, Kessler RC, Merikangas KR, Anthony JC, Von Korff MR, Wang PS, Brugha TS, Aguilar-Gaxiola S, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Zaslavsky AM, Ustun TB, Chatterji S; WHO World Mental Health Survey Consortium (2004): Prevalence, severity, and unmet

need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. JAMA 291(21): 2581-2590.

Dietlein M, Dressler J, Farahati J, Grünwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O, German Society of Nuclear Medicine (2007): Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 2). Nuklearmedizin 2004; 43(4): 115-120.

Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O (2007): Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3). Nuklearmedizin 2007; 46(5): 213-219.

Dixson L, Ridler K, Nichols TE, Saemann PG, Auer DP, Holsboer F, Muglia P, Matthews PM, Inkster B (2011): Thyroid hormones transporter genes and grey matter changes in patients with major depressive disorder and healthy controls. Psychoneuroendocrinology 36(6): 929-934.

Döbert N, Balzer K, Diener J, Vaupel R, Wegscheider K, Grünwald F (2007): Epidemiologische Schilddrüsendaten im Rahmen einer Screening-Aktion in Frankfurt am Main, Schilddrüse 2007, de Gruyter Verlag 6-7.

Do NV, Mino L, Merriam GR, LeMar H, Case HS, Palinkas LA, Reedy K, Reed HL (2004): Elevation in serum thyroglobulin during prolonged Antarctic residence: effect of thyroxine supplement in the polar 3,5,3'-triiodothyronine syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 89(4): 1529-1533.

Dralle H (2008): Maligne Schilddrüsentumoren, in: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien, Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.): W. Zuckschwerdt Verlag 2008, Beilage-CD.

Duick DS, Wahner HW (1979): Thyroid axis in patients with cushing's syndrome. Arch Intern Med. 139(7): 767-772.

Duntas LH (2002): Thyroid disease and lipids. Thyroid 12(4): 287-293.

Duval F, Mokrani MC, Monreal J, Weiss T, Fattah S, Hamel B, Macher JP (2002): Interactions between the serotonergic system and HPA and HPT axes in patients with major depression: implications for pathogenesis of suicidal behavior. Dialogues Clin Neurosci. 4(4): 417.

Duval F, Mokrani MC, Monreal-Ortiz JA, Fattah S, Champeval C, Schulz P, Macher JP (2006): Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psy

chotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. Psychoneuroendocrinology. 31(7): 876-888. Epub 2006 Jun 12.

Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P (2003): Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and after-care at the same institution. Thyroid. 13(10): 949-958.

Engum A, Bjoro T, Mykletun A, Dahl AA (2002): An association between depression, anxiety and thyroid function – a clinical fact or an artifact? Acta Psychiatr Scand. 106(1): 27-34.

Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, Kievit J (2004): Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 61(1): 61-74.

Feldkamp J (2005): Schilddrüse und Psyche, Schilddrüse. 70-76. Henning Symposium, Hypothyreose, R. Hehrmann, O. Ploner, Heidelberg, Walter de Gruyter Berlin, New York.

Feldman K, Liko I, Nagy Z, Szappanos A, Grolmusz VK, Toth M, Racz K, Patocs A (2013): Importance of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase enzyme in clinical disorders. Orv Hetil. 154(8): 283-293.

Fernandes RS, Alvarenga NB, Silva TI, Rocha FF (2011): Cognitive dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 55(3):224-228.

Fliers E, Unmehopa UA, Alkemade A (2006): Functional neuroanatomy of thyroid hormone feedback in the human hypothalamus and pituitary gland. Mol Cell Endocrinol 251(1-2): 1-8.

French-Rosas LN, Moyer J, Naik AD (2011): Improving the recognition and treatment of a cancer-related posttraumatic stress disorder. J Psychiatr Pract. 17(4):270-276.

Gaillard RC (2003): Interactions between the immune and neuroendocrine systems: clinical implications. J Soc Biol. 197(2): 89-95.

Garbutt JC, Mayo JP Jr, Gillette GM, Little KY, Mason GA (1986): Lithium potentiation of tricyclic antidepressants followed by lack of T3 potentiation. Am J Psychiatry. 143(8): 1038-1039.

Gardner MP, Lightman S, Sayer AA, Cooper C, Cooper R, Deeg D, Ebrahim S, Gallacher J, Kivimaki M, Kumari M, Kuh D, Martin RM, Peeters G, Ben-Shlomo Y, Hal

cyon Study Team (2013): Dysregulation of the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis and physical performance at older ages: an individual participant meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 38(1): 40-49.

Gerrig RJ, Zimbardo PG (2008) Psychologie, 18. Auflage, Pearson Deutschland GmbH München, 468-484.

Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR (1997): Prognostic factors for thyroid carcinoma. Cancer. 79: 564-573. Giusti M, Melle G, Fenocchio M, Mortara L, Cecoli F, Caorsi V, Ferone D, Minuto F, Rasore E (2011): Five-year longitudinal evaluation of quality of life in a cohort of patients with differentiated thyroid carcinoma. J Zhejiang Univ Sci B. 12(3): 163-173.

Glinoe D (1999) What happens to the normal thyroid during pregnancy? Thyroid 9(7): 631-635.

Gold MS, Pottash ALC, Extein I (1981): Hypothyroidism and Depression, Evidence from Complete Thyroid Function Evaluation. JAMA 245(19): 1919-1922.

Golden SH, Wand GS, Malhotra S, Kamel I, Hortin K (2011): Reliability of hypothalamic-pituitary-adrenal axis assessment methods for use in population-based studies. Eur J Epidemiol 26(7): 511-525.

Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP (2012): Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. Rev Bras Psiquiatr. 34(4): 389-394.

Gottschalk J, Einspanier A, Ungemach FR, Abraham G (2011): Influence of topical dexamethasone applications on insulin, glucose, thyroid hormone and cortisol levels in dogs. Res Vet Sci. 90(3): 491-497. Epub 2010 Jul 27.

Gozu HI edited by Bravermann LE, Utiger RD (2005): Werner and Ingbar's the Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. JAMA 293(24): 3108-3109/ 9th ed, Philadelphia PA, Lippincott Williams & Wilkins.

Gröschl M. (2009): Current status of salivary hormone analysis. Ann Biol Clin (Paris) 67(5): 493-504.

de Gruyter W (1998): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, Berlin.

Gupta S, Saha PK, Mukhopadhyay A (2008): Prevalence of hypothyroidism and importance of cholesterol estimation in patients suffering from major depressive disorder. J Indian Assoc. 106(4): 240, 242.

-
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ (1999): Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl Med. 19; 341(8): 549-555.
- Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM (1985): Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer 56(3): 531-538.
- Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR 3rd, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC (1999): A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab. 84(11): 3877-3885.
- Hautzinger M (1991): The Beck Depression Inventory in clinical practice. Nervenarzt 62(11): 689-696.
- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (2000): Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch, 3. Überarb. Auflage. Bern: Huber.
- Helmreich DL, Parfitt DB, Lu XY, Akil H, Watson SJ (2005): Relation between the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. Neuroendocrinology 81(3): 183-192.
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. (2001): Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Beltz Test GmbH.
- Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P (1998): Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Psychiatr Clin North Am. 21(2): 277-292.
- Hofman LF (2001): Human saliva as a diagnostic specimen, J Nutr 131(5): 1621S-1625S.
- Hodgson NC, Button J, Solorzano CC (2004): Thyroid cancer: is the incidence still increasing? Ann Surg Oncol. 11(12): 1093-1097.
- Hoftijzer HC, Heemstra KA, Corssmit EP, van der Klaauw AA, Romijn JA, Smit JW (2008): Quality of life in cured patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 93(1): 200-203.

Holsboer F (2001): Stress, hypercortisolism and corticoidsteroid receptors in depression: implications for therapy. J Affect Disord. 62(1-2): 77-91.

Holsboer F, Ising M (2008): Central CRH system in depression and anxiety – evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. Eur J Pharmacol 7; 583(2-3): 350-357.

Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR (1998): A National Cancer Data Base Report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. Cancer 83: 2638-2648.

IBL International (2009): Cortisol ELISA: Enzymimmunoassay zur quantitative in-vitro-Bestimmung von freiem Cortisol in humane Saliva und Gesamt-Cortisol in verdünntem Serum. RE52611 www.ibl-international.com IBL International GmbH Flughafenstrasse 52a D-22335 Hamburg, Germany.

Ivnik Rj, Malec JF, Smith GE, Tangalos EG, Petersen RC, Kokmen E, Kurland LT (1992): Mayo's older American normative studies: WAIS-R norms for ages 56 to 97. The Clinical Neuropsychologist 6, Suppl.: 1-30.

Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, Lieb R (2004): Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). Psychol Med. 34(4): 597-611.

Jim HS, Jacobsen PB (2008): Posttraumatic stress and posttraumatic growth in cancer survivorship: a review. Cancer J. 14(6):414-419.

Joffe RT, Pearce EN, Hennessey JV, Ryan JJ, Stern RA (2013): Subclinical hypothyroidism, mood and cognition in older adults: a review. Int J Geriatr Psychiatry 28(2): 111-118.

Johnson EO, Kamilaris TC, Calogero AE, Konstandi M, Chrousos GP (2012): Effects of Short- and Long- Duration Hypothyroidism on Function of the Rat Hypothalamic-Pituitary- Adrenal Axis. J Endocrinol Invest. 18.

Keller J, Flores B, Gomez RG, Solvason HB, Kenna H, Williams GH, Schatzberg AF (2006): Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. Biol Psychiatry. 60(3): 275-281.

Kendall EC (1915): Transactions of the Association of American Physicians, Philadelphia 1915; 30: 420ff. In: Schilddrüse: Pionierarbeiten aus eineinhalb Jahrhunderten, Hrsg. Henning, Berlin 1987.

-
- Kendall PC, Hollon SD, Beck AT, Hammen CL, Ingram RE (1987): Issues and recommendations regarding use of the Beck Depression Inventory. Cognitive Therapy and Research Volume 11, Issue 3: 289-299.
- Keston Jones M (2002): Management of papillary and follicular thyroid cancer, J R Soc Med. 95(7): 325-326.
- Kim JM, Stewart R, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, Kim SW, Shin IS, Yoon JS (2010): Thyroid stimulation hormone, cognitive impairment and depression in an older Korean population. Psychiatry Investig 7(4): 264-269.
- Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH (1993): The 'Trier Social Stress Test'- A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. Neuropsychobiology. 28: 76-81.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH (1994): Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. Psychoneuroendocrinology. 19(4): 313-333.
- Kleine B, Rossmannith W (2010): Hormone und Hormonsystem – Lehrbuch der Endokrinologie, 2. Auflage Springer-Verlag Berlin Heidelberg 31-32.
- Klingelhöfer J, Spranger M (2000): Klinikleitfaden Neurologie und Psychiatrie, 2. Auflage, Urban und Fischer Verlag, München
- Kloos RT (2005): Papillary thyroid cancer: medical management and follow-up. Curr Treat Options Oncol. 6(4): 323-338.
- Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J (2010): Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 35(9): 1275-1286.
- Köhrle J, Brabant G (2010): Synthese, Stoffwechsel und Diagnostik der Schilddrüsenhormone. Internist 5: 559-567.
- König F (1986): Kreativitätsdiagnostik als essentieller Bestandteil der Intelligenzdiagnostik. Diagnostica. 32, 345-357
- Kramer CK, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E (2009) Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: the Rancho Bernardo Study. Eur J Endocrinol Dec; 161(6): 917-921.

-
- Kritz-Silverstein D, Schultz ST, Palinska LA, Wingard DL, Barrett-Connor E (2009): The association of thyroid stimulating hormone levels with cognitive function and depressed mood: the Rancho Bernardo study. J Nutr Health Aging. 13(4): 317-321.
- Kuhlmann S, Wolf OT (2005): Cortisol and memory retrieval in women: influence of menstrual cycle and oral contraceptives. Psychopharmacology 183: 65-71.
- Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM (1998): Prediction of postpartum thyroid dysfunction: can it be improved? Eur J Endocrinol 139(1): 36-43.
- Kumar S, Suthar R, Panigrahi I (2012): Hypercortisolism and hypothyroidism in an infant with Smith-Lemli-Optiz syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 25(9-10): 1001-1005.
- Kunugi H, Hori H, Numakawa T, Ota M (2012): The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and depressive disorder: recent progress. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 32(4): 203-209.
- Larisch R, Kley K, Nikolaus S, Sitte W, Franz M, Hautzel H, Tress W, Müller HW (2004): Depression and anxiety in different thyroid function states. Horm Metab Res. 36(9): 650-653.
- Lass P, Slawek J, Derejko M, Rubello D (2008): Neurological and psychiatric disorders in thyroid dysfunctions. The role of nuclear medicine: SPECT and PET imaging. Mi-nerva Endocrinol. 33(2): 75-84.
- Laurberg P, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S (2001): Environmental iodine intake affects the type of non-malignant thyroid disease. Thyroid 11: 457-469.
- Laurberg P, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Knudsen N, Pedersen IB, Rasmussen LB, Carlé A, Vejbjerg P (2006): The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. Eur J Endocrinol 155(2): 219-228.
- Lee JI, Kim SH, Tan AH, Kim HK, Jang HW, Hur KY, Kim JH, Kim KW, Chung JH, Kim SW (2010): Decreased health-related quality of life in disease-free survivors of differentiated thyroid cancer in Korea. Health Qual Life Outcomes 8: 101.
- Leenhard L, Grosclaude P (2011): Epidemiology of thyroid carcinoma over the world. Ann Endocrinol (Paris) 72(2): 136-148.
- Leenhard L, Grosclaude P, Chérié-Challine L, Thyroid Cancer Committee (2004): Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. Thyroid 14(12): 1056-1060.

-
- Lees-Haley PR, Smith HW, Williams CW, Dunn JT (1996): Forensic neuropsychological test usage: An empirical survey. Archives of Clinical Neuropsychology. 11: 45-51.
- Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB (1997): Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. J Clin Oncol 15(5): 2067-2075.
- Lezak M (1995): *Neuropsychological Assessment*, New York, Oxford University Press.
- Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM (2013): Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980-2008. Thyroid. 23(1): 103-110.
- Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G (2002): Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest. 25(2): 110-115.
- Lin JD, Liou MJ, Chao TC, Weng HF, Ho YS (1999): Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. Endocrine-Related Cancer 6: 109-115.
- Lizcano F, Rodriguez JS (2011): Thyroid hormone therapy modulates hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Endocr J. 58(2): 137-142.
- Löffler G, Petrides P (1998): *Biochemie und Pathobiochemie*, 6. Auflage, Springer Verlag, Berlin.
- Luine V (2002): Sex differences in chronic stress effects on memory in rats. Stress 5(3): 205-216.
- Lupien SJ, Lepage M (2001): Stress, memory and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. Behav Brain Res. 127(1-2): 137-158.
- Luster, M. (2005): "Epidemiologie der Hypothyreose". Schilddrüse 2005, Henning Symposium, Walter de Gruyter Verlag, Berlin.
- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E (2008): Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med. Mol Imaging 35(10): 1941-1959.
- Luzzi S, Pesallaccia M, Fabi K, Muti M, Viticchi G, Provinciali L, Piccirilli M (2011): Non-verbal memory measured by Rey-Osterrieth Complex-Figure B: normative data. Neurol Sci 32(6): 1081-1089.
- Machleidt W, Bauer M, Lamprecht F, Rose HK, Rohde-Dachser C (1999): *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*, 6. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart.

-
- Maltering RR, Andersson RE, Falkmer S, Falkmer U, Niléhn E, Jahrhult J (2010): Differentiated thyroid cancer in a Swedish county - long-term results and quality of life. Acta Oncol 49(4): 454-459.
- Mann K, Petersehn S (2003): Neurohormone steuern das Leben: Hormone als Vermittler zwischen Zentralnervensystem und peripheren Organen. Unikate: Berichte aus Forschung und Lehre; 22: Neurowissenschaften - Wir und unser Gehirn: 30-41.
- Mazurat A, Torroni A, Hendrickson-Rebizant J, Benning H, Nason RW, Pathak KA (2013): The age factor in survival of a population cohort of well differentiated thyroid cancer. Endocr Connect 2013 Sep 5.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM (1995): Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. Trans Am Clin Climatol Assoc 106: 151-168 discussion 168-170.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM (1994): Longterm impact of initial surgery and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 97(5): 418-428.
- Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A (2003): A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 88(4): 1422-1441.
- McNally RJ, Blakey K, James PW, Gomez Pozo B, Basta NO, Hale J (2012): Increasing incidence of thyroid cancer in Great Britain, 1976-2005: age-period-cohort analysis. Eur J Epidemiol 27(8): 615-622.
- Medina A, Seasholtz AF, Sharma V, Burke S, Bunney W Jr, Myers RM, Schatzberg A, Akil H, Watson SJ (2013): Glucocorticoid and mineralcorticoid receptor expression in the human hippocampus in major depressive disorder. J Psychiatr Res 47(3): 307-314.
- Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Müller B (2001): TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). J Clin Endocrinol Metab 86: 4860-4866.
- Meier C, Christ-Crain M, Keller U, Staub JJ (2002): Psychische Veränderungen bei Hypo- und Hyperthyreosen. Dtsch Med Wochenschr 127: 1145-1150.
- Meixner M, Hellmich M, Dietlein M, Kobe C, Schicha H, Schmidt M (2013): Disease-free survival in papillary and follicular thyroid carcinoma. Comparison between UICC 5th and 7th classification of T stage, and the prognostic value of primary tumour size. Nuklearmedizin 52(3): 71-80.

-
- Meyers J, Meyers K (1995): The Meyers Scoring System for the Rey Complex Figure and the Recognition Trial: Professional Manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Min W, Liu C, Yang Y, Sun X, Zhang B, Xu L, Sun X (2012): Alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal/thyroid (HPA/HPT) axes correlated with the clinical manifestations of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 39(1): 206-211.
- Mitselou A, Vougiouklakis T, Peschos D, Dallas P, Agnantis NJ (2002): Occult thyroid carcinoma. A study of 160 autopsy cases. The first report for the region of Epirus-Greece. Anticancer Res Jan-Feb; 22(1A): 427-432
- Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Beutler L, Gatto N, Langan MK (1997): Identification of Beck Depression Inventory items related to multiple sclerosis. J Behav Med. 20(4): 407-414.
- Morrill EF, Brewer NT, O'Neill SC, Lillie SE, Dees EC, Carey LA, Rimer BK (2008): The interaction of post-traumatic growth and post-traumatic stress symptoms in predicting depressive symptoms and quality of life. Psychooncology. 17(9): 948-953.
- Mosnier-Pudar H, Thomopoulos P, Bertagna X, Fournier C, Guiban D, Luton JP (1995): Long-distance and long-term follow-up of a patient with intermittent Cushing's disease by salivary Cortisol measurements. Eur J Endocrin 133(3): 313-316.
- Moura EG, Moura CC (2004): Regulation of thyrotropin synthesis and secretion. Arq Bras Endocrinol Metabol. 48(1): 40-52.
- Mowla A, Kalantarhormozi MR, Khazraee S (2011): Clinical characteristics of patients with major depressive disorder with and without hypothyroidism: a comparative study. J Psychiatr Pract. 17(1): 67-71.
- Munoz-Cruzado Poce MJ, Carcia Navas AJ, Moreno Gomez ML, Garraton Julia R, Marcelo Martinez A, Madueno Caro AJ (2000): Prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression. Aten Primaria. 26(3): 176-179.
- Musselman DL, Nemeroff CB (1996): Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. Br J Psychiatry Suppl. (30): 123-128.
- Nadolnik LI (2010): Stress and the thyroid gland. Biomed Khim. Jul-Aug; 56(4): 443-456.
- Nasir A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE (2000): Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinic-pathologic and prognostic review. In Vivo Mar-Apr; 14(2): 367-376.
- Niazi AK, Kalra S, Irfan A, Islam A (2011): Thyroidology over the ages. Indian J Endocrinol Metab. 15(Suppl2): S121-S126.

-
- Nuevo R, Dunn G, Dowrick C, Vázquez-Barquero JL, Casey P, Dalgard OS, Lehtinen V, Ayuso-Mateos JL (2009): Cross-cultural equivalence of the Beck Depression Inventory: a five-country analysis from the ODIN study. *J Affect Disord.* 114(1-3): 156-162. Epub 2008 Aug 5.
- Olf M, Güzelcan Y, de Vries GJ, Assies J, Gersons BP (2006): HPA- and HPT- axis alterations in chronic posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 31(10): 1220-1230.
- Osterrieth PA (1944): *Le test de copie d'une figure complexe*. Neuchatel: Delachaux & Niestlé.
- Osterweil D, Sydulko K, Cohen SN, Pettler-Jennings PD, Hershmann JM, Cummings JL, Tourtellotte WW, Solomon DH (1992): Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc.* 40(4): 325-335.
- Pääkkönen T, Leppäluoto J, Mäkinen TM, Rintamäki H, Ruokonen A, Hassi J, Palinkas LA (2008): Seasonal levels of melatonin, thyroid hormones, mood and cognition near the Arctic Circle. *Aviat Space Environ Med.* 79(7): 695-699.
- Paes-Pereda M, Hausch F, Holsboer F (2011): Corticotropin releasing factor receptor antagonist for major depressive disorder. *Expert Opin Investig Drugs* 20(4): 519-535.
- Palinkas LA, Reedy KR, Shepanek M, Reeves D, Samuel Case H, Van Do N, Lester Reed H (2010): A randomized placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of thyroxine and triiodothyronine and short-term exposure to bright light in prevention of decrements in cognitive performance and mood during prolonged Antarctic residence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72(4): 543-550.
- Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM (2003): Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav.* 43(1): 60-66.
- Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, Heath C, Sheppard M, Franklyn J, Hobbs FD (2010): A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subject with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(8): 3623-3632.
- Parnetti L, Mecocci P, Neri C, Palazzetti D, Fiacconi M, Santucci A, Santucci C, Ballatori E, Reboldi GP, Caputo N (1990): Neuroendocrine markers in aging brain: clinical and neurobiological significance of dexamethasone suppression test. *Aging (Milano)* 2(2): 173-179.

Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaczirek K, Kaserer K, Zetting G, Niederle B (2004): Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. Endocrine-Related Cancer 11: 131-139.

Pauling L (1935): The oxygen equilibrium of hemoglobin and its structural interpretation. Proc Natl Acad Sci USA 21(4): 186-191.

Pies RW (1997): The diagnosis and treatment of subclinical hypothyroid states in depressed patients. Gen Hosp Psychiatry 19(5): 344-354.

Pilhatsch M, Marxen M, Winter C, Smolka MN, Bauer M (2011): Hypothyroidism and mood disorders: integrating novel insights from brain imaging techniques. Thyroid Res. Aug 3, 4 Suppl 1: S3.

Pop VJM, de Rooy HAM, Vader HL, van der Heide D, van Son M, Komproe IH, Essed GGM, de Geus CA (1991): Postpartum Dysfunction and Depression in an Unselected Population. N Eng J Med. 324: 1815-1816.

Prestele S, Aldenhoff J, Reiff J (2003): The HPA-axis as a possible link between depression, diabetes mellitus and cognitive dysfunction. Fortschr Neurol Psychiatr. 71(1): 24-36.

Pruessner JC, Dedovic K, Pruessner M, Lord C, Buss C, Collins L, Dagher A, Lupien SJ (2010): Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations – 2008 Curt Richter Award Winner. Psychoneuroendocrinology 35(1): 179-191.

Puig-Domingo M, Vila L (2013) The implications of iodine and its supplementation during pregnancy in fetal brain development. Curr Clin Pharmacol. 8(2): 97-109.

De Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C (2000): Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. Nat Neuroscience 3(4): 313-314.

Rasgon NL, Kenna HA, Wong ML, Whybrow PC, Bauer M (2007): Hypothalamic-pituitary-end organ function in women with bipolar depression. Psychoneuroendocrinology 32 (3): 279-286.

Reed HL, Reedy KR, Palinkas LA, Van Do N, Finney NS, Case HS, LeMar HJ, Wright J, Thomas J (2001): Impairment in cognitive and exercise performance during prolonged antarctic residence: effect of thyroxine supplementation in the polar triiodothyronine syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 86(1): 110-116.

Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumma-Draeger PM (2004): Prevalence of thyroid disorders in the working population of Ger

many: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. Thyroid 14(11): 926-932/ Schilddrüseninitiative Papillon.

Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2004): Basislehrbuch Innere Medizin, 3. Auflage, Elsevier Verlag, München.

Resta F, Triggiani V, Barile G, Benigno M, Suppressa P, Giagulli VA, Guastamacchia E, Sabba C (2012): Subclinical hypothyroidism and cognitive dysfunction in the elderly. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 12(3): 260-266.

Restituto P, Galofrè JC, Gil MJ, Muguete C, Santos S, Monreal JI, Varo N (2008): Advantage of salivary cortisol measurements in the diagnostic of glucocorticoid related disorders. Clin Biochem 41(9): 688-692.

Rey A (1941): L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. In A. Rey (1969). *Psychologie Clinique et neurologie*. Neuchatel. Delachaux et Niestlé.

Rhimer Z, Arató M, Szadoczky E, Révai K, Demeter E, György S, Udvarhelyi P (1984): The dexamethasone suppression test in psychotic versus non-psychotic endogenous depression. Br J Psychiatry 145: 508-511.

Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H (1998): On the validity of the Beck Depression Inventory. A review, Psychopathology 31(3): 160-168.

Rink T, Middendorp M, Zimny M, Sauter B, Schroth HJ, Grünwald F (2008): Multizentrische Validierung eines TSH-Referenzbereichs für Deutschland. *Nuklearmedizin, Nuklearmedizin* 2/2008: A 103

Robinson BE, Kelley L (1996): Concurrent validity of the Beck Depression Inventory as a measure of depression. Psychol Rep 79(3 Pt1): 929-930.

Roerink SH, de Ridder M, Prins J, Huijbers A, de Wilt HJ, Marres H, Repping-Wuts H, Stikkelbroeck NM, Timmers HJ, Hermus AR, Netea-Maier RT (2013): High level of distress in long-term survivors of thyroid carcinoma: results of rapid screening using the distress thermometer. Acta Oncol 52(1): 128-137.

Roef GL, Taes YE, Kaufman JM, Van Daele C, De Buyzere ML, Gillebert TC, Rietzschel ER (2013): Thyroid hormone levels within reference are associated with heart rate, cardiac structure and function in middle-aged men and women. Thyroid Jan 22

Rubello D, Sonino N, Casara D, Girelli ME, Busnardo B, Boscaro M (1992): Acute and chronic effects of high glucocorticoid levels on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in man. J Endocrinol Invest Jun; 15(6): 437-441.

Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG (1992): The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid

carcinoma; a retrospective review of 1599 patients. J Clin Endocrinol Metab 75: 714-720.

Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowski JS (2007): Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. Thyroid 17(3): 249-258.

Samuels MH (2008): Cognitive function in untreated hypothyroidism and hyperthyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 15(5): 429-433.

Sarandöl A, Taneli B, Sivrioglu Y (2003): Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-thyroid axis findings in depressive disorder. Turk Psikiyatri Derg. 14(2): 116-124.

Sastre Marcos J, Llamazares Iglesias O, Vicente Delgado A, Marco Martinez A, Canovas Gaillemín B, Orradre Romero JL, Morlan Lopez MA, Lopez Lopez J (2011): Differentiated thyroid carcinoma: survival and prognostic factors. Endocrinol Nutr. 58(4): 157-162.

Sautter-Bihl ML, Raub J, Hetzel-Sesterheim M, Heinze HG (2001): Differentiated thyroid cancer: prognostic factors and influence of treatment on the outcome in 441 patients. Strahlenther Onkol 177(3): 125-131.

Sawka Am, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC (2004): Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 89: 3668-3676.

Schäffler A (2010): Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery. Dtsch Ärzteblatt 107(47): 827-834.

Sciuto R, Romano L, Rea S, Marandino F, Sperduti I, Maini CL (2009): Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. Ann Oncol 20(10): 1728-1735.

Schlich T (1998): Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-930) S49-52 Frankfurt/Main: New York: Campus Verlag.

Schmidt M, Huff W, Dietlein M, Kobe C, Schicha H (2008): Interaktionen zwischen Gehirn, Psyche und Schilddrüse. Nuklearmedizin 47: 225-234.

Schraml FV, Goslar PW, Baxter L, Beason-Held LL (2011): Thyroid stimulation hormone and cognition during severe, transient hypothyroidism. Neuro Endocrinol. Lett. 323: 279-285.

-
- Schrijvers EM, Direk N, Noudstaal PJ, Kirschbaum C, Hofman A, Tiemeier H, Breteler MM (2011): Associations of serum cortisol with cognitive functions and dementia: the rotterdam study. J Alzheimers Dis. 25 (4): 671-677.
- Schroevers MJ, Kraaij V, Garnefski N (2011): Cancer patients' experience of positive and negative changes due to the illness: relationships with psychological well-being, coping, and goal reengagement. Psychooncology. 20(2): 165-172.
- Schultheis K, Hofheinz RD, Gencer D, Blunk JA, Benrath J (2013): Quality of life and symptom evaluation in daily oncology practice: a survey of 150 patients with advanced gastrointestinal tumours receiving palliative chemotherapy. Onkologie 36(1-2): 33-37.
- Schutsky K, Ouyang M, Castellino CB, Zhang L, Thomas SA (2011): Stress and glucocorticoids impair memory retrieval via β 2-adrenergic, Gi/o-coupled suppression of cAMP signaling. J Neurosci. 31(40): 14172-14181.
- Seeck-Hirschner M, Baier PC, Weinhold SL, Dittmar M, Heiermann S, Aldenhoff JB, Göder R (2012): Declarative memory performance is associated with the number of sleep spindles in elderly women. Am J Geriatr Psychiatry 20(9): 782-788.
- Sharp LK, Lipsky MS (2002): Screening for Depression across the Lifespan: A Review of Measures for Use in Primary Care Settings. Am Fam Physician 66(6): 1001-1009.
- Shors TJ (2002): Opposite effects of stressful experience on memory formation in males versus females. Dialogues Clin Neuroscience 4(2): 139-147.
- Shors TJ, Leuner B (2003): Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. J Affect Disord. 74(1): 85-96.
- Siegenthaler W, Blum H (2006): *Klinische Pathophysiologie*, 9. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart.
- Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T, Kirsch G, Sängler E, Engel G, Hamm AO, Nauck M, Meng W (2004): Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 60(6): 750-757.
- Silbernagel A, Despopoulos A (1991): *Taschenatlas der Physiologie*, 4. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart.
- Silverman MN, Sternberg EM (2012): Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 1261: 55-63.

Sintzel F, Mallaret M, Bougerol T (2004): Potentializing of tricyclics and serotonergics by thyroid hormones in resistant depressive disorders. Encephale May-Jun; 30(3): 267-275.

Slone-Wilcoxon J, Redei EE (2004): Maternal-Fetal Glucocorticoid Milieu Programs Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Function of Adult Offspring. Endocrinology 145(9): 4068-4072.

Smailyte G, Miseikyte-Kaubriene E, Kurtinaitis J (2006): Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003. BMC Cancer 6: 284.

Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, Benecha H, Abernethy AP, Mayer DK, Edwards LJ, Ganz PA (2011): Post-traumatic stress symptoms in long-term non-Hodgkin's lymphoma survivors: does time heal? J Clin Oncol. 29(34): 4526-4533.

Spreen O, Strauss E (1998): A Compendium of Neuropsychological Tests, Administration, Norms and Commentary, 2nd Edition, Oxford University Press, Oxford.

Staner L, Duval F, Haba J, Mokrani MC, Macher JP (2003): Disturbances in hypothalamo pituitary adrenal and thyroid axis identify different sleep EEG patterns in major depressed patients. J Psychiatr Res Jan-Feb; 37(1): 1-8.

Steinmüller T, Klupp J, Rayes N, Ulrich F, Jonas S, Gräf KJ, Neuhaus P (2000): Prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg. 166(1): 29-33.

Sullivan GM, Mann JJ, Oquendo MA, Lo ES, Cooper TB, Gorman JM (2006): Low cerebrospinal fluid transthyretin levels in depression: correlations with suicidal ideation and low serotonin function. Biol Psychiatry. 60(5): 500-506. Epub 2006 Feb 17.

Sun Y, Lu X, Gershengorn MC (2003): Thyrotropin-releasing hormone receptors – similarities and differences. J Mol Endocrinol 30: 87-97.

Sung TY, Shin YW, Nam KH, Chang HS, Rhee Y, Park CS, Chung WY (2011): Psychological impact of thyroid surgery on patients with well-differentiated papillary thyroid cancer. Qual Life Res. 20(9): 1411-1417.

Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ (2005): The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. Ageing Res Rev. 4(2): 141-194.

Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Freudenberg L, Schöppner N, Bockisch A, Senf W, Görge R (2005): Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patients under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment. Eur J Endocrinol. 153(6): 755-763.

-
- Tanriverdi D, Savas E, Can G (2012): Posttraumatic growth and social support in Turkish patients with cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 13(9): 4311-4314.
- Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, Bigos ST, Brierley J, Cooper D, Haugen B, Hay I, Hertzberg V, Klein I, Klein H, Ladenson P, Nishiyama R, Ross D, Sherman S, Maxon HR (1998): Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. Ann Intern Med 129: 622-627.
- Tedeschi RG, Calhoun LG (1996): The Posttraumatic Growth Inventory: measuring the positive legacy of trauma. J Trauma Stress 9(3): 455-471.
- Thase ME, Kupfer DJ, Jarrett DB (1989): Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: I. An open clinical trial of adjunctive L-triiodothyronine. J Clin Psychiatry 50(10): 385-388.
- Thulborn K, Waterton P, Matthews PM, Radda GK (1982): Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. Biochim Biophys Acta. 714(2): 265-270.
- Tichomirowa MA, Keck ME, Schneider HJ, Paez-Pereda M, Renner U, Holsboer F, Stalla GK (2005): Endocrine disturbances in depression. J Endocrinol Invest. 28(1): 89-99.
- Tournoy J, Lee DM, Pendleton N, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Moseley CM, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FC, Boonen S, EMAS study group (2010): Association of cognitive performance with the metabolic syndrome and with glycaemia in middle-ages and older European men: the European Male Ageing Study. Diabetes Metab Res Rev 26(8): 668-676.
- Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijere S (2013): Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A review. J Trace Elem Med Biol. 27(3): 174-183.
- Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB (1998): The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 82(2): 375-388.
- Tsigos C, Chrousos GP (2002): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res. 53(4): 865-871.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA (1977): The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 7(6): 481-493

-
- Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T (1981): Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. Clin Chim Acta. 110(2-3): 245-253.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET (1995): The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 43(1): 55-68.
- Varela VS, Ng A, Mauch P, Recklitis CJ (2013): Posttraumatic stress disorder (PTSD) in survivors of Hodgkin's lymphoma: prevalence of PTSD and partial PTSD compared with sibling controls. Psychooncology 22(2): 434-440.
- Vining RF, McGinley RA (1987): The measurement of hormones in saliva: possibilities and pitfalls. J Steroid Biochem. 27(1-3): 81-94.
- Vissers PA, Thong MS, Pouwer F, Zanders MM, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV (2013): The impact of comorbidity on Health-Related Quality of Life among cancer survivors: analyses of data from the PROFILES registry. J Cancer Surviv. 2013 Aug 6.
- Waber DP, Holmes JM (1986): Assessing children's memory productions of Rey-Osterrieth Complex-Figure. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (5): 563-580.
- Waber DP, Holmes JM (1985): Assessing children's productions of the Rey-Osterrieth Complex Figure. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology Vol 7 (3): 264-280.
- Wahlin A, Bunce D, Robins Wahlin TB (2005): Longitudinal evidence of the impact of normal thyroid stimulating hormone variations on cognitive functioning in very old age. Psychoneuroendocrinology. 30,7: 625-637.
- Walsh KS, Celio MA, Vaughan CG, Lindgren KN, Bleecker ML (2010): Executive function modifies the relationship between occupational lead exposure and complex figure test performance. Occup Environ Med. 67(10): 673-678.
- Walter KN, Corwin EJ, Ulbrecht J, Demers LM, Bennett JM, Whetzel CA, Klein LC (2012): Elevated thyroid stimulation hormone is associated with elevated cortisol in healthy young men and women. Thyroid Res. 5(1): 13.
- Wang C, Crapo LM (1997): The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. Endocrinol Metab Clin North Am 26(1): 189-218.
- Wechsler D (1981): Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York: Psychological Corporation.

-
- Wechsler D (1991): Wechsler Adult Intelligence Scale-III. New York: Psychological Corporation.
- Westermann J, Demir A, Herbst V (2004): Determination of Cortisol in saliva and serum by a luminescence-enhanced enzyme immunoassay. Clin Lab 50(1-2): 11-24.
- Wolf OT (2003): HPA axis and memory. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 17(2): 287-299.
- Wolf OT & Kirschbaum C (2003): Gedächtnisleistung im Alter: Welche Rolle spielen Steroidhormone? Psychologische Rundschau. 54(3), 150-156.
- Wolf OT, Schommer NC, Hellhammer DH, McEwen BS, Kirschbaum C (2001): The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. Psychoneuroendocrinology 26(7): 711-720.
- Wolff G. von, Avrabos C, Stepan J, Wurst W, Deussing JM, Holsboer F, Eder M (2011): Voltage-sensitive dye imaging demonstrates an enhancing effect of corticotropin-releasing hormone on neuronal activity propagation through the hippocampal formation. Journal of Psychiatric Research. 45, 2:256-261.
- Zborowski M, Ostera GR, Moore LR, Milliron S, Chalmers JJ, Schechter AN (2003): Red blood cell magnetophoresis. Biophys J 84(4):2638-2645.
- Zhao Y, Zhang Y, Liu XJ, Shi BY (2012): Prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma and review of the literature. Tumori. 98(2): 233-237.
- Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, Chen XC, Zhou JN (2006): fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. Brain 129 (11): 2923-2930.
- Zöllner T, Calhoun L, Tedeschi R (2006): Trauma und persönliches Wachstum. In A. Maerker, R. Rosner (Hrsg.), *Psychotherapie der posttraumatischen Belastungsstörungen*: 36-45. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift