

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. W. Müller

Über den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Befindlichkeit

Dissertation

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

vorgelegt von
Sebastian Schulte
2018

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Rolf Larisch

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Matthias Schott

Meinen Eltern

Über den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Befindlichkeit

Rolf Larisch, Sebastian Schulte, Rudolf Hoermann

Bisherige Studien belegen den Einfluss einer Schilddrüsendysfunktion auf psychische Symptome. Hierbei wurde nicht auf die Ursache der Schilddrüsenfunktionsstörung eingegangen. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb zu überprüfen, welchen Einfluss die Stoffwechsellage einerseits und die Art der Schilddrüsenerkrankung andererseits auf die Befindlichkeit des Patienten haben. Als Testkriterium dafür diente der HADS. Die Hypothese war, dass eine Hypothyreose und eine Hyperthyreose die HADS-Scores für Angst und Depressivität erhöhen. Außerdem war die Hypothese, dass dieser Effekt bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen unterschiedlich ausgeprägt war.

Retrospektiv wurden die Daten von Schilddrüsenpatienten untersucht, die zwischen Januar 2005 und Juni 2006 ambulant bei uns behandelt wurden. Die meisten Patienten erhielten damals als Ergänzung zur Schilddrüsenuntersuchung einen standardisierten Fragebogen zur Befindlichkeit – die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Insgesamt wurden 1388 Untersuchungen erfasst. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die während dieses Zeitraums gleichzeitig eine Laboruntersuchung (fT3, fT4, TSH) bekamen und den HADS-Fragebogen ausgefüllt hatten. Insgesamt waren dies 1110 Personen (877 Frauen, 227 Männer, 6 Pat. ohne Geschlechtsangabe; mittleres Alter $56,0 \pm 15,3$ Jahre).

Der durchschnittliche HADS Score lag bei 11,7 (Subskala Angst 7,0; Subskala Depressivität 4,7). Insgesamt waren 51,3 % der Probanden euthyreot, 2,4 % hypothyreot und 8,9 % hyperthyreot. Der Rest hatte latente Funktionsstörungen. Eine manifeste psychische Störung lag aufgrund des HADS Scores (≥ 11) bei 30,2 % vor. 21,2 % entfielen auf die Subskala Angst, 9,0 % entfielen auf die Subskala Depression. Dabei war der HADS-Score vom Geschlecht ($p < 0.001$) aber nicht vom Alter (nur für HADS-A $p < 0,001$), Schilddrüsenfunktionsstatus oder thyreologischer Diagnose abhängig. Eine genauere Analyse zeigte eine u-förmige Beziehung zwischen fT3 und HADS Score (univariate polynomiale logistische Regression; $p = 0.03$), nicht aber zwischen fT4 bzw. TSH und HADS Score. In dieser Glockenbeziehung ist die Befindlichkeit bei einem fT3-Wert von 5 pmol/l „optimal“. Höhere oder niedrigere fT3-Werte verschlechtern sie. Dieser Befund bestätigte sich in einer multivariaten Analyse mit Geschlecht, Alter und Schilddrüsendiagnose als Covariaten.

Zusammenfassung: In einem unselektionierten aber überwiegend euthyreoten Kollektiv von Schilddrüsenpatienten fanden wir eine u-förmige Beziehung ausschließlich zwi-

schen fT3 und Angst/Depressivität. Somit scheint das fT3 ein besserer Parameter für die Beurteilung der Befindlichkeit von Schilddrüsenpatienten zu sein als fT4 oder TSH.

The influence of thyroid function on mood

Rolf Larisch, Sebastian Schulte, Rudolf Hoermann

There is evidence for an influence of thyroid dysfunction on psychological symptoms. However, the underlying origin of the thyroidal dysfunction was usually not considered. The aim of the present study was to examine how thyroid function and/or the underlying thyroid disease influence mood. For this, the mood state of thyroid patients was assessed using a standardized questionnaire: the hospital anxiety and depression scale (HADS). Our hypothesis was that hypo- as well as hyperthyroidism increase anxiety and depression as evident from the HADS-Scores. Furthermore, we hypothesized that this effect varies according to different thyroidal diseases.

Data from out-patients of a thyroid ambulance were examined retrospectively from January 2005 until June 2006. Additional to routinely examination most patients received the HADS-questionnaire. A total of 1388 examinations have been recorded. From these, 1110 treated and untreated patients (877 women, 227 men, 6 patients without gender specifications, aged 56.0 ± 15.3 years) with laboratory (TSH, FT3 and FT4) and HADS-data were included.

Total HADS-score was at median 11.7 with 7.0 in the anxiety and 4.7 in the depression subscale. A total of 51.3 % of patients were euthyroid, 2,4 % hypothyroid and 8,9 % hyperthyroid. The remaining subjects had subclinical thyroid dysfunction. 30.2 % of all patients showed a pathological HADS-score equal or greater than 11. From these, 21.2 % had an anxiety disorder and 9 % a depression.

Total HADS-score was significantly associated with gender ($p < 0.001$) but not with age (only anxiety subscale $p < 0,001$) nor with thyroid status or thyroid disease. An exploratory analysis using a univariate polynomial logistic regression model showed a significant u-shaped relation between HADS-score and FT3 serum level ($p = 0.03$) but not with TSH and FT4 levels. A FT3 serum-level of 5 pmol/l was considered to be optimal whereas both higher and lower FT3 serum levels worsened patients mood. This association remained significant in a multivariable model including FT3, gender, age and disease category as covariates.

In conclusion, in a large unselected predominantly euthyroid sample we found a u-shaped relation between symptoms of anxiety/depression and serum FT3 levels, but no relation of mood change with FT4 and TSH. Thus, FT3 is necessary to correctly assess thyroid function. In this context, FT3 seems to be a better parameter than TSH.

Inhalt

1	Einleitung	8
1.1	Physiologie und Pathologie der Schilddrüse.....	8
1.1.1	Anatomie und Physiologie	8
1.1.2	Erkrankungen der Schilddrüse	12
1.1.3	Schilddrüsenfunktionsstörungen	14
1.2	Angst, Depressivität und Befindlichkeit	16
1.2.1	Angst.....	16
1.2.2	Depressivität	17
1.2.3	Befindlichkeit	18
1.3	Fragestellung und Hypothese	18
2	Patienten und Methoden	20
2.1	Patienten.....	20
2.2	Datenerhebung	20
2.2.1	Klinische Diagnose.....	20
2.2.2	Labordiagnostik	22
2.2.3	Der HADS	23
2.2.4	Statistische Verfahren.....	25
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Stichprobenbeschreibung	28
3.1.1	Patientenbasisdaten.....	28
3.1.2	Diagnosen und Befunde	30
3.1.3	Ergebnisse der HADS.....	39
3.1.4	Einflüsse auf die Ergebnisse der HADS.....	41
4	Diskussion	50
4.1	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	50
4.2	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	59
4.3	Zusammenfassung.....	59
5	Abbildungsverzeichnis	61
6	Verzeichnis der Tabellen	62
7	Danksagung	63
8	Literaturverzeichnis	64

1 Einleitung

Die Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenerkrankungen und psychischer Befindlichkeit sind bis heute nicht zufriedenstellend geklärt. Grundsätzlich sind ganz unterschiedliche Kausalverknüpfungen möglich. So kann eine psychische Störung eine unmittelbare Folge der hormonellen Dysregulation infolge eines erhöhten oder erniedrigten Serumspiegels der Schilddrüsenhormone sein. Sie kann aber auch Folge bzw. Ausdruck einer gemeinsamen dritten Ursache von Schilddrüsenerkrankungen und psychischer Störung sein. Schließlich kann eine psychische Störung bei einem Schilddrüsenpatienten Folge eines nicht erfolgreichen/negativen Umgangs (Coping) mit seiner Erkrankung sein – beispielsweise in Form einer reaktiven Depression nach der Diagnose eines Malignoms.

In der vorliegenden Arbeit wurde vor diesem Hintergrund untersucht, welche Störungen der allgemeinen und seelischen Befindlichkeit die Patienten einer Schilddrüsenambulanz (Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Lüdenscheid, Leitung: Prof. Dr. Rolf Larisch) aufwiesen. Diese Patienten haben ganz unterschiedliche Konstellationen von Hormon-Stoffwechsellagen, thyreologischer Grunderkrankung (maligne oder benigne) und Prognose. Eine Korrelation dieser Faktoren mit einem Befindlichkeitsparameter sollte also klären, ob ein spezifischer Einfluss einer dieser Variablen auf die Befindlichkeit besteht.

1.1 Physiologie und Pathologie der Schilddrüse

1.1.1 Anatomie und Physiologie

Die Schilddrüse (Glandula thyroidea) ist eine vor der Trachea, in Höhe des Schildknorpels gelegene, paarig angelegte Drüse. Sie besitzt zwei Lappen, die über einen Isthmus schmetterlingsförmig miteinander verbunden sind. Die Schilddrüsenlappen befinden sich unmittelbar kaudal des Kehlkopfes beidseits neben der Trachea.

Die Angabe der Größe einer gesunden Schilddrüse ist in Jodmangelgebieten wie Deutschland nicht einfach. Das Volumen einer hierzulande normalen Schilddrüse ist etwa zwei- bis dreifach höher als unter einer optimalen Jodzufuhr und beträgt maximal 18 bis 20 Gramm bei Frauen und 20 bis 25 Gramm bei Männern. Als ausreichende Untergrenze wird das Volumen der beiden Daumenendglieder einer Person angesehen (Vosberg und Wagner, 1990).

Das Schilddrüsengewebe besteht hauptsächlich aus Follikeln als kleinste funktionelle Einheit (Abbildung 1). Die durchschnittlich drei Millionen Follikel sind mit einem einschichtigen Epithel ausgekleidet. Innerhalb dieses Epithels befinden sich die Follikelzellen (Thyreozyten), die das von ihnen produzierte Prohormon Thyreoglobulin (TG) in extrazellulären Reservoirs, dem sog. Kolloid, abspeichern (s. Abbildung 1). Die Hauptaufgabe der Thyreozyten ist die Synthese und Sezernierung der Schilddrüsenhormone Thyroxin (Tetraiodthyronin; Kurzform T4) und Trijodthyronin (T3). Hierfür müssen sie ausreichend Jod und Tyrosin aus der Nahrung aufnehmen. Das für die Hormonbiosynthese erforderliche Jodid wird vom Blutplasma in die Thyreozyten aufgenommen. Dieser Vorgang wird als Jodination bezeichnet.

Auf der Follikelzellmembran, die dem Follikellumen zugewandt ist, befindet sich die Schilddrüsenperoxidase (TPO). Sie oxidiert unter H_2O_2 -Verbrauch Jodid zu elementarem Jod. Dieser Vorgang wird als Jodisation bezeichnet. Das so entstandene Jod wird zusammen mit zwei Molekülen der Aminosäure Tyrosin durch das follikuläre Thyreoglobulin zu Monojodtyrosin (MIT) verstoffwechselt. Danach erfolgt eine intramolekulare Kopplung zu Dijodtyrosin (DIT). T3 und T4 entstehen danach entweder aus der Kopplung von zwei DIT-Resten zu T4, oder ein DIT-Rest bindet mit einem MIT-Rest zu T3. In diesem Stadium sind T3 und T4 immer noch kovalent an das TG gebunden, sodass sie zu diesem Zeitpunkt noch als Hormonvorläufer bezeichnet werden. Nach erfolgter Proteolyse des Thyreoglobulins können die Hormone T4 (überwiegend) und T3 an die Blutbahn abgegeben werden (innere Sekretion).

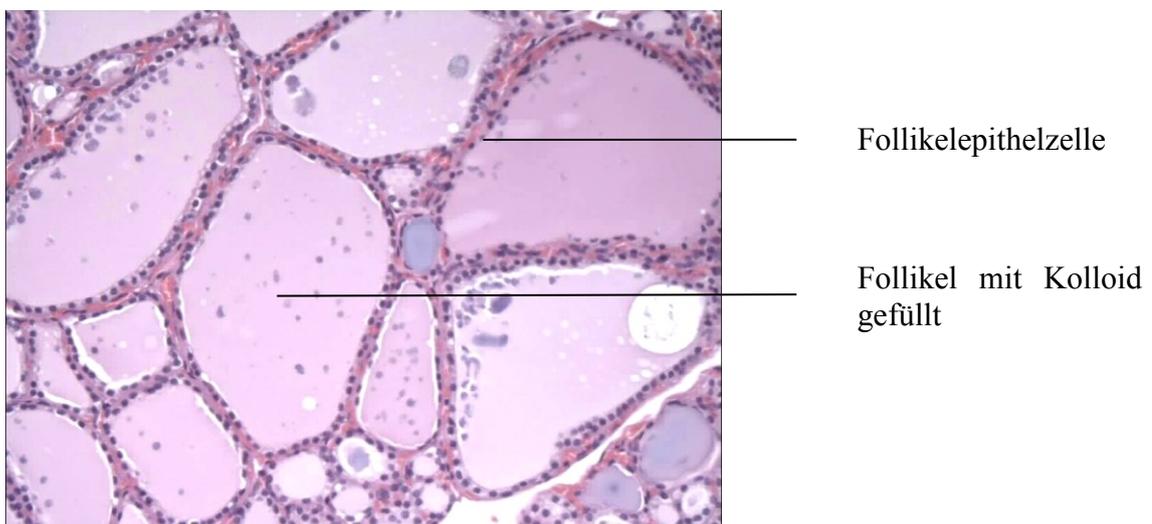


Abbildung 1: Feinbau der Schilddrüse mit Thyreozyten und Follikeln

Der Hauptanteil von T3 wird nicht in der Schilddrüse synthetisiert sondern durch Dejodierung von T4 gewonnen, die außerhalb der Schilddrüse stattfindet. Dies wird als periphere Konversion bezeichnet. Die daran beteiligten Dejodasen kommen ubiquitär im Gewebe vor, sodass jedes Organ selbst seinen Bedarf an T3 regeln kann.

T3 und T4 sind im Plasma zu mehr als 99 Prozent an Transportproteine gebunden: T4 liegt nur zu 0,03 Prozent und T3 zu 0,3 Prozent in freier Form vor. Die Menge der freien Hormone (fT3, fT4), und nicht die Gesamthormonkonzentration, bestimmt die Stoffwechsellage. Die wichtigsten Transportmoleküle sind das Thyroxin bindende Globulin (TBG) und das Thyroxin bindende Präalbumin (TBPA). Die Transportproteine dienen als Pufferreservoir, da die Proteinbindung zum einen ein schnelles Ausscheiden aus dem Organismus verhindert, zum anderen wird bei Schwankungen der Hormonbiosynthese eine kontinuierliche Versorgung der Gewebe mit Schilddrüsenhormon sichergestellt (Löffler und Petrides, 1998).

Die biologische Halbwertszeit für T4 liegt bei fünf bis acht Tagen und für T3 bei neunzehn Stunden. Es gibt verschiedene Inaktivierungsmechanismen: zirka vierzig Prozent des Thyroxins werden durch Monodejodierung in biologisch inaktives T3 (reverses T3) umgewandelt. Weitere vierzig Prozent werden, wie andere Phenole auch, durch Konjugation in der Leber inaktiviert und in eine ausscheidungsfähige Form überführt. Die übrigen zwanzig Prozent werden in der Leber oder Niere durch Enzyme des Aminosäurestoffwechsels desaminiert oder dekarboxyliert und vor ihrer Ausscheidung noch dejodiert. Die Jodausscheidung erfolgt überwiegend renal.

Die Schilddrüsenhormone gelangen nach heutiger Auffassung wahrscheinlich durch einen energieabhängigen Carrier in die Zielzellen und beeinflussen dort den Stoffwechsel. Dazu dringt T3 in den Zellkern ein und bindet dort an zwei verschiedene Rezeptoren (α und β) mit jeweils unterschiedlichen Subtypen (1 und 2). Die α 1- und α 2-Rezeptoren sowie die β 1-Rezeptoren sind im Organismus ubiquitär vorhanden, während die β 2-Rezeptoren nur in bestimmten Organen wie Gehirn, Leber und Myokard zu finden sind. Innerhalb dieser Gewebe sind sie zudem unterschiedlich verteilt. Nach Bindung des T3 wirken die Rezeptoren wie Transkriptionsfaktoren, die mit verschiedenen DNA-Sequenzen interagieren, um eine Zu- oder Abnahme der Genexpression zu erreichen.

T3 und T4 haben eine identische Wirkung, allerdings besitzt T3 eine zehnfach höhere Wirkungsstärke. Beide Hormone steigern, dosisabhängig, den Energieumsatz

und führen außerdem zu einer Aktivierung von zahlreichen Stoffwechselprozessen. Außerdem erhöhen sie die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems.

Auf zellulärer Ebene führen die Schilddrüsenhormone zu einer Stimulierung der energieabhängigen Na^+ - K^+ -Pumpe in den Zellmembranen, was zur Steigerung des intrazellulären ATP-Verbrauchs führt. Hierdurch wird der Grundumsatz des Körpers gesteigert. Um diesen erhöhten Grundumsatz zu ermöglichen, steigern Schilddrüsenhormone ebenfalls die Verfügbarkeit von Kohlenhydraten. Dazu wirken sie in der Leber glykogenolytisch und setzen Glukose als Energieträger frei. Wenn auf diesem Wege nicht genügend Energie zur Verfügung steht, dann können die Schilddrüsenhormone auch glukoneogenetisch wirken. Weil durch diese Mechanismen die Glukosekonzentration im Blut steigt, werden Schilddrüsenhormone auch als milde Insulinantagonisten bezeichnet.

Auf den Fettstoffwechsel haben die Schilddrüsenhormone ebenfalls eine energiebereitstellende Wirkung. Sie führen zu einer Erhöhung der Fettsäurekonzentration im Blut, indem sie Speicherfett aus dem Körperfettgewebe mobilisieren. Dies beruht wahrscheinlich auf einer Aktivierung der Biosynthese von lipolytischen Enzymen. Im Gegensatz zum Kohlenhydratstoffwechsel geschieht dies aber nicht sofort, sondern mit einer Latenzzeit von vier bis sechs Stunden. T3 senkt außerdem den Plasmacholesterinspiegel.

Auf den Proteinstoffwechsel wirken T3 und T4 bei physiologischen Blutspiegeln anabol. Erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentrationen führen aber zum Proteinabbau und wirken somit katabol.

Generell erhöhen Schilddrüsenhormone die Ansprechbarkeit der Gewebe auf Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) und verstärken somit deren Wirkung. Katecholamine haben im Stoffwechsel ähnliche Effekte wie die Schilddrüsenhormone, aber deutlich kürzere Halbwertszeiten.

Im Skelett führen Schilddrüsenhormone zu einer Aktivierung der Osteoblasten- sowie Osteoklastentätigkeit.

T3 fördert auf unterschiedliche Art das kindliche Wachstum. Es stimuliert gleichermaßen die Biosynthese von Wachstumsfaktoren direkt in der Hypophyse als auch die Aktivierung des Knochenstoffwechsels. Die Wirkung auf den Knochenstoffwechsel wird wahrscheinlich durch Modulation von Wachstumsfaktoren, wie Insulin-like-Growth-Factor (IGF) und Epidermal-Growth-Factor (EGF), vermittelt. Ebenso kommt

T3 eine besondere Bedeutung den kindlichen Differenzierungsvorgängen zu, indem es im Rahmen der Hirnentwicklung Dendritenbildung und Myelinisierung der Nervencheiden fördert (Löffler und Petrides, 1998).

Damit die Schilddrüsenhormone im Gehirn ihre Wirkung entfalten können, müssen sie die Blut-Hirn-Schranke passieren. Aktive Transporter befördern hauptsächlich T4 ins Gehirn. Des Weiteren scheint es nur für T4 einen weiteren Aufnahmeweg über die Cerebrospinalflüssigkeit zu geben (Heuer und Visser, 2009). Ebenso wie in anderen Körperregionen wird dann das biologisch aktive T3 aus intrazellulärer Dejodierung von T4 gewonnen. Die Dejodierung, und damit verbundene Wirkung von T3 im ZNS, findet größtenteils nicht in den Neuronen der einzelnen Gehirnnareale statt, sondern vorgelagert an den die Neuronen ernährenden Astrozyten. (Horn und Heuer, 2009). Die Wirkung besteht vor allem in der Vernetzung axodendritischer Kontakte im Stammhirn sowie in der Förderung neuronaler Reorganisationsprozesse in anderen Hirnarealen. Ebenso wird die Differenzierung der Schwannschen Zellen maßgeblich durch Schilddrüsenhormone gefördert (Knipper et al., 1998).

1.1.2 Erkrankungen der Schilddrüse

Die Klassifizierung der Schilddrüsenerkrankungen erfolgt einerseits nach ihrer Dignität (benigne, maligne) und Ätiologie (Autonomie, Autoimmunthyreopathie) und andererseits nach der Stoffwechsellage der Schilddrüsenhormone (eu-, hypo- und hyperthyreot). Darüber hinaus wird nach der Verteilung des betroffenen Gewebes innerhalb des Organs (diffus, knotig), sowie der Lage zum Organ (orthotop, dys- bzw. ektop), unterschieden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind die wesentlichsten Schilddrüsenerkrankungen wie die einknotige, mehrknotige und diffuse Struma, die Autonomie, die Immunthyreopathien der Typen Basedow bzw. Hashimoto und das Schilddrüsenkarzinom erfasst.

Die Struma (lat. Drüsenschwellung) ist eine tast-, sicht- oder messbare Vergrößerung des Schilddrüsenvolumens. Die häufigste Ursache der Struma in Deutschland ist der alimentäre Jodmangel. Um dem entgegenzuwirken, kommt es in Jodmangelgebieten zu einer vermehrten hypophysären TSH-Ausschüttung, was unter anderem zu einem Organwachstum führt (Delange, 1985). Zudem können in der vergrößerten Schilddrüse als Folge des Jodmangels Zysten, Autonomien oder funktionell inaktive Knoten entstehen. Bei etwa zehn Prozent der deutschen Bevölkerung lässt sich eine vergrößerte

Schilddrüse palpieren (Meng und Scriba, 2002). Sonografisch hat sogar zirka ein Drittel der Bevölkerung eine vergrößerte Schilddrüse mit oder ohne knotige Veränderung, wobei es keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt (Reiners et al., 2003). Strumapatienten gehören deshalb zu einer der größten Gruppen in einer nuklearmedizinischen Schilddrüsenambulanz.

Unter einer funktionellen Autonomie der Schilddrüse versteht man eine Gruppe von Erkrankungen, die mit einer erhöhten und von der Hypophyse unabhängigen Hormonproduktion einhergehen. Vereinzelt autonome Follikel sind durchaus physiologisch. Falls die Masse des autonomen Gewebes jedoch überhand nimmt, kann sie den Stoffwechselstatus beeinflussen. Es kommt dann zu einer latenten oder manifesten Hyperthyreose. Sind die autonomen Follikel auf einen Knoten beschränkt, dann liegt eine monofokale Autonomie bzw. ein benignes autonomes Adenom vor. Wenn sich an mehreren Stellen der Schilddrüse Autonomien gebildet haben, besteht klinisch eine multifokale Autonomie. Wenn schließlich die autonomen Zellhaufen mikronodulär und diffus über die ganze Schilddrüse verteilt sind, spricht man von einer disseminierten Autonomie. Pathophysiologisch sind als Ursache Mutationen des TSH-Rezeptors sowie Mutationen der G-Proteine bekannt, die durch Jodmangel bedingt sind. Diese Mutationen erhöhen die Effizienz der Jodverwertung, führen aber letztlich zu einer autonomen Hormonproduktion der Schilddrüse ohne funktionierende Rückkopplung. Wegen des hier herrschenden Jodmangels, und weil therapeutisch eine Radiojodtherapie infrage kommt, sind Patienten mit Autonomien in einer nuklearmedizinischen Schilddrüsenambulanz häufig anzutreffen.

Die Prävalenz des M. Basedow beträgt in Deutschland etwa ein bis zwei Prozent. Eine genetische Disposition mit familiärer Häufung wird beobachtet. Frauen besitzen ein fünffach höheres Erkrankungsrisiko als Männer. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, bei welcher Autoantikörper der IgG-Klasse gebildet werden. Diese Autoantikörper binden an den TSH-Rezeptor der Schilddrüsenzellen und wirken dort agonistisch. Hieraus resultiert eine Hyperthyreose. Die TSH-Rezeptor-Antikörper interagieren zudem mit den Augenmuskeln. Sie führen zu einer Entzündung und häufig auch zu einem Exophthalmus. Dies wird als endokrine Orbitopathie bezeichnet. Da die Behandlung des M. Basedow häufig eine Radiojodtherapie der Schilddrüse erforderlich macht, sind diese Patienten in nuklearmedizinischen Schilddrüsenambulanzen relativ häufig anzutreffen.

Die chronische Autoimmunthyreoiditis gehört zu den häufigsten Ursachen für eine erworbene Hypothyreose. Prinzipiell können eine atrophische und eine hypertrophische Verlaufsform unterschieden werden, wobei die erstere mit einer Schrumpfung der Schilddrüse und die letztere mit einer Struma einhergeht. In Deutschland überwiegt mengenmäßig die atrophische Verlaufsform. Strenggenommen ist nur die hypertrophische Verlaufsform die eigentliche Hashimoto-Thyreoiditis. Im klinischen Sprachgebrauch werden der Einfachheit halber aber beide Formen so bezeichnet. Laborchemisch können thyreoidale Peroxidase-Antikörper (TPO-AK) im Blut von 80-90 Prozent der Patienten nachgewiesen werden. Diese Antikörper führen zu einer Autoimmunreaktion, die eine lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse und schließlich eine schleichende und irreversible Zerstörung von Schilddrüsenfollikeln nach sich zieht. Die Inzidenz pathologischer TPO-AK-Spiegel liegt bei Screeninguntersuchungen in einer Größenordnung von etwa 7 Prozent (Valdes et al., 2017). Die Hashimoto-Thyreoiditis gehört somit zu den häufigsten Erkrankungen in einer Schilddrüsenambulanz.

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome gehören zu den selteneren Tumorentitäten. Patienten mit einem papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinom haben aber eine ausgezeichnete Prognose und werden deshalb nicht selten über viele Jahre hinweg ambulant behandelt. Zudem gehört häufig die Radiojodtherapie zum Behandlungskonzept. Deshalb sind auch diese Patienten häufig in einer nuklearmedizinischen Schilddrüsenambulanz anzutreffen.

1.1.3 Schilddrüsenfunktionsstörungen

Eine normale Schilddrüsenfunktion wird als Euthyreose bezeichnet. Eine Unterfunktion der Schilddrüse nennt man Hypothyreose. Dabei sind Störungen auf hypophysärer (sekundäre Hypothyreose) oder hypothalamischer Ebene (tertiäre Hypothyreose) sehr selten. Viel häufiger ist die Hypothyreose infolge einer iatrogenen Maßnahme (Operation, Radiojodtherapie, Medikation mit Thyreostatika) oder krankheitsbedingt (Thyreoiditis, extremer Jodmangel). In jedem Fall sinkt die Konzentration der Schilddrüsenhormone im Blut ab, was eine unzureichende Versorgung der Körperzellen mit Schilddrüsenhormonen zur Folge hat. Laborchemisch ist das TSH erhöht, während fT4 und/oder fT3 verringert sind (Tabelle 1). Ist die Funktionsstörung noch nicht sehr ausgeprägt, so bezeichnet man sie als subklinische oder auch latente Hypothyreose. Hierbei ist das TSH ebenfalls erhöht, fT3 und fT4 aber referenzwertig.

Tabelle 1: Schilddrüsenfunktionsstörungen

Bezeichnung	TSH	fT3, fT4
Hypothyreose	erhöht	verringert
latente Hypothyreose	erhöht	normal
Euthyreose	normal	normal
latente Hyperthyreose	verringert	normal
Hyperthyreose	verringert	erhöht

Die Hypothyreose zeichnet sich durch ihre hohe Symptomvielfalt aus. Gerade durch den lang andauernden und zumeist schleichenden Verlauf wird die Hypothyreose aufgrund klinisch kaum merklicher Veränderungen erst spät erkannt. Im Anfangsstadium überwiegen daher unspezifische Symptome wie Konzentrationsstörungen, Müdigkeit oder Leistungsrückgang. Die Symptome der herabgesetzten Stoffwechsellage werden im höheren Alter häufig als physiologischer Alterungsprozess fehlgedeutet oder anderen Erkrankungen (Altersdepression, -senilität) zugeordnet. Die allgemein herabgesetzte Stoffwechsellage führt zu einer Verlangsamung zahlreicher Körperfunktionen. Häufige Symptome sind Müdigkeit, Antriebslosigkeit, verstärktes Frieren, Schwäche, depressive Verstimmungen, Obstipation, Libido- und Potenzverlust sowie Menstruationsstörungen. Neurologisch ist eine Verlangsamung der Sehnenreflexe, insbesondere der Achillessehnenreflexzeit, nachweisbar. Eine Innenohrschwerhörigkeit kann auch Folge einer Hypothyreose sein. Die Stimme ist eher heiser, die Sprachmotorik scheint verlangsamt. Charakteristisch ist eine ödematös-teigige Ablagerung von Glykosaminoglykanen v.a. im Gesicht (periorbital), welches zu einem aufgeschwemmten Aussehen mit Augenlidödemen führt. Im Gegensatz zu anderen ödematösen Schwellungen bleiben nach Druck keine Dellen auf der Haut zurück. Des Weiteren sind im Bereich der Haut und Hautanhangsgebilde eine blasse, trockene, raue Haut, sowie raues und struppiges Haar mit Neigung zu Haarausfall typisch. Die Zunge ist ebenfalls vergrößert.

Die Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) kann ebenfalls iatrogen (Behandlung mit Schilddrüsenhormon) oder krankheitsbedingt (z. B. Autonomie, M. Basedow) sein. Bei der manifesten Form ist das TSH verringert und fT3 und/oder fT4 erhöht (Tabelle 1). Die subklinische Hyperthyreose zeichnet sich durch normwertige periphere Hormone und verringertes TSH aus.

Klinisch geht eine Hyperthyreose mit Herzrasen, Arrhythmie, verstärktem Schwitzen, Gewichtsabnahme, muskulärer Schwäche, Dys- und Amenorrhoe, Schlafstö-

rungen, innerer Unruhe, Nervosität und einem feinschlägigen Tremor einher. Aufgrund einer generell gesteigerten adrenergen Aktivität zeigen sich typische Symptome der Haut sowie des äußeren Erscheinungsbildes. Die Haut ist bei diesen Patienten eher warm, gut durchblutet (rötlich), feucht und neigt zum Schwitzen bzw. zu Wärmeintoleranz. Die Augen glänzen und der Lidspalt ist erweitert.

1.2 Angst, Depressivität und Befindlichkeit

1.2.1 Angst

Angst ist die natürliche Reaktion des Menschen auf Gefahren. Im menschlichen Organismus finden hierbei unterschiedliche Anpassungsreaktionen statt, die sich auf körperlicher Ebene in Flucht- oder Vermeidungsreaktionen äußern. Von der physiologischen Angstreaktion des Körpers werden sog. Angststörungen abgegrenzt, bei denen die Angstreaktionen nicht mehr angemessen, sondern pathologisch sind. In der Folge kann es zu einer andauernden Störung bzw. Fehlsteuerung des Angst-Stress-Reaktionssystems kommen. Das Problem besteht zumeist darin, dass die Angst bei Angststörungen eine Eigendynamik entwickelt, in deren Folge die Angstreaktion permanent aufrecht erhalten wird und eigentlich nichts mehr mit „Realängsten“ zu tun hat. Einerseits ist die Angstreaktion hierbei in nicht wirklich gefährlichen Situationen unangemessen übertrieben, andererseits führt dieses Verhalten zu einer ausgeprägten Erwartungsangst und in deren Folge zu weiteren psychischen Belastungen (RKI-GBE 21, 2010).

Gemäß der WHO-Klassifikation werden Angststörungen im Kapitel F4 (neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen) der ICD-10 (Internal Classification of Diseases) kodiert (Tabelle 2).

Tabelle 2: Einteilung der Angststörungen gemäß ICD-10

Beschreibung	ICD Code	Name der Erkrankung
F 40 Phobische Störungen	F 40.0	Agoraphobie, Akrophobie
	F 40.1	Soziale Phobie
	F 40.2	Spezifische Phobie
	F 40.8	Sonstige phobische Störung
	F 40.9	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet
F 41 Andere Angststörungen	F 41.0	Panikstörungen
	F 41.1	Generalisierte Angststörungen

Die Daten des Bundes-Gesundheitssurveys von 1998 (Wittchen et al. 1999) zeigen eine 12-Monats-Prävalenz von 14,2% der Erwachsenen, von 18 bis 65 Jahren, für das Auftreten einer klinisch relevanten Angststörung. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer. Die Lebenszeitprävalenz ist mit 20% (Ergebnis Niederlande) deutlich höher (Bijl et al. 2000).

1.2.2 Depressivität

Die Depression ist eine psychische Störung der Gemütslage. In der Psychiatrie wird diese den affektiven Störungen zugeordnet. Gemäß ICD-10 werden Depressionen in der Kategorie F32.- eingeordnet. Nach der nationalen Versorgungsleitlinie (S3-Leitlinie, unipolare Depression, 2015) der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), werden drei Hauptsymptome von sieben Zusatzsymptomen unterschieden, die je nach Konstellation zu unterschiedlichen Schweregraden führen (s.u.), wenn diese länger als zwei Wochen andauern. Hauptsymptome sind eine getrübe Stimmungslage, Interessensverlust bzw. Freudlosigkeit und Antriebsmangel mit erhöhter Ermüdbarkeit. Zusatzsymptome sind verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, negative bzw. pessimistische Zukunftsperspektiven, suizidale Gedanken bzw. Handlungen, Schlafstörung und verminderter Appetit. Liegen zwei Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome vor, spricht man von einer leichten Depression. Das Auftreten weiterer ein bis zwei Zusatzsymptome kennzeichnet eine mittelschwere Depression während drei Hauptsymptome und vier oder mehr Zusatzsymptome einer schweren Depression zugeordnet werden. Im zeitlichen Verlauf werden monophasische von rezidivierenden Episoden sowie ein bipolarer Verlauf unterschieden (S3-Leitlinie DGPPN).

Affektive Störungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen (Murray und Lopez 1996). Die 12-Monats-Prävalenz liegt in Deutschland bei 9% der 18-65-jährigen. Frauen sind mit 12% doppelt so häufig betroffen wie Männer mit 6% (Jacobi et al. 2014). Die Lebenszeitprävalenz ist deutlich höher und liegt im Durchschnitt bei 19%, wobei Frauen mit 25% eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit besitzen an einer depressiven Störung zu erkranken als Männer (12%).

1.2.3 Befindlichkeit

Der deutsche Begriff der Befindlichkeit bezeichnet laut Duden den „seelischen Zustand, in dem ein Mensch sich befindet“, d.h. das subjektive Empfinden bzw. Erleben des körperlichen und seelischen Allgemeinzustandes. Das sog. Wohlbefinden, gewissermaßen als positiver Ausdruck der Befindlichkeit, stellt die definitorische Grundlage des Gesundheitsbegriffes der WHO dar. Hierbei wird von einem „Zustand des vollständigen körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefinden“ gesprochen.

Die Befindlichkeit zählt konzeptionell zu den sogenannten „patient reported outcomes“ (PROs), deren Quantifizierung grundsätzlich unter dem Vorbehalt steht, dass nur Angaben des Patienten zur Beurteilung zur Verfügung stehen, die stark durch individualpsychologische und kognitive Faktoren beeinflusst werden. Die Messung des Befindens kann daher stets nur anhand bestimmter Messbehelfe erfolgen, die einzelne oder auch kombinierte Dimensionen abbilden. Die den Befragungsinstrumenten zugrunde liegenden Konstrukte müssen durch gesonderte Studien validiert werden.

Klinisch wichtige Konstrukte, mit denen verschiedene Dimensionen der Befindlichkeit gemessen werden, sind die allgemeine und/oder gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL- Health Related Quality of Life) oder psychologische Messskalen, wie etwa zur Erfassung von Depressivität oder Angststörungen. In der vorliegenden Arbeit wurde dafür der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) verwendet. Dies ist ein Fragebogen, bestehend aus 14 alternierenden Fragen zur Selbstbeurteilung von Symptomen der Depressivität und Angst. Je höher der Score für die jeweilige Skala, desto mehr leiden die Patienten unter Angst- bzw. Depressionssymptomen und dementsprechend schlechtem Befinden. Die Testanleitung zielt auf selbstständige Bearbeitung des Fragebogens, der aber auch vorgelesen werden kann. Beurteilungszeitraum ist die jeweils letzte Woche. Das Verfahren kann als Screeninginstrument und zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden und beruht auf einer Arbeit von Zigmond und Snaith (1983). Die deutsche Version des HADS (HADS-D) befindet sich bereits in der 3. Auflage (2011) und wurde von der Arbeitsgruppe um Hermann-Lingen weiterentwickelt.

1.3 Fragestellung und Hypothese

Verschiedene Arbeitsgruppen haben bereits untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenfunktion und der Befindlichkeit besteht. Von Larisch et al.

(2004) wurde die Befindlichkeit von 254 Patienten (Durchschnittsalter 56 Jahre), die sich aufgrund verschiedener Indikationen einer Radiojodtherapie (RJT) unterzogen haben, oder sich im Rahmen eines onkologischen Follow-up vorstellten, mit Hilfe der Kurzform des „General Health Questionnaire“ (GHQ-12; Goldberg und Hillier 1979) untersucht und mit dem aktuellen Schilddrüsen-Hormonstatus in Bezug gesetzt. Bei den Patienten im onkologischen Follow-up wurde vor der Untersuchung die Hormonsubstitution für 5 Wochen abgesetzt, um eine ggf. bestehende Hypothyreose zu erkennen. In dieser Studie wiesen mehr als 80 % der Patienten mit Hypothyreose einen abnormalen GHQ12-Score auf. Diesbezüglich bestand ein signifikanter Unterschied zu allen anderen Gruppen außer denjenigen mit subklinischer Hypothyreose. Das Risiko für eine kritische Verschlechterung der Stimmung („critical mood deterioration“) war bei einer Hypothyreose 7-fach höher im Vergleich zu einer Eu- bzw. Hyperthyreose.

Demet und Kollegen (2002) verglichen Hyperthyreote (n=32) mit einer euthyreoten Kontrollgruppe (n=30) bezüglich Angstsymptomatik und Depressivität. Als Messinstrumente wurden Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) sowie der HADS verwendet. Die Gesamtscores für HAM-A/D zeigten signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe. Jedoch zeigten sich für den HADS keine Unterschiede. In der post-hoc Analyse (Wilks Lambda) zeigten sich signifikante Unterschiede für mehrere Items in der HAM-D-Skala und jeweils ein Item in der HAM-A und HADS-Skala (D7). Ebenfalls zeigten sich, wie zu erwarten, positive Korrelationen zwischen fT4-Konzentration und HAM-A sowie TSH und HAM-A.

In den zitierten Studien wurde nicht auf die Ursache der Schilddrüsenfunktionsstörung eingegangen. Es ist aber durchaus denkbar, dass die Befindlichkeit beispielsweise bei einer Basedowschen Erkrankung auf eine andere Weise beeinträchtigt ist als bei einer Autonomie, obwohl in beiden Fällen die gleiche Stoffwechsellage vorliegt.

Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb zu überprüfen, welchen Einfluss die Stoffwechsellage einerseits und die Art der Schilddrüsenerkrankung andererseits auf die Befindlichkeit des Patienten haben. Als Testkriterium dafür diente der HADS. Die Hypothese war, dass eine Hypothyreose und eine Hyperthyreose die HADS-Scores für Angst und Depressivität erhöht. Außerdem war die Hypothese, dass dieser Effekt bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen unterschiedlich ausgeprägt ist.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die Studienteilnehmer waren die Patienten einer seit vielen Jahren etablierten Schilddrüsenambulanz (Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Lüdenscheid, Leitung: Prof. Dr. Rolf Larisch). Alle Patienten wurden von Ihrem Hausarzt zur Untersuchung der Schilddrüse überwiesen; häufig handelte es sich um Vor- oder Nachuntersuchungen bei geplanter oder bereits durchgeführter Radiojodtherapie.

Alle Patienten bekamen durch das medizinische Personal der Patientenaufnahme die deutsche Version der ‚Hospital Anxiety and Depression Scale‘ (HADS-D), ausgehändigt. Sie sollten die Fragen während der Wartezeit vor dem Arztkontakt selbständig ausfüllen. Dafür hatten sie mindestens 10 Minuten Zeit. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, dass dieser Test mögliche psychische Symptome als Folge ihrer Schilddrüsenerkrankung quantifizieren kann. Eine Selektion der Patienten fand nicht statt. Die Bögen wurden in der Krankenakte abgeheftet und das Testergebnis bei der Befundung der Untersuchung ggf. besprochen und berücksichtigt. Bei Folgeuntersuchungen desselben Patienten wurde auf die gleiche Art und Weise verfahren.

Insgesamt wurden die Daten aller Ambulanzpatienten aus einem Zeitraum von 18 Monaten für die vorliegende Studie nach Deidentifikation in anonymisierter Form ausgewertet.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Klinische Diagnose

Bei allen Patienten wurde von einem erfahrenen Kliniker eine Anamnese bezüglich Schilddrüsenerkrankungen, weiterer Krankheiten, Medikation, Vorbefunde und aktuellen Beschwerden erhoben. Bei allen Patienten wurden Laborparameter erhoben, die mindestens aus den freien peripheren Schilddrüsenhormonen und dem TSH bestanden. Bei klinischem Anhalt für eine Immunthyreopathie wurden zusätzlich die erforderlichen Antikörper bestimmt. Alle Patienten wurden klinisch untersucht und erhielten zudem ein Schilddrüsenultraschall. Bei Bedarf wurde eine Szintigraphie der Schilddrüse durchgeführt.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Diagnostik ergaben sich folgende Diagnosekategorien, die in Tabelle 3 aufgelistet sind.

Tabelle 3: Diagnosekategorien

Code	Freitext
E04.0	Struma diffusa (colloides) oder Struma simplex
E04.1	einknotige Struma, Schilddrüsenknoten (zystisch) o.n.A., Struma nodosa colloides (cystica)
E04.2	mehrknotige (zystische) Struma o.n.A., adenomatöse Schilddrüse, multifokale Autonomie
E05.0	Morbus Basedow
E05.1	Hyperthyreose mit toxischer, einknotiger Struma; autonomes Adenom
E05.2	alle Hyperthyreosen mit toxischer, mehrknotiger Struma, wie toxische Struma nodosa o.n.A.; multiple Autonomie
E06.3	Autoimmunthyreoiditis, v.a. Hashimoto-Thyreoiditis (struma lymphomatosa Hashimoto)
C73	differenzierte Karzinome (papilläres und follikuläres Karzinom), medulläre Karzinome (C-Zellen-Ca), undifferenzierte Karzinome
o.B.	Ohne pathologischen Befund
Z.n.RJT	Zustand nach Radiojod-Therapie
Z.n.OP	Zustand nach Operation
Z.n.RJT+ OP	Zustand nach Radiojod-Therapie und Operation
sonstige	den anderen Diagnosegruppen nicht zuzuordnen

Die Patienten wurden in insgesamt 13 Diagnose-Gruppen unterteilt. Zur besseren Übersichtlichkeit geschah dies – solange es möglich war – in Anlehnung an die aktuelle „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD10-GM). Die Schilddrüsenerkrankungen entsprechen in dieser Klassifikation überwiegend den Kategorien E04 bis E06.

Die Diagnose E04.0 entsprach der diffusen Struma. Wichtigstes Kriterium war die Größe der Schilddrüse. Alle Patienten mit dieser Diagnose waren euthyreot. Wenn sonographisch und/oder szintigraphisch ein einzelner Knoten nachweisbar war, dann änderte sich die Diagnose in E04.1. Mehrere Knoten führten zu der Diagnose E04.2.

Patienten, bei denen eine Diagnose der Kategorie E05 vorlag, waren hyperthyreot, latent hyperthyreot oder unter thyreostatischer Medikation euthyreot. Die Diagnose unterschied zwischen der Ursache der Schilddrüsenfunktionsstörung: E05.0 entsprach der

diffusen Autonomie bzw. dem Morbus Basedow, E05.1 der monofokalen Schilddrüsenautonomie und E05.2 der multifokalen Autonomie.

Die ICD unterscheidet nicht zwischen Folgezuständen nach einer definitiven Therapie (Operation oder Radiojodtherapie) der Schilddrüse und Normalbefunden. Alle diese Patienten würden die Diagnose E07.9 erhalten. Für die vorliegende Untersuchung wurde diese ICD-Kategorie weiter aufgeteilt. Patienten, bei denen klinisch, laborchemisch und sonographisch kein pathologischer Schilddrüsenbefund erhoben werden konnte, erhielten die Diagnose „ohne klinischen Befund“ (o. B.). Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine Radiojodtherapie durchgeführt wurde, und die jetzt bis auf eine eventuelle Schilddrüsenhormongabe keine weitergehende Therapienotwendigkeit mehr aufwiesen, erhielten die Diagnose „Zustand nach Radiojodtherapie“. Patienten, bei denen dies durch eine Operation erreicht wurde, erhielten die Diagnose „Zustand nach Operation“. Schließlich gab es noch Patienten mit „Zustand nach Operation und Radiojodtherapie“, bei denen beide Therapieverfahren notwendig gewesen waren.

Sehr selten gab es auch „sonstige“ Patienten, die mit den bisher aufgeführten Diagnosen nicht korrekt klassifiziert waren. Dazu gehörten Patienten mit angeborenen Funktionsstörungen der Schilddrüse, wie zum Beispiel dem Pendred Syndrom, oder selteneren Schilddrüsenentzündungen, wie zum Beispiel der Thyreoiditis de Quervain.

2.2.2 Labordiagnostik

Bei allen Patienten wurden die Laborparameter fT3, fT4 und TSH mit einem kommerziell erhältlichen Enzymimmunoassay (Abbott Health, Wiesbaden) im Rahmen der klinischen Laborroutine bestimmt. Die Normbereiche sind in der Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4: Erhobene Laborparameter mit Normbereich

Parameter	Einheit	Normbereich
fT3	pmol/l	2,23-5,35
fT4	pmol/l	9,14-23,8
TSH	mU/l	0,49-4,67

Der Normbereich lag somit für fT3 bei 2,23 - 5,35 pmol/l, für fT4 bei 9,14 - 23,8 pmol/l und für TSH bei 0,49 - 4,67 mU/l. Bei Werten in diesen Bereichen waren die

Patienten euthyreot. Eine manifeste Hypothyreose zeichnete sich durch eine verringerte Konzentration der peripheren Hormone fT4 und/oder fT3 sowie eine erhöhte TSH-Konzentration im Blut aus. Bei der latenten Hypothyreose fanden sich normale periphere Hormonwerte bei erhöhtem TSH. Eine Hyperthyreose lag bei einer Erhöhung der peripheren Hormone und einer Suppression des TSH-Werts vor. Bei einer latenten Hyperthyreose war nur das TSH supprimiert bei normwertigen fT3- und fT4-Werten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Gruppeneinteilung des Schilddrüsenhormonstatus

Gruppe	TSH	fT3, fT4	SD-Status
Gruppe 1	erhöht	verringert	Hypothyreose
Gruppe 2	erhöht	normal	latente Hypothyreose
Gruppe 3	normal	normal	Euthyreose
Gruppe 4	supprimiert	normal	Latente Hyperthyreose
Gruppe 5	supprimiert	erhöht	Hyperthyreose

2.2.3 Der HADS

Der HADS - D ist die deutsche Adaptation der englischen Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond und Snaith, 1983), der gezielt zum Einsatz bei körperlich Kranken entwickelt wurde. Er dient sowohl als Screeninginstrument zur Suche nach seelischen Störungen als auch zur Verlaufsdokumentation unter Behandlung. Vorwiegend wird er bei Erwachsenen, die unter primär körperlichen Erkrankungen leiden, in deren Verlauf psychosoziale Faktoren mitwirken oder eine psychische Komorbidität eine Rolle spielt, in der somatisch-medizinischen Routine eingesetzt (z.B. in der Onkologie, der Kardiologie oder der Diabetologie). Der Fragebogen zeichnet sich durch seine Kürze von 14 Items aus, aus denen durch Aufsummierung je ein Angst- (HADS - A) und ein Depressivitäts- (HADS - D) - Score gebildet werden. Je höher die jeweilige Summe, desto stärker war die Tendenz zu ängstlichen bzw. depressiven Gefühlen der Patienten. Die Bearbeitungszeit beträgt lediglich ca. 5 Minuten, die Auswertzeit ca. 1 Minute.

Die Skala erfasst die bei körperlich Kranken häufigsten Störungsformen, auch im Fall leichterer Ausprägung. Sie verzichtet auf körperliche Indikatoren psychischen Befindens, die in der Zielklientel häufig Ausdruck der körperlichen Krankheit und nicht einer psychischen Störung sind. Der Test beruht auf der Selbsteinschätzung des Patienten über sein Befinden in der letzten Woche.

Fragebögen, die nicht korrekt oder unvollständig ausgefüllt abgegeben wurden, wurden nicht zur weiteren Auswertung zugelassen. Dabei wurde aber – gemäß den Auswertungsbestimmungen des HADS – ein fehlendes Item pro Subskala toleriert. In diesen Fällen wurde das fehlende Item durch den Mittelwert der übrigen sechs vorhandenen Items der Subskala ersetzt.

Die Subskalen (Angstskala, Depressionsskala) bestanden aus jeweils sieben Items, die in alternierender Reihenfolge abgefragt wurden. Die Antwortmöglichkeiten entsprachen einer vierstufigen Likertskala mit Werten zwischen 0 und 3. Die Schlüsselrichtung wechselte bei den verschiedenen Fragen. Je Subskala ergab sich durch Addition der Einzelwerte ein Summenwert, der von 0 bis 21 reichen konnte. Je höher die jeweilige Summe, desto stärker war die Tendenz zu ängstlichen bzw. depressiven Gefühlen der Patienten.

Die Werte der Subskalen und ihre Bedeutung können der Tabelle 6 entnommen werden.

Im Folgenden bezieht sich die Bezeichnung HADS - D nicht auf die deutschsprachige Version des HADS, sondern auf die Subskala Depression.

Tabelle 6: Werte und Ergebnis der Subskalen

Summenwert	Beurteilung
≤ 7	unauffällig
8-10	grenzwertig
≥ 11	auffällig
11-14	schwere Symptomatik
15-21	sehr schwere Symptomatik

Der HADS ist ein Instrument zur Selbstbeurteilung von Angst und Depressivität bei Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden bzw. Erkrankungen und wurde bei den Patienten, die im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht wurden, auch so eingesetzt. Hauptanwendungsgebiete liegen im Bereich der somatischen Medizin (Kliniken, Ambulanzen, Arztpraxen). Er dient als Screeningverfahren in der Differentialdiagnostik funktioneller Störungen sowie in der Erfassung und Verlaufsdokumentation reaktiver Störungen bei körperlich Kranken auch im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen, z.B. zur Evaluation von Behandlungseffekten.

Die deutsche Version des HADS ist, ebenso wie das englische Original, auf kardiologische Patienten normiert, stellt aber auch repräsentative Normwerte für die Gesamtbevölkerung zur Verfügung. Der Gesamt-Punktwert gilt als Indikator der allgemeinen psychischen Befindlichkeit. Hierbei werden auch leichtere Ausprägungen psychischer Störungen erfasst, die in der somatischen Medizin häufig vorliegen. Zur Diagnostik schwerer psychopathologischer Symptome/Syndrome ist der HADS hingegen nicht geeignet (Herrmann-Lingen et al. 2011).

Die Skala wurde zur psychischen Evaluierung von Patienten mit unterschiedlichsten Erkrankungen eingesetzt und gilt unter testtheoretischen Aspekten als weitgehend robust (Erim et al. 2009, Christodoulou et al. 2010, Mitchell et al. 2010, Cameron et al. 2011, Gibbons et al. 2011, Kang et al. 2013, Kjaergaard et al. 2013, Scholz et al. 2013, Stafford et al. 2014). Cronbachs Alpha als Maß der Reliabilität betrug in der deutschen Eichstichprobe (n = 6200) für die Angst-Subskala 0,8 und für die Depressivitäts-Subskala 0,81. Die Retest-Reliabilität innerhalb von zwei Wochen betrug $r = 0.84$ bzw. $r = 0.85$, nach längeren Intervallen von über sechs Wochen jeweils $r = 0.70$, was für eine hinreichende Änderungssensitivität spricht. Die zweifaktorielle Struktur der Skala konnte an der Eichstichprobe eindeutig bestätigt werden. Die konvergente Validität ist durch dokumentierte Zusammenhänge mit konstrukt-nahen Verfahren belegt (Herrmann-Lingen et al. 2011).

Statistische Kennwerte der Skala sind:

- Sensitivität für Identifikation depressiver Zustände 80%
- Sensitivität für Identifikation ängstlicher Zustände 85%
- Spezifität für Identifikation depressiver Zustände 85%
- Spezifität für Identifikation ängstlicher Zustände 80%

2.2.4 Statistische Verfahren

Für metrische Parameter wie das Patientenalter oder die HADS-Summen wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Diskrete Parameter, wie das Geschlecht oder die Angaben zum Hormonstatus (hypothyreot/latent hypothyreot/euthyreot/latent hyperthyreot/hyperthyreot), wurden durch die Angabe einer Häufigkeitsverteilung charakterisiert.

Der Vergleich metrischer Parameter zwischen zwei Gruppen (beispielsweise Patientenalter bei Frauen und Männern) erfolgte mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben. Bei mehr als zwei Gruppen (zum Beispiel für die fünf Kategorien des Hormonstatus) wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) verwendet. Für Gruppenvergleiche im Hinblick auf diskrete Parameter (zum Beispiel Vergleich der Geschlechter hinsichtlich der Häufigkeit bestimmter Diagnosen) kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz; beim Vorliegen einer 4-Felder-Tafel der in diesem Fall zuverlässigere exakte Fisher-Test.

Unterschiede zwischen abhängigen metrischen Größen, zum Beispiel der Summenscore für Angst (HADS - Summe A) oder der Summenscore für Depressivität (HADS - Summe D), wurden mit dem t-Test für abhängige Stichproben ausgewertet. Der Zusammenhang zwischen stetigen Parametern, zum Beispiel Zusammenhang zwischen Lebensalter der Patienten und Punktscore des HADS, wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson quantifiziert und auf statistische Signifikanz geprüft (Sachs 2004, Bortz und Weber 2005, Pospeschill 2006).

Eine multifaktorielle Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des „Allgemeinen linearen Modells“ vorgenommen (Bender et al. 2007). Dieses Verfahren erlaubt die Untersuchung der Assoziation zwischen einer Zielvariablen (hier: Punktscore im HADS) und mehreren stetigen und diskreten Einflussparametern (hier: Alter, Geschlecht, Hormonstatus). Dabei werden adjustierte Zusammenhänge berechnet, das heißt, der Zusammenhang zwischen Einflussparametern und Zielvariablen wird unter rechnerischer Kontrolle der übrigen Einflussparameter bestimmt. Letztere werden also jeweils rechnerisch konstant gehalten. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass eine Abschätzung des Einflusses jedes einzelnen Parameters auf die HADS-Punktscore möglich ist, ohne dass Interaktionen zwischen diesen Einflussparametern das Ergebnis erheblich beeinflussen (Gilmore 2008). Im sog. generalisierten Modell wird, anstelle der Abstandsminimierung, eine robustere Wahrscheinlichkeitsmaximierung vorgenommen und mit einem Wald-Test auf Signifikanz getestet. Neben einer einfachen linearen Modellgleichung erlaubt das Modell die Verwendung von nichtlinearen höhergradigen Polynomen. Als besonders geeignet zur Kurvenanpassung an ein Kollektiv, mit erwarteten Anstiegen der Skalen an beiden Enden, erwies sich ein linear-quadratisches Modell. Der zusätzliche lineare Anteil gleicht dabei eine leichte Schiefelage in der zugrunde liegenden parabolischen Funktion aus. Für ein binäres Entscheidungskriterium, im Sinne eines

normalen versus pathologischen Testergebnisses, wurde das generalisierte Modell als logistische Regression mit einer binomialen Verteilung berechnet.

Als Grenze zur statistischen Signifikanz wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ angesetzt (Bender und Lange 2001). Die Erstellung der Tabellen, Diagramme und Abbildungen sowie deren Auswertungen wurde mit IBM - SPSS 19, MS Excel 2010 und MS Word 2010 durchgeführt.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 1388 Untersuchungen erfasst. Für 1110 Datensätze (79,8%) lagen alle Einschlusskriterien vor. Diese Datensätze wurden in der statistischen Auswertung berücksichtigt. Zu den Einschlusskriterien zählten auswertbare HADS-Fragebögen (s.a.2.2.3) sowie vorhandene relevante Laborparameter (TSH, fT3, fT4). Mit Hilfe der Laborparameter konnten die Patienten einem eindeutigen Schilddrüsenhormonstatus zugeordnet werden (s.a. Tabelle 5). Patienten, die die Ambulanz mehrmals aufsuchten, sog. Wiederholer, wurden mit dem Fragebogen ihrer Erstuntersuchung berücksichtigt. Für sechs Patienten fehlte eine Geschlechts- für drei Patienten eine Altersangabe; ein Patient gab weder Alter noch Geschlecht an. Diese Patienten wurden ebenfalls in die Auswertung miteinbezogen. Die Fallzahl (n = 1110) wurde bei den Auswertungen, die das Patientenalter oder das Geschlecht betrafen, dementsprechend angepasst. Die Daten wurden in einer Excel-Tabelle erfasst, auf Plausibilität geprüft und in das Format des verwendeten Statistik-Programms (SPSS 19) konvertiert.

3.1 Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Patientenbasisdaten

Die Erhebung der Daten fand zwischen Januar 2005 und Juni 2006 statt.

Die Stichprobe bestand aus 227 männlichen (20,6 %) und 877 weiblichen Patienten (79,4 %), sowie sechs Patienten, die keine Angabe zum Geschlecht gemacht hatten. Drei Patienten haben keine Altersangabe gemacht. Das Lebensalter der übrigen 1007 Patienten lag zwischen 15 und 100 Jahren mit einem Mittelwert \pm Standardabweichung von $56,0 \pm 15,3$ Jahren. Die prozentuale Häufigkeit der Altersgruppen kann der Abbildung 2 entnommen werden und verteilt sich folgendermaßen: 194 Patienten (17,5 %) waren maximal 40 Jahre alt. In die Altersgruppe von 41 bis 60 Jahre entfielen 440 Patienten (39,7 %) und für weitere 422 Patienten (38,1 %) waren Altersangaben zwischen 61 und 80 Jahre dokumentiert. Auf die Gruppe der über 80-Jährigen entfielen 51 Patienten (4,6 %).

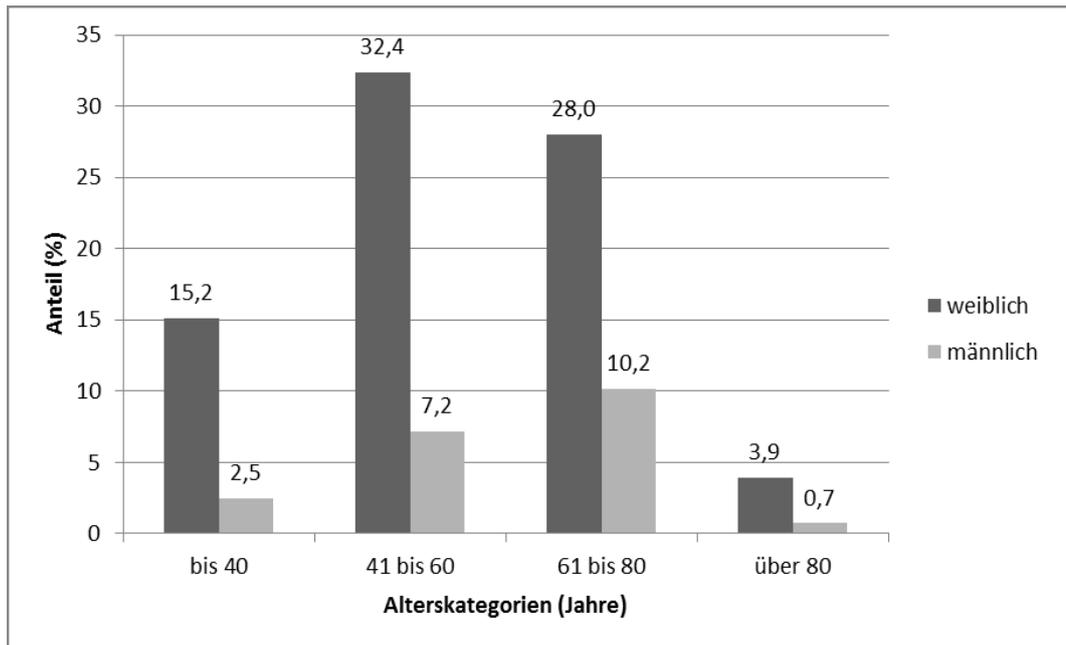


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Altersangaben

Im Durchschnitt waren Frauen zum Zeitpunkt der Untersuchung mit $55,4 \pm 15,4$ Jahren geringfügig jünger als Männer mit durchschnittlich $58,3 \pm 14,6$ Jahren (Abbildung 3). Der Unterschied war statistisch signifikant (t-Test, $p = 0,0096$; Abbildung 3). In allen Alterskategorien überwog der Anteil der weiblichen Patienten (Abbildung 2).

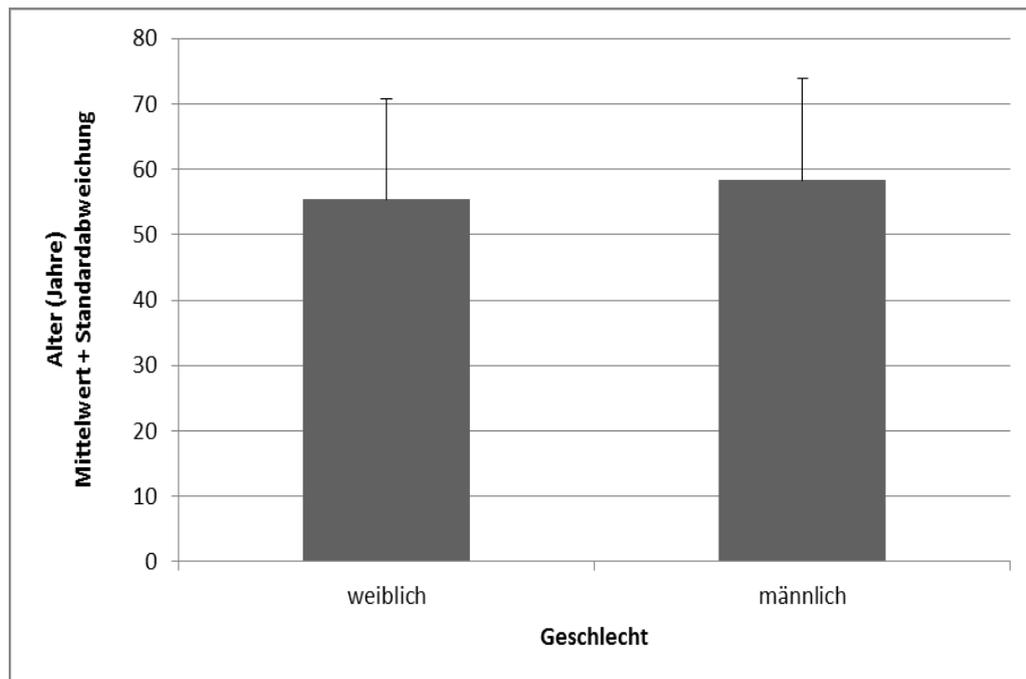


Abbildung 3: Vergleich des Lebensalters bei weiblichen und männlichen Patienten

3.1.2 Diagnosen und Befunde

Die Tabelle 7 zeigt die Diagnose-Kategorien in der untersuchten Stichprobe nach Geschlecht. Häufigste Diagnose war der „Zustand nach Radiojodtherapie“, was bei 193 von 1104 Fällen angegeben war (17,5 %), gefolgt von einer „bösartigen Neubildung der Schilddrüse“ (C73) in 185 Fällen (16,8 %). Die relative Häufigkeit dieser beiden Diagnosen ist durch die besondere Aufgabe dieser Klinikambulanz bedingt. Alle anderen Diagnosen waren mit Anzahlen zwischen 8 (Zustand nach Radiojodtherapie und Operation) und 95 (Autoimmunthyreoiditis E06.3) seltener vertreten und machten jeweils weniger als zehn Prozent aller hier einbezogenen Fälle aus.

Die Häufigkeit der gestellten Diagnosen in Abhängigkeit vom Geschlecht ist in Tabelle 7 angegeben. Ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten war insbesondere für die Diagnose Autoimmunthyreoiditis (E06.3) gegeben. Hiervon waren 10,0 % der weiblichen Patienten betroffen (88 von 877) aber nur 3,1 % der männlichen (7 von 227; t-Test $p = 0,001$). Ebenfalls statistisch knapp signifikant waren die Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf den Zustand nach Radiojodtherapie ($p = 0,02$). Alle anderen Diagnosen unterschieden sich, im Hinblick auf die Häufigkeit bei Frauen und Männern, dagegen nicht statistisch signifikant (p jeweils größer als 0,05).

Tabelle 7: Diagnose-Kategorien in der untersuchten Stichprobe nach Geschlecht und prozentualer Verteilung (n = 1104; 6 Patienten ohne Geschlechtsangabe)

Diagnose	ICD10-Code	Geschlecht		gesamt
		männlich	weiblich	
Nichttoxische diffuse Struma	E04.0	13 (5,7%)	38 (4,3%)	51
Nichttoxischer solitärer Schilddrüsenknoten	E04.1	15 (6,6%)	75 (8,6%)	90
Nichttoxische mehrknotige Struma	E04.2	7 (3,1%)	66(7,5%)	73
Hyperthyreose mit diffuser Struma	E05.0	24(10,6%)	62 (7,1%)	86
Hyperthyreose mit toxischem solitärem Schilddrüsenknoten	E05.1	15 (6,6%)	30 (3,4%)	45
Hyperthyreose mit toxischer mehrknotiger Struma	E05.2	19 (8,4%)	57 (6,5%)	76
Autoimmunthyreoiditis	E06.3	7 (3,1%)	88 (10,0%)	95
Bösartige Neubildung der Schilddrüse	C73	39 (17,2%)	146 (16,7%)	185
o. B.		16 (7,1%)	72 (8,2%)	88
Z. n. RJT		52 (22,9%)	141 (16,1%)	193
Z. n. OP		7 (3,1%)	61 (7,0%)	68
Z. n. RJT und OP		2 (0,9%)	6 (0,7%)	8
Sonstiges		11 (4,9%)	35 (4,0%)	46
Alle		227	877	1004

Unterteilt man die Patienten weiter nach dem Alter (Tabelle 8), so zeigen sich folgende Tendenzen:

- Die Kategorie „ohne pathologischen Befund (o.B.)“ nimmt mit zunehmendem Lebensalter in der Häufigkeit deutlich ab.

- Die Hyperthyreose mit toxischer mehrknotiger Struma (E05.2), sowie Zustände nach Therapie (RJT, OP, RJT+OP), nehmen hingegen mit dem Alter an Häufigkeit zu.

- Die nichttoxische diffuse Struma (E04.0), die Autoimmunthyreoiditis (E06.3) sowie Schilddrüsenmalignome (C73) nehmen in ihrer Häufigkeit mit dem Alter, vor allem bei den weiblichen Patienten, stetig leicht ab.

- Der nichttoxische solitäre Knoten (E04.1) kommt am häufigsten bei den 41- bis 60-jährigen männlichen bzw. bei den 61-80-jährigen weiblichen Patienten vor.

Die genannten Besonderheiten in der Altersverteilung sind weitgehend unabhängig vom Geschlecht, d. h. sie treten bei Männern und Frauen in etwa in gleicher Ausprägung auf.

Tabelle 8: Diagnose-Kategorien in der untersuchten Stichprobe nach Alter und Geschlecht (n = 1102)

Code	bis 40 Jahre			41 bis 60 Jahre		
	männlich	weiblich	gesamt	männlich	weiblich	gesamt
E04.0	1 (3,7 %)	8 (4,8 %)	9 (4,6 %)	3 (3,8 %)	17 (4,8 %)	20 (4,6 %)
E04.1	0 (0,0 %)	13 (7,8 %)	13 (6,7 %)	11 (13,9 %)	29 (8,1 %)	40 (9,2 %)
E04.2	1 (3,7 %)	9 (5,4 %)	10 (5,2 %)	2 (2,5 %)	20 (5,6 %)	22 (5,0 %)
E05.0	3 (11,1 %)	19 (11,4 %)	22 (11,3 %)	11 (13,9 %)	31 (8,7 %)	42 (9,6 %)
E05.1	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,5 %)	3 (3,8 %)	6 (1,7 %)	9 (2,1 %)
E05.2	0 (0,0 %)	5 (3,0 %)	5 (2,6 %)	4 (5,1 %)	15 (4,2 %)	19 (4,4 %)
E06.3	1 (3,7 %)	18 (10,8 %)	19 (9,8 %)	6 (7,6 %)	40 (11,2 %)	46 (10,6 %)
C73	6 (22,2 %)	37 (22,2 %)	43 (22,2 %)	20 (25,3 %)	70 (19,6 %)	90 (20,6 %)
o.B.	9 (33,3 %)	33 (19,8 %)	42 (21,6 %)	1 (1,3 %)	29 (8,1 %)	30 (6,9 %)
Z.n.RJT	3 (11,1 %)	9 (5,4 %)	12 (6,2 %)	11 (13,9 %)	54 (15,1 %)	65 (14,9 %)
Z.n.OP	1 (3,7 %)	6 (3,6 %)	7 (3,6 %)	4 (5,1 %)	30 (8,4 %)	34 (7,8 %)
Z.n.RJT+OP	0 (0,0 %)	2 (1,2 %)	2 (1,0 %)	1 (1,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,5 %)
Sonstiges	2 (7,4 %)	7 (4,2 %)	9 (4,6 %)	2 (2,5 %)	15 (4,2 %)	17 (3,9 %)
Alle	27	167	194	79	357	436
	61 bis 80 Jahre			über 80 Jahre		
Code	männlich	weiblich	gesamt	männlich	weiblich	gesamt
E04.0	9 (8,0 %)	12 (3,9 %)	21 (5,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,3 %)	1 (2,0 %)
E04.1	3 (2,7 %)	33 (10,7 %)	36 (8,6 %)	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)
E04.2	4 (3,6 %)	34 (11,0 %)	38 (9,0 %)	0 (0,0 %)	3 (7,0 %)	3 (5,9 %)
E05.0	8 (7,1 %)	11 (3,6 %)	19 (4,5 %)	2 (25,0 %)	1 (2,3 %)	3 (5,9 %)
E05.1	11 (9,8 %)	22 (7,1 %)	33 (7,9 %)	1 (12,5 %)	1 (2,3 %)	2 (3,9 %)
E05.2	15 (13,4 %)	25 (8,0 %)	39 (9,3 %)	0 (0,0 %)	12 (27,9 %)	12 (23,5 %)
E06.3	0 (0,0 %)	29 (9,4 %)	29 (6,9 %)	0 (0,0 %)	1 (2,3 %)	1 (2,0 %)
C73	12 (10,7 %)	36 (11,7 %)	48 (11,4 %)	0 (0,0 %)	3 (7,0 %)	3 (5,9 %)
o.B.	5 (4,5 %)	9 (2,9 %)	14 (3,3 %)	1 (12,5 %)	1 (2,3 %)	2 (3,9 %)
Z.n.RJT	36 (32,1 %)	63 (20,4 %)	99 (23,6 %)	2 (25,0 %)	14 (32,6 %)	16 (31,4 %)
Z.n.OP	2 (1,8 %)	22 (7,1 %)	24 (5,7 %)	0 (0,0 %)	3 (7,0 %)	3 (5,9 %)
Z.n.RJT+OP	0 (0,0 %)	3 (1,0 %)	3 (0,7 %)	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)
Sonstiges	7 (6,3 %)	10 (3,2 %)	17 (4,0 %)	0 (0,0 %)	3 (7,0 %)	3 (5,9 %)
Alle	112	309	421	8	43	51

Die Messwerte der Schilddrüsenhormone TSH, fT3 und fT4 sowie die Anteile der Normwertunter- und -überschreitungen sind in Tabelle 9 dargestellt. Der mittlere TSH-Wert aller Patienten lag bei $2,14 \pm 9,47$ mU/l mit einem Median von 0,63 mU/l und einer Spannweite von 150 mU/l. Hier war für 43,3 % der Patienten eine Unterschreitung des Normbereiches von 0,49 bis 4,67 mU/l gegeben. 5,3 % der Messwerte lagen oberhalb des Normbereiches, sodass der Anteil der Messwerte im Normbereich lediglich 51,4 % ausmachte.

Die mittlere fT3-Konzentration wurde zu $4,26 \pm 2,85$ pmol/l mit einem Median von 3,8 pmol/l und einer Spannweite von 37,0 pmol/l bestimmt. Die mittlere Konzentration von fT4 wurde zu $15,87 \pm 6,02$ pmol/l mit einem Median von 14,5 pmol/l und einer Spannweite von 72,7 pmol/l bestimmt. Für beide Hormone war der Anteil der Normalwerte mit jeweils knapp 90 Prozent deutlich größer als für TSH (Tabelle 9).

Tabelle 9: Deskriptive Parameter der Schilddrüsenhormone, Normbereich sowie Anteil der Über- und Unterschreitungen des Normbereiches des jeweiligen Schilddrüsenhormonparameters

Hormon	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Min/Max	Normbereich	Anteil (%)		
						verringert	normal	erhöht
TSH (mU/l)	2,14	0,63	9,47	0,0 / 150	0,49-4,67	43,3 %	51,4 %	5,3 %
fT3 (pmol/l)	4,26	3,8	2,85	0,0 / 37,0	2,23-5,35	4,1 %	86,0 %	9,8 %
fT4 (pmol/l)	15,9	14,5	6,02	0,0 / 72,7	9,14-23,8	3,1 %	89,0 %	7,9 %

Die Abbildung 4 bis 6 zeigen die Häufigkeitsverteilungen der jeweiligen Schilddrüsenhormone in der Stichprobe. In allen drei Abbildungen ist eine rechtsschiefe Verteilung zu sehen. Die Mediane sind jeweils kleiner als die korrespondierenden Mittelwerte der Schilddrüsenhormonkonzentrationen (s. Tabelle 9, Abbildung 4 bis Abbildung 6).

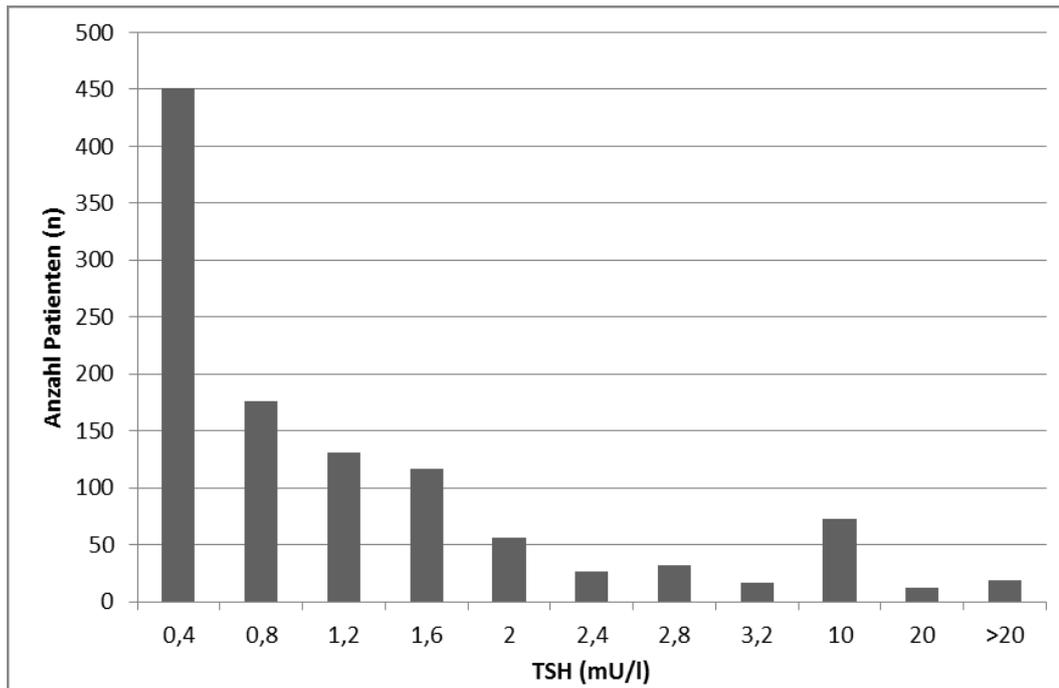


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des TSH-Spiegels

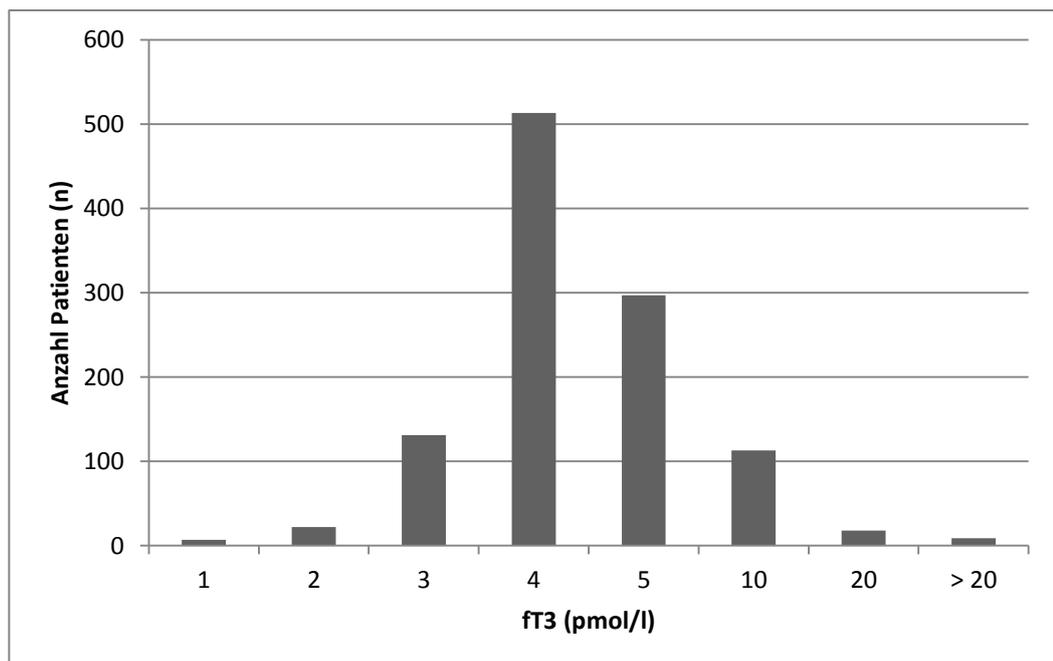


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Schilddrüsenhormons fT3

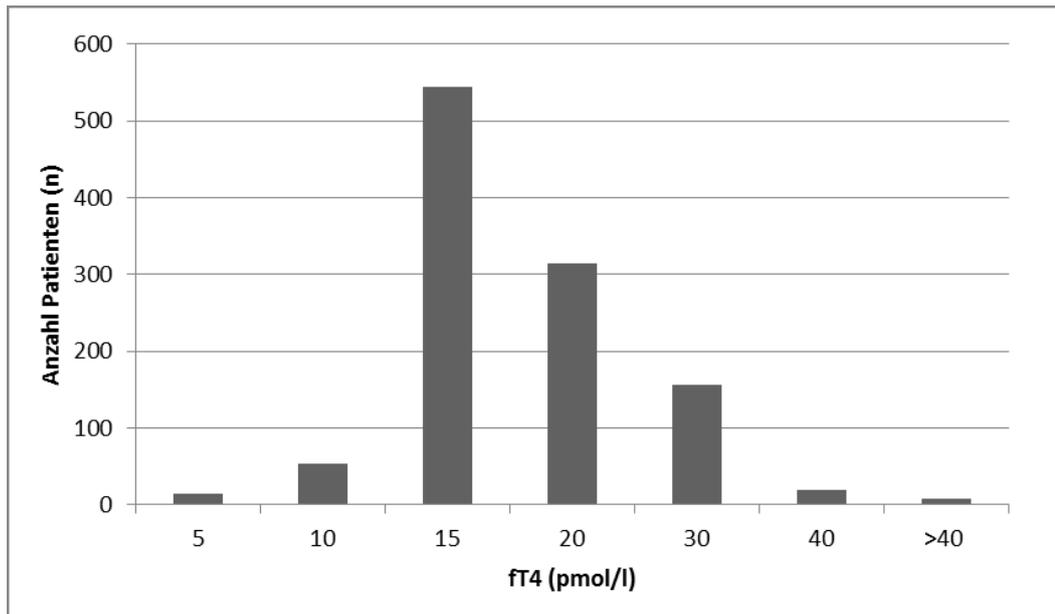


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des Schilddrüsenhormons fT4

Aus der individuellen Kombination der drei Hormonmesswerte wurde für jeden Patienten der Schilddrüsenhormonstatus bestimmt. Für einen Patienten fehlt die Angabe des fT4-Wertes, dennoch konnte dieser eindeutig einem Schilddrüsenhormonstatus zugeordnet werden. Die Häufigkeitsverteilung dieser Angaben in der Stichprobe ist in Abbildung 7 enthalten. Über die Hälfte der Patienten (569 von 1110, entspricht 51,3 %) wiesen danach einen euthyreoten Status auf. Für 382 Patienten (34,4 %) wurde eine latente Hyperthyreose ermittelt und 99 Patienten (8,9 %) waren hyperthyreot. Deutlich niedriger war der Anteil der hypothyreoten ($n = 27$; 2,4 %) bzw. latent hypothyreoten Patienten ($n = 33$; 3,0 %).

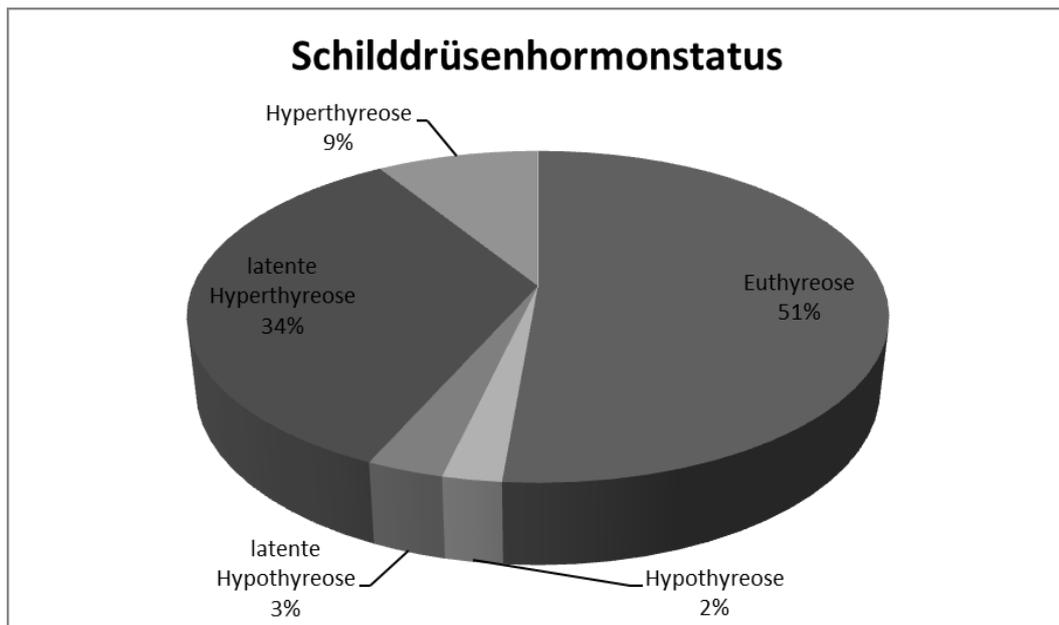


Abbildung 7: Verteilung der Angaben zum Schilddrüsenhormonstatus für die 1110 Patienten der untersuchten Stichprobe

Die Verteilung der Hormonstatus-Angaben für die verschiedenen klinischen Diagnosegruppen ist in der Tabelle 10 aufgeführt. Erwartungsgemäß ist zum Beispiel der Anteil der euthyreoten Patienten in der Gruppe „ohne Befund“ mit 88,6 % am höchsten. In der Gruppe der „Hyperthyreosen mit diffuser Struma“ (E05.0) überwiegt der Anteil der hyperthyreoten Patienten (39,5 %) denjenigen Anteil der Patienten mit latenter Hyperthyreose (34,9 %). Patienten mit einer Autoimmunthyreoiditis (E06.3) wiesen in über der Hälfte der Fälle (62,1 %) eine euthyreote Stoffwechsellage auf. Ähnliches gilt für die Gruppen „Z.n. RJT“ (70,6 %) sowie „Z.n. OP“ (58,8 %). Erwartungsgemäß liegt ein euthyreoter Hormonstatus in den Gruppen E04.0-E04.2 in ca. 70-80 % der Fälle vor. Des Weiteren fiel in der Gruppe „Nichttoxische diffuse Struma“ (E04.0) auf, dass bereits ein Drittel der Patienten eine latente Hyperthyreose zeigten.

Es erscheint zunächst paradox, dass Patienten die aufgrund einer bestimmten Diagnose per Definition euthyreot sein sollten (z.B. E04.0) tatsächlich zu einem gewissen Anteil latent hyperthyreot sind. Die Ursache hierfür ist die Medikation, die in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurde. Die latente Hyperthyreose ist also in vielen Fällen eigentlich eine medikamentöse TSH-Suppression.

Tabelle 10: Gegenüberstellung von Diagnose und Hormonstatus der 1110 Patienten in der untersuchten Stichprobe

Diagnose	ICD-10 Code	Hormonstatus					Alle
		Hypo- thyreo- se	latente Hypo- thyreo- se	Euthy- reose	latente Hyper- thyreo- se	Hyper- thyreo- se	
Nichttoxische diffuse Struma	E04.0	0	0	34 (66,7 %)	17 (33,3 %)	0	51
Nichttoxischer solitärer Schilddrüsenknoten	E04.1	0	1 (1,1 %)	69 (76,7 %)	19 (21,1 %)	1 (1,1 %)	90
Nichttoxische mehrknotige Struma	E04.2	0	0	58 (79,5 %)	15 (20,5 %)	0	73
Hyperthyreose mit diffuser Struma	E05.0	3 (3,5 %)	2 (2,3 %)	17 (19,8 %)	30 (34,9 %)	34 (39,5 %)	86
Hyperthyreose mit toxischem solitärem Schilddrüsenknoten	E05.1	0	0	10 (22,2 %)	25 (55,6 %)	10 (22,2 %)	45
Hyperthyreose mit toxischer mehrknotiger Struma	E05.2	0	0	14 (18,4 %)	49 (64,5 %)	13 (17,1 %)	76
Autoimmunthyreoiditis	E06.3	0	9 (9,5 %)	59 (62,1 %)	24 (25,3 %)	3 (3,2 %)	95
Bösartige Neubildung der Schilddrüse	C73	10 (5,3 %)	5 (2,7 %)	23 (12,3 %)	123 (65,8 %)	26 (13,9 %)	187
o. B.		0	0	78 (88,6 %)	9 (10,2 %)	1 (1,1 %)	88
Z. n. RJT		13 (6,6 %)	14 (7,1 %)	139 (70,6 %)	27 (13,7 %)	4 (2,0 %)	197
Z. n. OP		1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	40 (58,8 %)	25 (36,8 %)	1 (1,5 %)	68
Z. n. RJT und OP		0	1 (12,5 %)	3 (37,5 %)	3 (37,5 %)	1 (12,5 %)	8
Sonstiges		0	0	25 (54,3 %)	16 (34,8 %)	5 (10,9 %)	46
Alle		27 (2,4 %)	33 (3,0 %)	569 (51,3 %)	382 (34,4 %)	99 (8,9 %)	1110

Der Vergleich von weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf den Hormonstatus ergab keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 11). Insgesamt bestand bei den Frauen eine geringfügige Tendenz zu eher euthyreotem Status. Bei ihnen lag der Anteil der Euthyreosen mit 51,7 % etwas höher als bei den Männern (49,3 %) und entsprechend der Anteil der Hypo- und Hyperthyreosen niedriger. Die Differenzen waren jedoch gering. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern war nicht gegeben (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,64$).

Tabelle 11: Verteilung der Hormonstatus-Angaben bei weiblichen und männlichen Patienten (6 Patienten ohne Geschlechtsangabe)

Geschlecht	Hormonstatus					Gesamt
	Hypothyreose	latente Hypothyreose	Euthyreose	latente Hyperthyreose	Hyperthyreose	
männlich	8	5	112	79	23	227
	3,52%	2,20%	49,34%	34,80%	10,13%	
weiblich	19	27	453	303	75	877
	2,17%	3,08%	51,65%	34,55%	8,55%	
Alle	27	32	565	382	98	1104

Das Lebensalter der Patienten war in den verschiedenen Hormonstatusgruppen statistisch signifikant unterschiedlich (ANOVA, $p = 0,008$). Abbildung 8 zeigt die Mittelwerte des Patientenalters in den fünf Kategorien des Hormonstatus. Hypothyreote (Mittelwert: 52,2 Jahre) und hyperthyreote Patienten (51,7 Jahre) waren im Mittel geringfügig jünger als euthyreote (56,1 Jahre) oder latent hypo- bzw. hyperthyreote Patienten (53,5 und 57,3 Jahre). Der Post-Hoc-Test nach Tuckey zum paarweisen Vergleich der fünf Gruppen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Lebensalters zwischen euthyreoten und hyperthyreoten Patienten ($p = 0,021$) einerseits, und zwischen hyperthyreoten und latent hyperthyreoten Patienten ($p = 0,008$) andererseits.

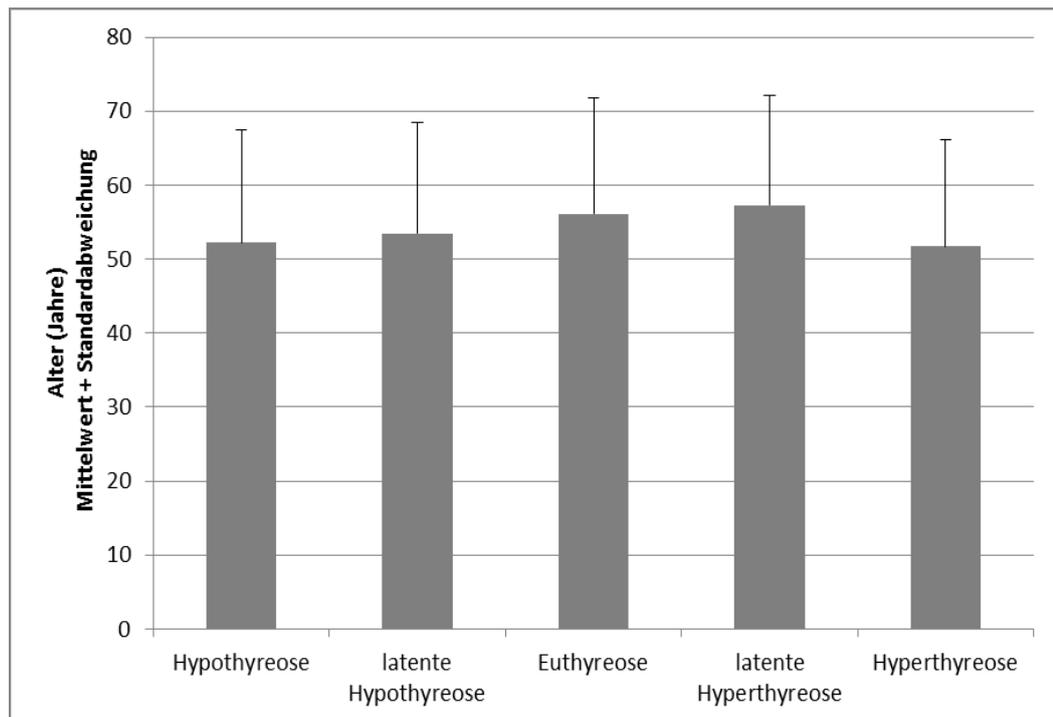


Abbildung 8: Vergleich des mittleren Lebensalters bei Patienten mit unterschiedlichem Hormonstatus aus der untersuchten Stichprobe

3.1.3 Ergebnisse der HADS

Die Tabelle 12 enthält neben den Mittelwerten der Punktzahlen auch die prozentualen Frequenzen zu jeder der 14 Fragen. Je höher die Mittelwerte, desto stärker war die Tendenz zu ängstlichen bzw. depressiven Gefühlen der Patienten. 10 der 14 Mittelwerte waren kleiner als 1 und wiesen damit nur auf eine geringe Neigung zu ängstlichen bzw. depressiven Gefühlen hin. Lediglich für die Fragen A1, A2, A6 und D4 waren Mittelwerte zwischen 1,1 und 1,3 zu verzeichnen.

Durch Summierung der jeweils 7 Punktzahlen der beiden Kategorien wurde für jeden Patienten die Summe der Subskalen „Summe A“ und „Summe D“ und eine Gesamtsumme aus beiden Scores gebildet. Die Summe der Subskala A beschreibt hierbei den Angstscore, die Summe der Subskala D den Depressivitätsscore. Deren deskriptive Kenngrößen enthält die Tabelle 13. Der Mittelwert der „Summe A“ war mit $7,0 \pm 4,3$ Punkten statistisch signifikant (t-Test für abhängige Stichproben, $p < 0,001$) größer als der für die „Summe D“ ($4,7 \pm 4,0$ Punkte). Der Anteil der auffälligen Patienten (Summe in den Subskalen ≥ 11) betrug für die Skala A 21,17 % (235 von 1110) und für die Skala D 9,01 % (100 von 1110).

Tabelle 12: Mittelwerte und prozentuale Häufigkeit der Einzelfragen zum HADS-Fragebogen für alle 1110 Patienten der untersuchten Stichprobe

n=1110	Frage	MW±SD	Häufigkeit% der Antworten			
			0	1	2	3
A1	Ich fühle mich angespannt oder überreizt	1,0 ± 0,8	17	51	24	9
A2	Ich kann mich heute nicht so wie früher freuen	1,1 ± 1,0	36	29	27	8
A3	Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte	0,9 ± 0,8	34	42	19	5
A4	Ich kann lachen	1,0 ± 0,9	34	37	24	4
A5	Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf	0,8 ± 0,7	35	53	10	2
A6	Ich fühle mich glücklich	1,3 ± 1,0	24	35	30	12
A7	Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen	0,7 ± 0,8	51	34	12	4
D1	Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst	0,7 ± 0,8	50	36	11	3
D2	Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend	0,6 ± 0,8	54	33	13	1
D3	Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren	0,6 ± 0,8	53	34	10	2
D4	Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein	1,1 ± 0,8	24	49	20	7
D5	Ich blicke mit Freude in die Zukunft	0,4 ± 0,7	75	16	7	2
D6	Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand	0,9 ± 0,8	36	42	18	4
D7	Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen.	0,4 ± 0,7	70	24	4	2

Tabelle 13: Mittelwerte der Summen der Fragen A1 bis A7 (Summe A) bzw. D1 bis D7 (Summe D) für alle 1110 Patienten der untersuchten Stichprobe

	Gült. N	Mittelwert	Stdabw.	Min/ Max
Summe Skala A	1110	7,0	4,26	0 / 21
Summe Skala D	1110	4,65	3,96	0 / 21
Gesamt-Skala	1110	11,65	7,54	0 / 40

3.1.4 Einflüsse auf die Ergebnisse der HADS

3.1.4.1 Einfluss von Alter und Geschlecht

Frauen hatten eine höhere HADS - Gesamtsumme als Männer ($12,03 \pm 7,46$ Punkte vs. $10,19 \pm 7,64$ Punkte; t-Test, $p = 0,001$).

Auch bei den Einzelsummen A (Angstscore) und D (Depressivitätsscore) hatten die Frauen die höheren Punktzahlen (Tabelle 14; Abbildung 9). Im Hinblick auf die Summe A (Frauen: $7,29 \pm 4,21$; Männer: $5,90 \pm 4,29$) war der Unterschied statistisch signifikant (t-Test, $p < 0,001$). Für die Summe D ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied (t-Test, $p = 0,13$).

Tabelle 14: Vergleich der HADS-Scores zwischen den Geschlechtern

Geschlecht	Anzahl	Summe A	Summe D	Gesamt
weiblich	877	$7,29 \pm 4,21$	$4,73 \pm 3,97$	$12,03 \pm 7,46$
männlich	227	$5,90 \pm 4,29$	$4,29 \pm 3,87$	$10,19 \pm 7,64$
t-Test		$< 0,001$	0,13	0,001

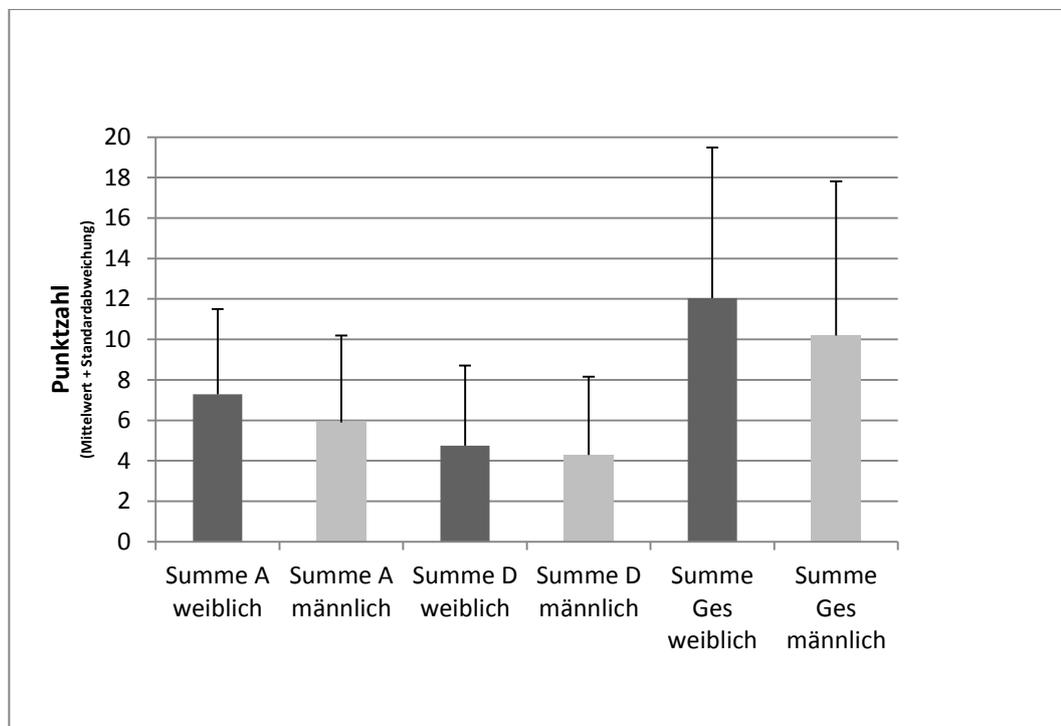


Abbildung 9: Vergleich der mittleren HADS-Punktzahlen für die Summe A und D sowie die Gesamtsumme bei Frauen und Männern

Zur Darstellung des Zusammenhanges zwischen dem Patientenalter und den HADS - Summen wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Für die HADS - Summe A war dieser Zusammenhang statistisch signifikant ($r^2 = -0,109$; $p < 0,001$;Tabelle 15). Der Korrelationskoeffizient war negativ, das heißt mit zunehmendem Alter nahm die Angst ab (Abbildung 9). Für den Depressivitätsscore ($r^2 = 0,032$; $p = 0,29$) und den Gesamtscore ($r^2 = -0,045$; $p = 0,13$) waren dagegen keine statistischen Zusammenhänge mit dem Alter nachweisbar.

Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten zur Quantifizierung des Zusammenhanges zwischen dem Patientenalter und den HADS-Skalen

Zusammenhang Alter ...	r^2	p
Summe A	-0,109	0,0003
Summe D	0,032	0,29
Gesamt	-0,045	0,13

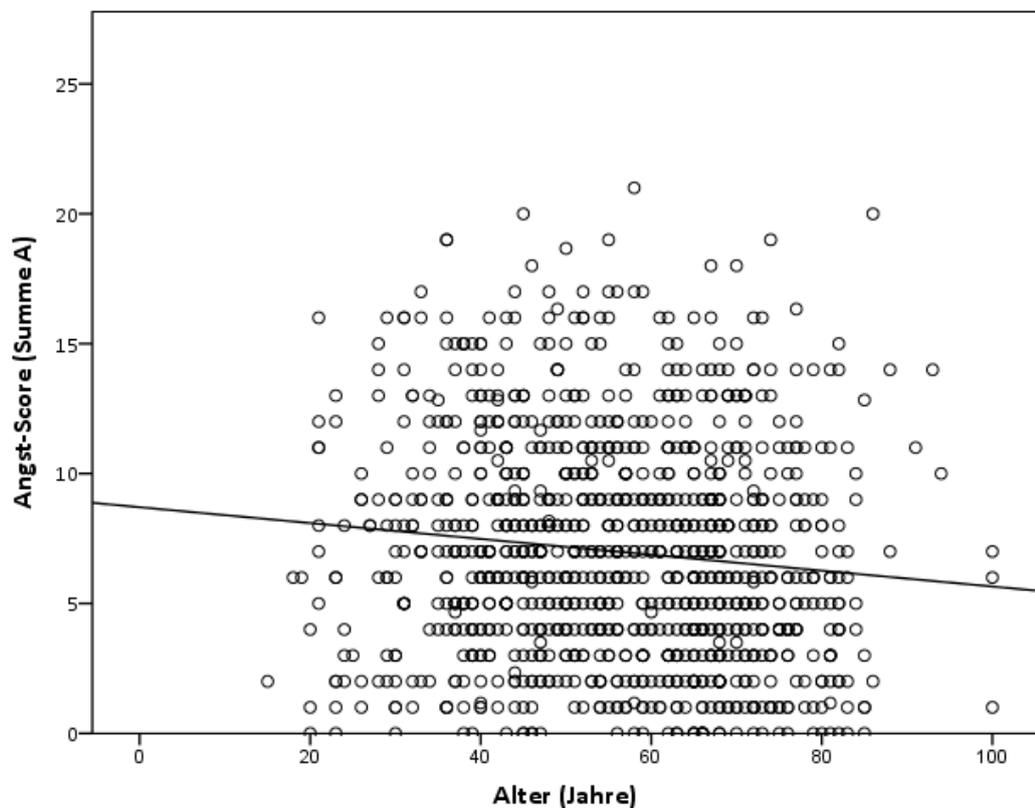


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Patientenalter und HADS-Summe A (Angstscore) mit Ausgleichsgerade

3.1.4.2 Einfluss der thyreologischen Diagnose

In den 13 verschiedenen Diagnoseklassen lagen die Mittelwerte der Summenscores nur geringfügig auseinander (Tabelle 16). Für die HADS - Summe A (Angst-Score) ergaben sich mittlere Punktschichten zwischen 6,5 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse) und 8,4 Punkten (Zustand nach Radiojodtherapie und Operation). Für die HADS - Summe D (Depressivitäts-Score) wurden Mittelwerte zwischen 4,0 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse) und 5,8 Punkte (Zustand nach Radiojodtherapie und Operation) festgestellt. Der Gesamtscore lieferte Mittelwerte zwischen 10,5 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse) und 14,1 Punkte (Zustand nach Radiojodtherapie und Operation). In keinem Fall war ein statistisch signifikanter Einfluss der Diagnosekategorie auf die jeweiligen Punktschichten gegeben (Tabelle 16; alle $p > 0,05$).

Tabelle 16: Mittelwerte der HADS-Summenscores in den thyreologischen Diagnoseklassen

Diagnose	ICD10-Code	Anzahl	Summe A	Summe D	Gesamt
Nichttoxische diffuse Struma	E04.0	51	7,2 ± 4,7	4,7 ± 3,8	11,9 ± 7,7
Nichttoxischer solitärer Schilddrüsenknoten	E04.1	90	7,3 ± 4,4	4,8 ± 3,5	12,1 ± 7,3
Nichttoxische mehrknotige Struma	E04.2	73	6,9 ± 4,1	4,1 ± 3,2	11,0 ± 6,6
Hyperthyreose mit diffuser Struma	E05.0	86	7,6 ± 4,1	5,3 ± 3,8	12,9 ± 7,3
Hyperthyreose mit toxischem solitärem Schilddrüsenknoten	E05.1	45	7,6 ± 4,5	5,6 ± 4,3	13,3 ± 7,9
Hyperthyreose mit toxischer mehrknotiger Struma	E05.2	76	7,2 ± 4,1	4,7 ± 3,9	11,9 ± 7,1
Autoimmunthyreoiditis	E06.3	95	6,8 ± 3,9	4,2 ± 3,8	11,0 ± 7,0
Bösartige Neubildung der Schilddrüse	C73	187	6,5 ± 4,2	4,0 ± 4,2	10,5 ± 7,8
o. B.		88	7,8 ± 4,5	5,1 ± 4,4	12,9 ± 8,4
Z. n. RJT		197	6,6 ± 4,4	4,7 ± 4,1	11,3 ± 7,7
Z. n. OP		68	7,0 ± 4,4	4,9 ± 4,2	11,9 ± 8,0
Z. n. RJT und OP		8	8,4 ± 2,7	5,8 ± 2,8	14,1 ± 5,1
Sonstiges		46	6,6 ± 4,1	4,8 ± 3,8	11,4 ± 7,1
Alle		1110	7,0 ± 4,3	4,6 ± 4,0	11,6 ± 7,5
p-Werte ANOVA			0,40	0,23	0,26

3.1.4.3 Einfluss des Hormonstatus

Für die Summe A lagen die mittleren HADS - Summen bei den verschiedenen Stoffwechsellagen zwischen 6,0 (latente Hypothyreose) und 7,3 Punkten (Hyperthyreose). Die Summe D lieferte Mittelwerte zwischen 4,4 (Hypothyreose) und 4,8 Punkte (latente Hypothyreose). Bezogen auf die Gesamtsumme lagen die mittleren Punktsommen zwischen 10,5 (Hypothyreose) und 12,0 (Hyperthyreose).

Aus den Ergebnissen der Tabelle 17 ist tendenziell ein Anstieg der Werte für die Summe A sowie für die Gesamtsumme in Richtung Hyperthyreose zu erkennen, das heißt, die Mittelwerte der Summen waren für hypothyreote Patienten tendenziell kleiner als für hyperthyreote. Eine ansteigende oder abfallende Tendenz mit zunehmenden Konzentrationen der Schilddrüsenhormone, konnte für die Summe D hingegen nicht festgestellt werden.

Der Einfluss des Hormonstatus auf die jeweiligen HADS - Summen (A, D, Gesamt) war nicht statistisch signifikant (ANOVA, p-Werte jeweils größer 0,05; Tabelle 17).

Um zu untersuchen, ob bei Euthyreoten ein Zusammenhang zwischen TSH und HADS bestand wurde eine Korrelation zwischen denjenigen 566 Patienten mit TSH-Werten zwischen 0,5 und 5,0 mU/l und den HADS - Scores berechnet. Weder für den Gesamtscore ($r = 0,01$) noch für die Subscores der Kategorien Angst ($r = -0,02$) noch Depressivität ($r = 0,05$) fanden sich signifikante Korrelationen.

Tabelle 17: Mittelwerte der HADS-Summenskalen in den Hormonstatus-Klassen

Hormonstatus	Anzahl	Summe A	Summe D	Gesamt
Hypothyreose	27	6,1 ± 2,9	4,4 ± 4,0	10,5 ± 6,3
latente Hypothyreose	33	6,0 ± 4,4	4,8 ± 4,0	10,8 ± 7,7
Euthyreose	569	7,1 ± 4,4	4,6 ± 3,9	11,7 ± 7,6
latente Hyperthyreose	382	6,9 ± 4,1	4,7 ± 4,0	11,7 ± 7,4
Hyperthyreose	99	7,3 ± 4,3	4,6 ± 4,2	12,0 ± 7,9
Alle	1110	7,0 ± 4,3	4,6 ± 4,0	11,6 ± 7,5
p-Werte ANOVA		0,44	0,99	0,87

3.1.4.4 Multifaktorielle Prüfung

Zusätzlich zu den unifaktoriellen Auswertungen wurde eine multifaktorielle Auswertung durchgeführt, bei der der Einfluss von Alter, Geschlecht und Hormonstatus auf die Punktsummen des HADS gemeinsam untersucht wurde. Hierbei wurden Aussagen zum Einfluss eines der drei Parameter auf den HADS - Score unter rechnerischer Kontrolle der übrigen Parameter ermöglicht. In der multifaktoriellen Analyse / multiplen Regression wurden diese damit rechnerisch konstant gehalten und verfälschen somit nicht das Ergebnis im Zusammenhang dieses einen Parameters mit der Zielgröße (HADS-Summe).

Das Ergebnis ist in Tabelle 18 dargestellt. Als statistisch signifikante Einflussgrößen auf den Angstscore (Summe A) erwiesen sich, wie in der unifaktoriellen Auswertung, das Alter und das Geschlecht ($p < 0,0001$) als unabhängige Einflussgrößen. Beide Einflussgrößen interagierten nicht miteinander.

Für die Gesamtsumme war nur ein Einfluss des Geschlechts nachweisbar ($p = 0,002$). Für den Depressivitäts-Score (Summe D) ergab sich für die vorliegenden Daten kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu einer der drei Einflussgrößen. Der Hormonstatus wurde für keinen der Scores (A, D, Gesamt) als statistisch signifikanter Einflussparameter berechnet (alle $p > 0,05$).

Tabelle 18: Ergebnisse der multiplen Regression zum Einfluss von Alter, Hormonstatus und Geschlecht auf den Angst-, Depressivitäts- und Gesamtscore (Summe A, Summe D, Gesamtsumme)

Multiple Regression (p-Werte)	Summe A	Summe D	Gesamtsumme
Alter	<0,001	0,23	0,21
Hormonstatus	0,33	0,99	0,82
Geschlecht	<0,0001	0,13	0,002

Des Weiteren wurde eine Cox-Regression mit den gleichen unabhängigen Variablen (Alter, Geschlecht, Status) wie in der multiplen Regression durchgeführt. Für die abhängige Variable wurde ein diskreter Parameter (HADS - Score ≥ 11 ; ja oder nein) bestimmt. Hierbei wird im Gegensatz zur multiplen Regression keine quantitative, sondern eine qualitative Aussage zwischen den Zusammenhängen von Alter, Geschlecht und Hormonstatus auf die jeweiligen Summen ermöglicht. Die Ergebnisse sind in Ta-

belle 19 dargestellt und bestätigen die Auswertung der multiplen Regression. Alter ($p = 0,04$) und Geschlecht ($p = 0,016$) erwiesen sich ebenfalls als statistisch signifikante Einflussgrößen auf den Angstscore (Summe A). Der Hormonstatus hingegen beeinflusste den Angstscore nicht. Der Depressivitäts-Score (Summe D) wurde durch keinen der oben genannten Parameter signifikant beeinflusst.

Tabelle 19: Ergebnisse der Cox-Regression zum Einfluss von Alter, Geschlecht und Hormonstatus auf den Angst- und Depressivitätsscore (Summe A, Summe D)

Cox-Regression (p-Werte)	Summe A >11	Summe D > 11
Alter	0,04	0,41
Geschlecht	0,016	0,61
Status	0,18	0,97

Schließlich wurde eine parabolische Abhängigkeit von fT3 und Befindlichkeit untersucht. Das Rational dafür war, dass anzunehmen ist, dass sowohl niedrige als auch hohe Hormonwerte das Befinden negativ beeinflussen. Für die Analyse wurde ein u-förmiger Zusammenhang zwischen fT3, fT4 und TSH einerseits sowie dem HADS-Score andererseits zugrunde gelegt.

Für das fT3 wurde der zu analysierende Bereich auf 1 bis 10 pmol/l beschränkt, da sonst wenige Außenlieger die Korrelation dominiert hätten. Es fand sich eine signifikante Korrelation ($p = 0,03$). In dieser Glockenbeziehung ist die Befindlichkeit bei einem fT3-Wert von 5 pmol/l „optimal“. Höhere oder niedrigere fT3-Werte verschlechtern sie (Abbildung 11).

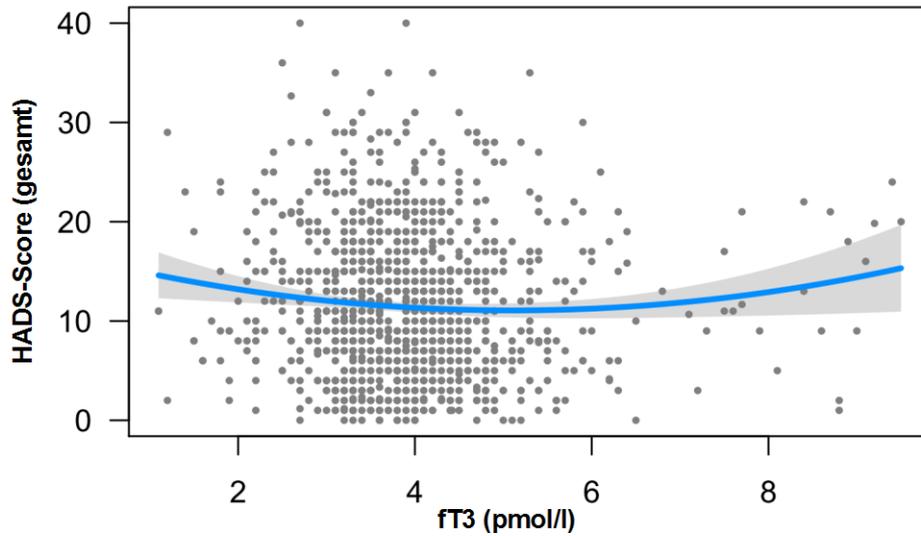


Abbildung 11: HADS-Score (gesamt) vs. fT3-Spiegel

Korreliert man auf identische Weise die beiden Subskalen für Angst und Depressivität mit fT3, so ist das Ergebnis für Angst mit $p = 0,046$ weiterhin signifikant, ebenso für Depressivität mit $p = 0,047$.

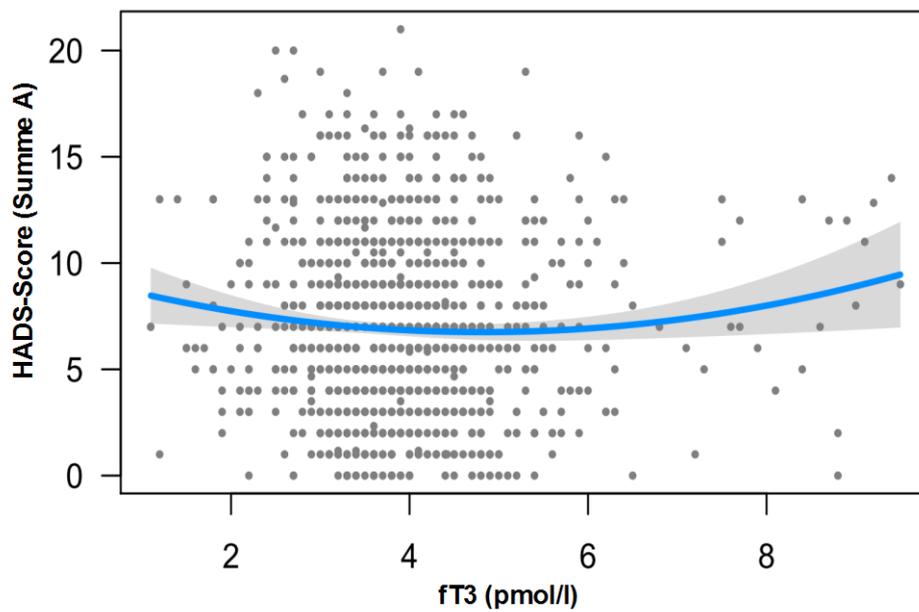


Abbildung 12: HADS-Score (Summe A) vs. fT3-Spiegel

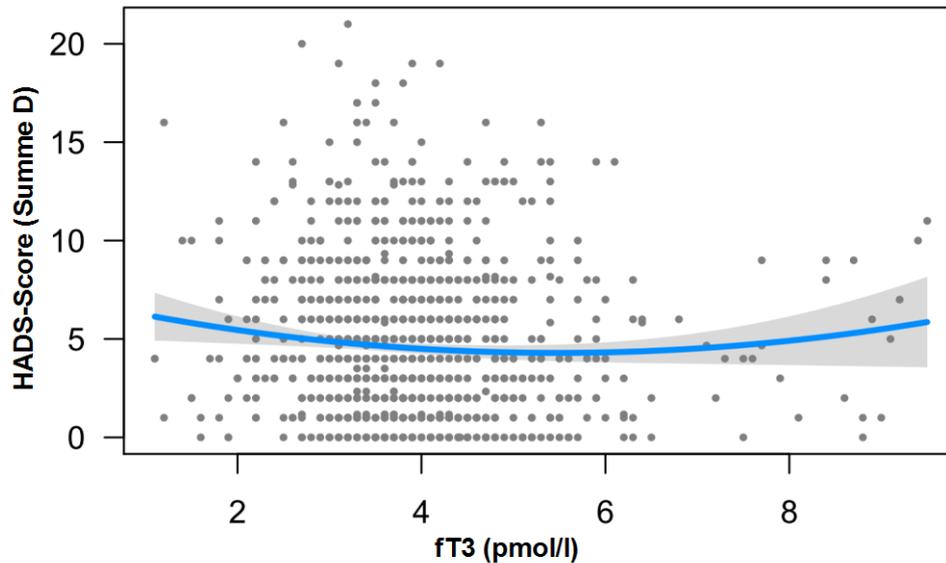


Abbildung 13: HADS-Score (Summe D) vs. ft3-Spiegel

Die nicht-lineare Abhängigkeit von ft4 und Befinden ergab lediglich signifikante Werte für den Angstscore ($p = 0,04$), nicht aber für den Gesamt – HADS - Score ($p = 0,15$) sowie für Depressivität (Summe D; $p = 0,6$). Hier zeigte sich aber eine Verbesserung des Scores im Bereich höherer ft4-Werte zwischen 20 und 30 pmol/l.

Der TSH-Wert war hingegen weder vom Gesamt – HADS - Score noch von den Unterscores (Summe A, Summe D) abhängig ($p > 0,6$).

Wenn man anstelle der numerischen HADS - Werte den Anteil der pathologischen Ergebnisse (HADS - Score der jeweiligen Subskala ≥ 11) nimmt und in einer binären Regression u-förmig mit ft3 assoziiert, bleibt das Ergebnis obiger Analyse bestehen ($p = 0,014$). Eine solche Abhängigkeit besteht hingegen weder für ft4 ($p = 0,26$) noch für TSH ($p = 0,46$).

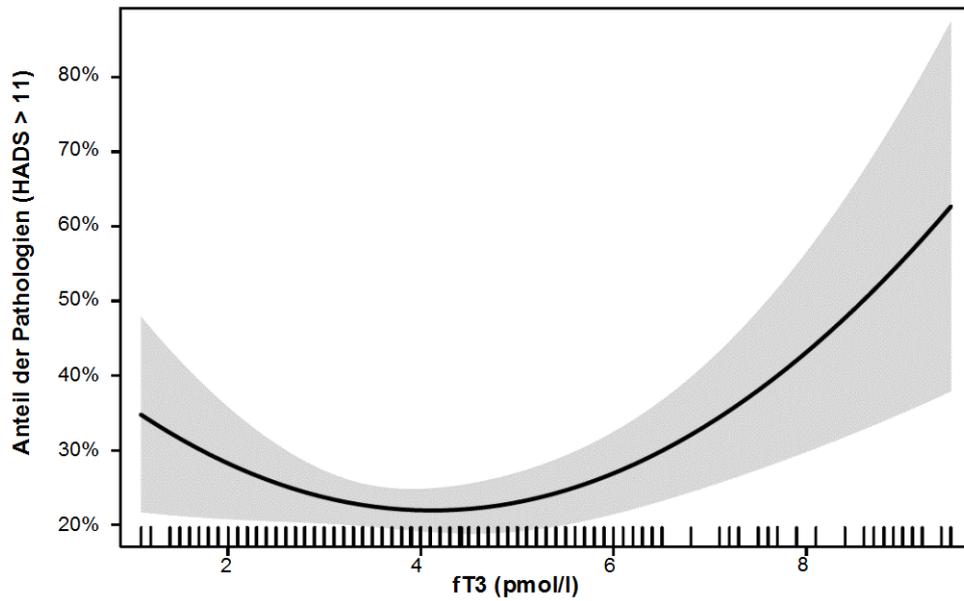


Abbildung 14: Anteil pathologischer HADS-Scores vs. fT3-Spiegel

Wenn man neben fT3 auch Alter und Geschlecht in die Analyse mit einbezieht, bleibt dennoch für fT3 eine signifikante Abhängigkeit zwischen fT3 und HADS - Score ($p = 0,04$), nicht aber zwischen fT3 und dem Anteil pathologischer HADS - Scores (HADS - Score ≥ 11) ($p = 0,18$).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit war, dass ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen und der hierdurch veränderten Schilddrüsenstoffwechsellage einerseits und ängstlicher und/oder depressiver Beeinträchtigung andererseits besteht. Die Befindlichkeit wurde in den Kategorien Angst und Depressivität als HADS - Score gemessen. Der Hauptbefund der vorliegenden Studie war aber, dass die Art der Schilddrüsenerkrankung keinen Einfluss auf die Befindlichkeit hatte. Und auch die Klassifizierung der Stoffwechsellage auf der Grundlage des TSH - Werts ergab in unserem Kollektiv keinen Zusammenhang mit dem Befinden. Dies widerspricht scheinbar der vorhandenen Literatur. Es erklärt sich aber durch einige Besonderheiten der vorliegenden Arbeit.

Es ist in der Vergangenheit mehrfach gezeigt worden, dass eine Hypothyreose durch Hormonentzug zu einer relevanten Verschlechterung des Befindens und der Lebensqualität führt. In einer früheren Arbeit, die einen Zusammenhang zwischen Stoffwechsellage und Befinden beschrieb (Larisch et al., 2004), wurden stationäre Patienten eingeschlossen, die eine Radiojodtherapie bekamen. Einige von ihnen waren hyperthyreot bzw. latent hyperthyreot, während ein anderer Teil der Probanden hypothyreot war, nachdem sie ihr Schilddrüsenhormon abgesetzt hatten. Diese unterschiedliche Stoffwechsellage beeinflusste das Ergebnis des gewählten Tests (General Health Questionnaire, GHQ): Das Risiko für eine Befindlichkeitsverschlechterung war bei den hypothyreoten Patienten auf Hormonentzug siebenmal höher als in den anderen Gruppen. Dies wurde von einer anderen Arbeitsgruppe bestätigt, die ausschließlich Schilddrüsenkarzinompatienten untersuchte. Die gesundheitsassoziierte Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) war bei hospitalisierten Patienten unter Hormonentzug (n = 130) schlechter als nach Entlassung und Schilddrüsenhormongabe (n = 100). Dies war hauptsächlich auf Angstsymptome und weniger auf Depressivität zurückzuführen. Beide Gruppen lagen in ihrer HRQoL unterhalb der Allgemeinbevölkerung (Tagay et al., 2005). In einer weiteren Querschnittsstudie der gleichen Arbeitsgruppe an 136 Schilddrüsenkarzinompatienten, die sich alle unter Hormonentzug befanden, wurde ebenfalls die HRQoL untersucht. Im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung war diese wieder vermindert (Tagay et al. 2006).

Dass ein Zusammenhang zwischen Hypothyreose und einer emotionalen Beeinträchtigung besteht, ist quasi eine Lehrmeinung. Es wurde in der Vergangenheit sogar diskutiert, bei der Behandlung der Depression grundsätzlich adjuvant Schilddrüsenhormone zu verabreichen (Joffe 2002, Smith et al. 2002). Dennoch bestätigt sich dieser Zusammenhang in der vorliegenden Studie nicht. Allerdings war der Anteil an manifesten Hypothyreosen im untersuchten Kollektiv relativ gering. Im Unterschied zu den oben zitierten Studien ist diese Arbeit eine Stichprobe von 1110 Patienten, alle Ambulanzpatienten, bei denen die Diagnose a priori nicht feststand. Diejenigen Patienten aus dieser Gesamtgruppe, bei denen sich schließlich eine Hypothyreose fand, hatten diese spontan und in vielen Fällen als Zufallsbefund, aber keinesfalls durch einen vorherigen Hormonentzug. Ein solcher Hormonentzug führt innerhalb weniger Wochen zu einer Hypothyreose, während bei unseren Patienten der Prozess sehr viel langsamer verlief – vermutlich über Jahre –, was natürlich eine Gewöhnung der Patienten an das sich ändernde Befinden erklärt. Dieser Unterschied zu den zitierten Studien erklärt möglicherweise, warum die hypothyreoten Patienten der vorliegenden Arbeit ein Befinden angaben, welches mit den übrigen Stoffwechselgruppen vergleichbar war.

Patienten mit einer Hypothyreose, die im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung auffällig werden, unterscheiden sich wohl tatsächlich von hypothyreoten Patienten durch Hormonentzug. Dafür sprechen jedenfalls die publizierten Daten der SHIP-1 (first follow-up of the Study of Health in Pomerania) Studie (Ittermann et al., 2015). Bei insgesamt 2142 eingeschlossenen Probanden fanden sich 70 Fälle von Hypothyreose. Alle Probanden wurden zwei Testbatterien unterzogen: Das Becks Depression Inventory (BDI-II) misst aktuelle depressive Symptome hingegen ist das Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) ein Suchinstrument für psychiatrische Störungen. Die Hypothyreoten wiesen zwar ein etwas erhöhtes Risiko für depressive Symptome, gemessen mit dem BDI-II, auf. Im M-CIDI unterschieden sie sich aber nicht von den übrigen Personen. Die Autoren schlussfolgern deshalb, dass die statistische Power der eingesetzten Tests zu niedrig war, um den geringen Einfluss einer Hypothyreose auf depressive Symptome eindeutig zeigen zu können. Ein einzelner Patient mit einer Hypothyreose, der zufällig z. B. im Rahmen eines Screenings auffällt, hat also allenfalls geringe Befindlichkeitsstörungen. In der norwegischen HUNT-Studie, einer Kohorten-Studie mit über 30 000 Versuchsteilnehmern, hatten die Hypothyreoten sogar ein geringeres Risiko für Depression und Angst (Engum et al., 2002, 2005). Dies erklärt

wohl, warum die hypothyreoten Patienten sich auch in der vorliegenden Arbeit nicht wesentlich von den übrigen Stoffwechselgruppen unterscheiden.

In diesem Zusammenhang ist auch eine Untersuchung von Kong et al. (2002) zu sehen. Jährlich gehen zirka fünf Prozent der latenten Hypothyreosen in eine manifeste Hypothyreose über. Die Wiederherstellung eines normalen TSH-Spiegels mittels Hormonsubstitution gelingt in nahezu hundert Prozent der Fälle. Eine Verbesserung der zumeist unspezifischen Symptome wird jedoch nicht immer erreicht. In der genannten Studie wurde der Einfluss einer Hormonsubstitution auf die psychische Stimmungslage von Patienten mit subklinischer Hypothyreose untersucht. Hierbei wurden vierzig Probanden randomisiert und doppelblind einer Substitutions- bzw. Placebogruppe zugeteilt. Die Substitutionsgruppe erhielt tägliche Dosen von 50-100 µg Levothyroxin. Befindlichkeits- sowie Angststörungen wurden mittels HADS sowie dem General Health Questionnaire (30-Item) erfasst. Der Untersuchungszeitraum betrug sechs Monate. Überraschenderweise wurde kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden, außer einer Zunahme der Angst bei den Substitutionspatienten (Kong et al. 2002). Die Autoren schlussfolgern hieraus, dass in dem von ihnen untersuchten Kollektiv kein kausaler Zusammenhang zwischen Befindlichkeit und Hypothyreose bestand. Diese Interpretation wird durch die vorliegende Studie durchaus bestätigt. Es scheint so zu sein, dass gelegentlich Personen hypothyreot werden, ohne dies zu bemerken, was erst bei Screeninguntersuchungen auffällt.

Wenn schon eine manifeste Hypothyreose ohne subjektive Beschwerden einhergehen kann, muss man sich natürlich fragen, ob eine latente Hypothyreose – also ein leicht erhöhtes TSH bei normalen Werten für fT3 und fT4 – überhaupt ein behandlungsbedürftiges Krankheitsbild darstellt. Fünf bis zehn Prozent der Erwachsenen zeigen in Populationsstudien einen erhöhten TSH-Spiegel mit fT4-Spiegeln im Referenzbereich, wobei 70 % hiervon einer latenten Hypothyreose ($TSH \leq 10$ mU/l) zuzuordnen sind (Turnbridge et al. 1977; Canaris et al. 2000). Chu und Crapo (2002) teilten Patienten mit latenter Hypothyreose in drei Gruppen mit unterschiedlichen Therapiestrategien ein. Zur ersten Gruppe zählten sie Patienten mit manifester Vorgeschichte einer Schilddrüsenerkrankung, d.h. entweder einer unterbehandelten Hypothyreose oder einer überbehandelten Hyperthyreose. Diese Gruppe könnte am ehesten von einer Wiederherstellung der euthyreoten Stoffwechsellage profitieren. Zur zweiten Gruppe zählten Patienten, die eigentlich gar keine latente Hypothyreose haben. Das TSH ist bei solchen Patienten nur zufällig erhöht, da der Laborwert eine gewisse Messungenauigkeit aufweist.

Außerdem gibt es per definitionem zu fünf Prozent sog. „Outlier“, die nicht im vordefinierten Referenzbereich (95% der Gesunden liegen innerhalb des Referenzbereiches) des Labors liegen. Den Autoren zufolge zählten 20-40 % der Patienten mit einer latenten Hypothyreose, die sowohl keine Schilddrüsen-Antikörper als auch keine anamnестischen Hinweise für eine Schilddrüsenerkrankung zeigten, zu dieser Gruppe. Hier würde man durch eine Hormontherapie per se keine Verbesserung erwarten, da dieses Patientenkollektiv klinisch gesund ist. Den Autoren zufolge zählten zur dritten Gruppe diejenigen Patienten in deren Vorgeschichte es keine Anzeichen für eine Schilddrüsenerkrankung gab, die aber trotzdem Schilddrüsen-Antikörper im Blut aufwiesen. Diese Gruppe hatte am Wahrscheinlichsten eine latente Funktionsstörung der Schilddrüse und das höchste Risiko, eine manifeste Schilddrüsenunterfunktion zu entwickeln. Allerdings konnte sich in dieser Gruppe zu einem gewissen Prozentsatz das TSH - Level wieder spontan normalisieren, wie es bei vier von 17 Teilnehmern in der Kontroll-Gruppe von Kong beobachtet werden konnte. Hier sahen Chu und Crapo ebenfalls keinen Nutzen für eine Levothyroxintherapie. Die Autoren merkten des Weiteren an, dass gerade in den Studien, die einen deutlichen Nutzen der Substitutionstherapie zeigen, der durchschnittliche TSH - Level ≥ 10 mU/l war – im Gegensatz zu Kongs Studie mit einem durchschnittlichen TSH von 5 – 10 mU/l. In der vorliegenden Studie hatten die Patienten mit einer latenten Hypothyreose einen HADS - Score, der mit 10,8 (HADS - A 6,0; HADS - D 4,8) leicht unterhalb des Durchschnitts (HADS - gesamt 11,6; HADS - A 7,0; HADS - D 4,6) aller Probanden lag.

In der SHIP-1 Studie hatten die 74 Patienten mit Hyperthyreose ein erhöhtes Risiko für eine Depression in den letzten 12 Monaten vor Einschluss in die Studie (Ittermann et al., 2015). Allerdings waren die BDI-II-Werte in dieser Personengruppe nicht auffällig. Es handelte sich also um vormalige und nicht um aktuell betroffene Depressive. In der HUNT-Studie (Engum et al., 2002) war die Hyperthyreose ebenfalls nicht mit aktuell auffälligen HADS-Scores assoziiert. Und auch in der vorliegenden Studie hatten die Hyperthyreoten zwar die höchsten (wenn auch nicht signifikant unterschiedlichen) Werte für den Subscore Angst, unterschieden sich aber in Bezug auf Depressivität nicht von den anderen Gruppen (Tabelle 17). Zusammenfassend sprechen unsere Daten und die zitierten Kohortenstudien also dafür, dass eine Hyperthyreose das Risiko für akut empfundene Angst und Depressivität nicht wesentlich erhöht.

Demet und Kollegen (2002) verglichen Hyperthyreote (n = 32) mit einer euthyreoten Kontrollgruppe (n = 30) bezüglich Angstsymptomatik und Depressivität. Die Auto-

ren beschreiben nicht genau, wie die Kontrollgruppe ausgewählt wurde. Sie schreiben aber, dass alle Personen mit einer bekannten psychiatrischen Grunderkrankung ausgeschlossen worden sind. Daraus kann man schließen, dass eine gewisse Selektion der Normalpersonen erfolgt ist, was in der vorliegenden Studie und in den oben zitierten Kohortenstudien nicht der Fall war. Das ist eine mögliche Erklärung dafür, dass die Arbeitsgruppe von Demet et al. ein schlechteres Befinden bei den Patienten als bei den Normalprobanden fand.

Dabei muss aber eine Besonderheit unserer Studie bedacht werden: die Schilddrüsenmedikation wurde nicht erfasst. Deshalb konnte nicht unterschieden werden zwischen einer Hyperthyreose durch endogene Hormonproduktion der Schilddrüse einerseits und einer iatrogenen TSH - Suppression durch Überdosierung von Schilddrüsenhormon andererseits. In der Gruppe der „Hyperthyreoten“ befanden sich somit auch Patienten, die mit L - T4 behandelt waren aber ansonsten schilddrüsengesund waren. Dies könnte ebenfalls erklären, warum es in der vorliegenden Studie keine Unterschiede im Befinden zwischen Hyperthyreoten und Euthyreoten gab.

In der SHIP-1-Studie waren auch 498 Personen mit bekannter Schilddrüsenerkrankungen und/oder Medikation mit Schilddrüsenmedikamenten eingeschlossen. Die Schilddrüsenpatienten unterschieden sich von den Schilddrüsengesunden im Ergebnis des BDI-II (Ittermann et al., 2015). Schilddrüsenpatienten sollten also generell ein höheres Risiko für Depressivität und Angst aufweisen als Schilddrüsengesunde. Dies ist in der vorliegenden Studie scheinbar nicht bestätigt worden. Die Gruppe der 88 Personen ohne nachweisbare Schilddrüsenerkrankung wiesen nämlich einen relativ hohen mittleren HADS - Score von 12,9 (HADS - A 7,8; HADS - D 5,1) auf. Der gleiche Wert wurde von Hyperthyreoten mit diffuser Struma erreicht (HADS - A 7,6; HADS - D 5,3). Höhere Werte (HADS - gesamt 14,1; HADS - A 8,4; HADS - D 5,8) wiesen nur Patienten auf, die bereits einer Operation und einer Radiojodtherapie unterzogen worden waren und Patienten mit einem toxischen autonomen Adenom (HADS - gesamt 13,3; HADS - A 7,6; HADS - D 5,6). Alle anderen der insgesamt 13 Diagnosekategorien lagen mit ihrem HADS-Score unterhalb der Schilddrüsengesunden (Tabelle 16). Somit haben laut unserer Untersuchung die Gesunden tendenziell die auffälligeren HADS - Werte. Betrachtet man den HADS - Subscore für Angst, so ist das Ergebnis noch eindeutiger: Die Schilddrüsengesunden hatten mit 7,8 den zweithöchsten Score, der nur noch von den Patienten mit den Mehrfachbehandlungen Operation und Radiojodtherapie übertroffen wurde (8,4). Ein Grund dafür ist in der spezifischen Selektion der Pro-

banden und hier insbesondere derjenigen ohne Schilddrüsenerkrankung zu sehen. Es handelt sich dabei um Personen, die aufgrund von Beschwerden bzw. Befindlichkeitsstörungen die Schilddrüsenambulanz aufsuchten. Letztendlich war eine thyreogene Ursache für ihre Beschwerden nicht nachweisbar. Somit ist anzunehmen, dass diese Personen zumindest zum Teil an Befindlichkeitsstörungen infolge einer psychosomatischen oder psychiatrischen Grunderkrankung litten. Die Ambulanz suchten sie möglicherweise gerade deshalb auf, um eine Schilddrüsenerkrankung als Ursache ihrer Befindlichkeitsstörungen auszuschließen.

Für diese Annahme spricht, dass die Normwerte für den HADS in der deutschen Allgemeinbevölkerung erheblich niedriger liegen, als wir sie hier gefunden haben (Hinz und Brähler, 2011). In dieser Studie, die den HADS an 4410 deutschen Probanden getestet hat, ergaben sich mittlere Werte für Angst und Depressivität von 4,4 bzw. 4,8 bei Männern und 5,0 bzw. 4,7 bei Frauen. Bei den 88 Schilddrüsengesunden der vorliegenden Studie lagen diese Werte bei 7,8 und 5,1. Eine Punktzahl größer 11 in einer der Subskalen wird als auffällig angesehen. Demnach hatten 40,9 Prozent der Schilddrüsengesunden entweder einen auffälligen HADS - A (27,3 %) oder HADS - D (13,6 %). Im Gegensatz dazu waren die Erkrankten bis auf die Schilddrüsendiagnose, beispielsweise ein funktionell inaktiver Knoten oder ein vor Jahren diagnostiziertes und gut behandeltes Karzinom, in der Regel psychisch gesund. Dies erklärt, warum sich die Befindlichkeit der Schilddrüsenkranken und -gesunden in unserer Studie nicht unterschied bzw. sogar bei den Erkrankten besser war: die Schilddrüsengesunden waren nämlich zu einem beachtlichen Teil in ihrem Befinden beeinträchtigt.

Aber auch die Patienten mit einer nachgewiesenen Schilddrüsenerkrankung hatten auffällige HADS - Scores. Der durchschnittliche HADS - Score aller eingeschlossenen Probanden betrug für die Subskala Angst 7,0 und für die Subskala Depression 4,6. Für die Subskala Angst lag dieser Wert damit nahe an der Schwelle zu grenzwertigen Befunden (Cut - off > 8). Insgesamt hatten 341 von 1110 (30,7 %) Versuchspersonen einen HADS - Score von mehr als 11 in einer der beiden Subskalen (HADS - A 21,7 %; HADS - D 9,0 %) und somit einen eindeutig auffälligen Wert. Legt man einen Cut - off von ≥ 8 zugrunde, zeigt die deutsche Allgemeinbevölkerung nur zu 21 % bzw. zu 23 % auffällige Werte für Angst bzw. Depressivität (Hinz und Brähler, 2011). Bezogen auf den Angst - Score überschritten sogar doppelt so viele unserer Versuchspersonen diese Werte (HADS - A 42,6 %; HADS - D 23,0 %). Die Patienten der hier untersuchten Schilddrüsenambulanz wiesen also durchschnittlich deutlich höhere Werte für Angst auf

als die deutsche Allgemeinbevölkerung. Dies unterstützt die Befunde der SHIP-1-Studie (Ittermann et al., 2015), bei der Schilddrüsenpatienten allgemein ein erhöhtes Risiko für Befindlichkeitsstörungen hatten.

Wie bereits oben beschrieben, wurde in der vorliegenden Studie die Medikation nicht erfasst. Dies ist aus mehreren Gründen problematisch. Zum einen wird durch die Medikation die Stoffwechsellage von Patienten mit bestimmten Diagnosekategorien modifiziert. Patienten mit einem Morbus Basedow werden beispielsweise durch eine Thyreostase euthyreot. Wenn man das Befinden dieser Patienten erfragt, dann werden sie es als relativ gut einschätzen, weil sie ja vor der medikamentösen Therapie noch hyperthyreot waren und dadurch möglicherweise Beeinträchtigungen hatten. Das Gleiche gilt für Patienten unter Medikation mit Schilddrüsenhormonen. Diese Personen waren vor der Therapie möglicherweise hypothyreot und hatten entsprechende Befindlichkeitsstörungen. Nach Medikation mit Schilddrüsenhormonen waren diese Personen nunmehr nicht-hypothyreot eingestellt mit dementsprechend besserem Befinden. Das sind aber nur Annahmen, die wir nicht belegen können. Ein weiterer Nachteil des Ein-schlusses von medizierten Personen war, dass durch die Medikation teilweise das TSH supprimiert und das fT4 erhöht war, sodass sie als hyperthyreot klassifiziert wurden. Zukünftige Studien des Befindens von Schilddrüsenpatienten sollten die schilddrüsen-spezifische Medikation erfassen. Dies ist nötig, um die Stoffwechsellage korrekt klassifizieren zu können. Außerdem sind die medizierten Patienten vormals hyper- oder hypothyreot gewesen, was ihre Einschätzung des aktuellen Befindens beeinflussen kann.

Etwa die Hälfte aller Patienten (51,3 %) waren in der vorliegenden Studie euthyreot. Somit bestanden gute Voraussetzungen für die Identifikation von Zusammenhängen zwischen Schilddrüsenhormonspiegel und Befinden bei Personen, die nicht durch eine Schilddrüsenfunktionsstörung beeinträchtigt waren. Eine Korrelation von HADS - Gesamtscore bzw. der beiden Subscores mit dem TSH im Normbereich bestand aber nicht. Stattdessen bestand bei einer explorativen Analyse eine Assoziation des fT3 mit dem Befinden und zwar eine parabolische Abhängigkeit. Das Befinden verschlechterte sich umso mehr, je weiter fT3 von einem mittleren Wert abwich. Tendenziell hyper- bzw. hypothyreote fT3 - Werte waren also mit einem schlechteren Befinden vergesellschaftet.

Es wird schon lange vermutet, dass das fT3 ein wichtiger Parameter für das Befinden ist. Zum einen ist bekannt, dass nicht alle hypothyreoten Patienten unter einer leitliniengerechten medikamentösen Einstellung mit Schilddrüsenhormon (L - T4) langfristig beschwerdefrei werden (Winther et al., 2016). Außerdem gelingt es bei Patienten mit einer Hypothyreose nicht immer, das TSH und das fT3 gleichzeitig medikamentös zu normalisieren (Ito et al., 2012; Hörmann et al., 2015; Hörmann et al., 2014). Ein Teil der Patienten behält also niedrige fT3 - Werte auch dann, wenn das TSH leitliniengerecht eingestellt ist. In der klinischen Praxis wird deshalb häufig versucht, diese Patienten mit Kombinationspräparaten aus T3 und T4 zu behandeln. Meta - Analysen, die auf den Durchschnitt abzielen, konnten hingegen keinen Vorteil der Kombinationstherapie belegen (Grozinsky - Glasberg et al., 2006). Somit ist die Rolle des fT3-Spiegels für das Befinden von Schilddrüsenpatienten letztlich ungeklärt. In den Leitlinien zur Schilddrüsenhormontherapie kommt es nicht vor (Jonklaas et al., 2014). Die vorliegende Studie weist aber jetzt auf einen Zusammenhang von Befinden und fT3 hin. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass dies nur bei einer explorativen Analyse herauskam. Unsere a priori Hypothese ging davon aus, dass sich das Befinden durch die „offizielle“ Stoffwechsellage, also letztlich durch das TSH, erklären lässt. Diese Hypothese ist eindeutig zu verneinen. Zukünftige prospektive Studien sollten den Zusammenhang zwischen dem fT3 - Spiegel und dem Befinden klären.

Dass das fT3 der wesentliche Parameter ist, mit dem die Schilddrüse das Befinden beeinflusst und nicht primär das TSH, folgt schon allein daraus, dass das fT3 das aktive Hormon ist. Außerdem beeinflusst TSH das Befinden nicht. Eine Applikation von rekombinantem TSH zur Vorbereitung auf eine Radiojodtherapie bei Schilddrüsenkarzinompatienten führt akut zu Steigerungen des TSH - Spiegels von supprimierten Werten auf Werte von über 100 mU/l. Dennoch hat diese Maßnahme keinerlei Auswirkungen auf das Befinden (Taïeb et al., 2009). Wenn hingegen statt der TSH - Applikation ein Hormonentzug erfolgt und dadurch die fT3- und fT4-Spiegel absinken, dann verschlechtert sich durch diese Maßnahme messbar das Befinden (Tagay et al., 2006; Taïeb et al., 2009).

Eine weitere aktuelle Studie hat das Befinden von 90 Schilddrüsenpatienten unter Therapie mit L - T4 mit dem HADS untersucht (Kelderman - Bolk et al., 2015). Die Autoren fanden eine Korrelation der HADS - Scores mit dem Body - Mass - Index (BMI) der Patienten. Normalgewichtige Patienten mit BMI < 25 hatten einen durchschnittlichen HADS - Score von 10,0. Bei übergewichtigen Patienten (BMI 25 – 30)

stieg der HADS - Score auf 11,9 und bei noch höherem BMI sogar auf durchschnittlich 12,7 an. Dieses Ergebnis können wir hier nicht bestätigen, weil keine Werte für Größe und Gewicht der Patienten vorlagen. Zukünftige Studien der Befindlichkeit von Schilddrüsenpatienten sollten dies berücksichtigen. Interessanterweise fand sich in der zitierten Studie keine Korrelation der Befindlichkeitswerte mit TSH, fT4 oder fT3. Allerdings wurden ausschließlich lineare Korrelationen gerechnet. Auf eine u-förmige Abhängigkeit von fT3 und HADS, wie sie in der vorliegenden Arbeit gefunden wurde, wurden die Daten in der Kelderman - Bolk-Studie nicht untersucht.

In der vorliegenden Studie hatten Frauen signifikant höhere HADS - Werte, bezogen sowohl auf den Angstscore als auch auf die Gesamtsumme. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem Angst-Score nachgewiesen werden. Mit zunehmendem Alter nahm die Angst ab. Bei der Depressivität (Summe D) konnte hingegen keine Altersabhängigkeit festgestellt werden. Wegen dieser Zusammenhänge wurde eine multifaktorielle Prüfung und eine Cox - Regression vorgenommen. Diese Tests bestätigten den Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Angst-Score. Den HADS - Gesamtscore betreffend war nur noch der Einfluss des Geschlechts nachweisbar. Eine Validierungsstudie fand für Angstsymptome keinen systematischen Alters- und Geschlechtseinfluss (Cameron et al. 2013). Jedoch bewies eine weitere Studie höhere Werte im Alter bei Frauen und lineare Abhängigkeit sowohl von Angst als auch Depressivität (Hinz und Brähler, 2011). Bei diesen Vergleichen sollte bedacht werden, dass hier – im Gegensatz zu den zitierten Arbeiten – Schilddrüsenpatienten untersucht wurden. Das erklärt möglicherweise die diskrepanten Befunde.

Grundsätzlich zählt das hier eingesetzte Messinstrument, der HADS, zu den sehr häufig angewendeten Instrumenten zur Erfassung von depressiven und Angststörungen und ist vielfach validiert (Bjelland et al., 2002; Cameron et al., 2008; Hansson et al., 2009). In den vergangenen Jahren wurden ca. 400 - 450 Artikel mit der Verwendung des HADS in MEDLINE- gelisteten Journalen veröffentlicht. In letzter Zeit wurde allerdings verschiedentlich darauf hingewiesen, dass der HADS nicht optimal zwischen depressiven und Angststörungen unterscheidet (Cosco et al., 2012; Norton et al., 2013), sodass eventuell ein anderes Messinstrument zur Evaluierung wünschenswert gewesen wäre. Im Sinne der Hypothese bzw. Fragestellung unserer Untersuchung, wie zuverlässig der HADS zwischen verschiedenen Ausprägungen der Depression/Angststörung unterscheidet, ist für unsere Untersuchung unerheblich. Der HADS als Screening-Instrument kam hierbei zum Einsatz, um generelle Auffälligkeiten im Hinblick auf das

Vorliegen pathologischer Befindlichkeit zu finden. Die Patienten wurden schließlich primär unter thyreologischen Indikationen untersucht. Somit sollte der HADS angemessen sein. Gerade als Screening-Instrument für Angststörungen/Depression bei Patienten mit körperlichen Krankheiten wird der HADS vielfach eingesetzt (z.B. Ceccarini et al. 2014, de Oliveira et al. 2014, Iles-Smith et al. 2014) und ist unter dieser Indikation auch vielfach validiert (Bunevicius et al. 2006, Loosman et al. 2010, de Smedt et al. 2013, Lees et al. 2014). Insgesamt wird der HADS heute als verlässliches Screening-Instrument für die Diagnose von Befindlichkeitsstörungen und weniger als geeignetes Instrument für die differenzierte Beurteilung/Subklassifizierung von Depression (Axford et al. 2010) eingesetzt. Somit ist die Verwendung des HADS für die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung vollkommen angemessen (Hahn et al. 2006).

4.2 Schlussfolgerungen und Ausblick

In einem unselektionierten aber überwiegend euthyreoten Kollektiv von Patienten einer Schilddrüsenambulanz fand sich eine u - förmige Beziehung zwischen fT3 und Angst bzw. Depressivität. Somit scheint fT3 ein aussagekräftigerer Parameter für die Beurteilung der Befindlichkeit von Schilddrüsenpatienten zu sein als fT4 oder TSH.

Unabhängig von der thyreologischen Diagnose hatten die Patienten einer Schilddrüsenambulanz ein schlechteres Befinden als die Allgemeinbevölkerung. Das galt auch für diejenigen Personen, die von Seiten der Schilddrüse keine Zeichen einer Erkrankung aufwiesen. Daher erscheint ein routinemäßiges Screening der Patienten einer Schilddrüsenambulanz auf Angst- bzw. depressive Symptome sinnvoll. Denjenigen Patienten, die beispielsweise mittels HADS - Screening auffällige Scores aufweisen, könnte eine weitergehende psychosomatische Untersuchung empfohlen werden.

Zukünftige Untersuchungen sollten sich mit der hier beschriebenen u-förmigen Beziehung von fT3 und Befindlichkeit befassen. Dafür ist es erforderlich, weitere Parameter der Versuchspersonen zu erfassen, insbesondere die Medikation und den BMI.

4.3 Zusammenfassung

Bisherige Studien belegen den Einfluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung – insbesondere einer Hypothyreose – auf psychische Symptome. Die vorliegende Studie untersuchte die Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenstoffwechsellage, Art der Erkran-

kung und Befindlichkeit. Ebenfalls wurde untersucht, auf welchem Hormonparameter dieser Einfluss hauptsächlich beruht.

Retrospektiv wurden die Daten von Schilddrüsenpatienten untersucht, die zwischen Januar 2005 und Juni 2006 ambulant in der Klinik für Nuklearmedizin im Klinikum Lüdenscheid behandelt wurden. Die meisten Patienten erhielten damals als Ergänzung zur Schilddrüsenuntersuchung einen standardisierten Fragebogen zur Befindlichkeit, den sog. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Alle Patienten, die während dieses Zeitraums gleichzeitig eine Laboruntersuchung (fT3, fT4, TSH) bekommen und den HADS - Fragebogen ausgefüllt hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Insgesamt waren dies 1110 Patienten (877 Frauen, 227 Männer, 6 Patienten ohne Angabe des Geschlechts, 3 Patienten ohne Altersangabe; mittleres Alter 56,0 Jahre).

Der durchschnittliche HADS - Score lag bei 11,7 (Subskala Angst 7,0; Subskala Depressivität 4,7). Für die Subskala Angst war dieser Wert höher, als er in der deutschen Allgemeinbevölkerung zu erwarten gewesen wäre. Eine manifeste psychische Störung lag bei einem HADS - Score in der jeweiligen Subskala ab Werten von 11 vor. Dies traf für 21,7 % in der Subskala Angst (HADS - A) und für 9,0 % in der Subskala Depression (HADS - D) zu. Hierbei war der HADS - Score vom Geschlecht ($p < 0,001$), aber nicht vom Alter abhängig.

Insgesamt waren 51 % der Probanden euthyreot, 2,4 % hypothyreot, 8,9 % hyperthyreot. Die übrigen Patienten hatten latente Funktionsstörungen der Schilddrüse. Zwischen diesen verschiedenen Stoffwechselklassifikationen fand sich kein Unterschied in Bezug auf den HADS - Score. Eine genauere Analyse zeigte aber eine u-förmige Beziehung zwischen fT3 und HADS - Score (univariate polynomiale logistische Regression, $p = 0,007$). Für fT4 und TSH fand sich eine solche Beziehung nicht. Somit scheint fT3 ein besserer Parameter für die Beurteilung der Befindlichkeit von Schilddrüsenpatienten zu sein als fT4 oder TSH.

5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Feinbau der Schilddrüse mit Thyreozyten und Follikeln	9
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Altersangaben	29
Abbildung 3: Vergleich des Lebensalters bei weiblichen und männlichen Patienten	30
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des TSH-Spiegels.....	34
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Schilddrüsenhormons ft3	34
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des Schilddrüsenhormons ft4	35
Abbildung 7: Verteilung der Angaben zum Schilddrüsenhormonstatus für die 1110 Patienten der untersuchten Stichprobe.....	36
Abbildung 8: Vergleich des mittleren Lebensalters bei Patienten mit unterschiedlichem Hormonstatus aus der untersuchten Stichprobe	39
Abbildung 9: Vergleich der mittleren HADS-Punktzahlen für die Summe A und D sowie die Gesamtsumme bei Frauen und Männern	41
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Patientenalter und HADS-Summe A (Angstscore) mit Ausgleichsgerade	42
Abbildung 11: HADS-Score (gesamt) vs. ft3-Spiegel	47
Abbildung 12: HADS-Score (Summe A) vs. ft3-Spiegel	47
Abbildung 13: HADS-Score (Summe D) vs. ft3-Spiegel	48
Abbildung 14: Anteil pathologischer HADS-Scores vs. ft3-Spiegel	49

6 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Schilddrüsenfunktionsstörungen.....	15
Tabelle 2: Einteilung der Angststörungen gemäß ICD-10	16
Tabelle 3: Diagnosekategorien	21
Tabelle 4: Erhobene Laborparameter mit Normbereich	22
Tabelle 5: Gruppeneinteilung des Schilddrüsenhormonstatus.....	23
Tabelle 6: Werte und Ergebnis der Subskalen	24
Tabelle 7: Diagnose-Kategorien in der untersuchten Stichprobe nach Geschlecht und prozentualer Verteilung (n=1104; 6 Patienten ohne Geschlechtsangabe)	31
Tabelle 8: Diagnose-Kategorien in der untersuchten Stichprobe nach Alter und Geschlecht (n=1102).....	32
Tabelle 9: Deskriptive Parameter der Schilddrüsenhormone, Normbereich sowie Anteil der Über- und Unterschreitungen des Normbereiches des jeweiligen Schilddrüsenhormonparameters.....	33
Tabelle 10: Gegenüberstellung von Diagnose und Hormonstatus der 1110 Patienten in der untersuchten Stichprobe	37
Tabelle 11: Verteilung der Hormonstatus-Angaben bei weiblichen und männlichen Patienten (6 Patienten ohne Geschlechtsangabe).....	38
Tabelle 12: Mittelwerte und prozentuale Häufigkeit der Einzelfragen zum HADS-Fragebogen für alle 1110 Patienten der untersuchten Stichprobe	40
Tabelle 13: Mittelwerte der Summen der Fragen A1 bis A7 (Summe A) bzw. D1 bis D7 (Summe D) für alle 1110 Patienten der untersuchten Stichprobe.....	40
Tabelle 14: Vergleich der HADS-Scores zwischen den Geschlechtern	41
Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten zur Quantifizierung des Zusammenhanges zwischen dem Patientenalter und den HADS-Skalen.....	42
Tabelle 16: Mittelwerte der HADS-Summenscores in den thyreologischen Diagnoseklassen.....	43
Tabelle 17: Mittelwerte der HADS-Summenskalen in den Hormonstatus-Klassen.....	44
Tabelle 18: Ergebnisse der multiplen Regression zum Einfluss von Alter, Hormonstatus und Geschlecht auf den Angst-, Depressivitäts- und Gesamtscore (Summe A, Summe D, Gesamtsumme).....	45
Tabelle 19: Ergebnisse der Cox-Regression zum Einfluss von Alter, Geschlecht und Hormonstatus auf den Angst- und Depressivitätsscore (Summe A, Summe D)	46

7 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. med. Rolf Larisch, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums Lüdenscheid, für das Ermöglichen dieser Arbeit, für sein Vertrauen und seine unentwegte Geduld sowie fortwährende Unterstützung.

Herrn Professor Dr. med. Rudolf Hörmann, ehem. Direktor der Klinik für Innere Medizin I (Endokrinologie und Gastroenterologie) des Klinikums Lüdenscheid und Herrn Dr. med. Gerhard Hildenbrand, Direktor der Klinik für Innere Medizin VI (Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin) des Klinikums Lüdenscheid danke ich für ihre kritische Durchsicht meiner Arbeit und für ihre hilfreichen Kommentare.

Herrn Professor Dr. med. Johannes Friemann, Direktor des Instituts für Pathologie des Klinikums Lüdenscheid danke ich für die freundliche Überlassung des histologischen Schnittes für die Abbildung 1.

Mein Dank gilt natürlich auch meiner überaus geduldigen Familie, insbesondere meiner Frau, die mich in allen Belangen rund um diese Arbeit vorbehaltlos unterstützt hat. Ganz besonders möchte ich meinem Vater für seine bedingungslose Unterstützung danken, ohne dessen zahlreiche Vertretungsstunden in unserer Praxis diese Arbeit nicht finalisiert worden wäre.

Mein Dank gilt auch allen anderen, die auf unterschiedlichste Art und Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

8 Literaturverzeichnis

Axford J, Butt A, Heron C, Hammond J, Morgan J, Alavi A, Bolton J, Bland M. Prevalence of anxiety and depression in osteoarthritis: use of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool. *Clinical rheumatology* 2010;29:1277-1283.

Bender R, Lange S. Was ist der P-Wert? *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:T39-T40.

Bender R, Ziegler A, Lange S. Varianzanalyse. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl 1:e57-e60.

Bijl R, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorders in the general population: Results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 33:587-595

Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52:69-77.

Bortz J, Weber R. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 6 Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2005

Bunevicius R, Varoneckas G, Prange AJ, Jr., Hinderliter AL, Gintauskiene V, Girdler SS. Depression and thyroid axis function in coronary artery disease: impact of cardiac impairment and gender. *Clin Cardiol* 2006;29:170-174.

Cameron IM, Cardy A, Crawford JR, du Toit SW, Hay S, Lawton K, Mitchell K, Sharma S, Shivaprasad S, Winning S, Reid IC. Measuring depression severity in general practice: discriminatory performance of the PHQ-9, HADS-D, and BDI-II. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 2011;61:e419-426.

Cameron IM, Crawford JR, Lawton K, Reid IC. Psychometric comparison of PHQ-9 and HADS for measuring depression severity in primary care. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 2008;58:32-36.

Cameron IM, Crawford JR, Lawton K, Reid IC. Differential item functioning of the HADS and PHQ-9: an investigation of age, gender and educational background in a clinical UK primary care sample. *J Affect Disord* 2013;147:262-268.

Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160:526-534.

Ceccarini M, Manzoni GM, Castelnovo G. Assessing depression in cardiac patients: what measures should be considered? *Depression research and treatment* 2014;2014:148256.

Christodoulou C, Michopoulos J, Tournikioti K, Douzenis A, Bouras G, Seretis D, Kontaxakis V, Lykouras L. Hospital anxiety and depression scale. A quantitative analysis in medical outpatients, psychiatric outpatients and normal subjects. *Psychiatrike = Psychiatriki* 2010;21:279-286.

Chu JW, Crapo LM. Should mild subclinical hypothyroidism be treated? *Am J Med.* 2002 Apr 1;112(5):422-3

Cosco TD, Doyle F, Ward M, McGee H. Latent structure of the Hospital Anxiety And Depression Scale: a 10-year systematic review. *J Psychosom Res* 2012;72:180-184.

de Oliveira GN, Lessa JM, Goncalves AP, Portela EJ, Sander JW, Teixeira AL. Screening for depression in people with epilepsy: comparative study among neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E), hospital anxiety and depression scale depression subscale (HADS-D), and Beck depression inventory (BDI). *Epilepsy Behav* 2014;34:50-54.

De Smedt D, Clays E, Doyle F, Kotseva K, Prugger C, Pajak A, Jennings C, Wood D, De Bacquer D. Validity and reliability of three commonly used quality of life measures in a large European population of coronary heart disease patients. *International journal of cardiology* 2013;167:2294-2299.

Delange F. Physiopathology of iodine nutrition. In: Chandra RK ed, *Trace Elements in Nutrition of Children*. Vevey, New York: Nestlé Nutrition, Raven Press; 1985:291-299

Demet MM, Ozmen B, Deveci A, Boyvada S, Adiguzel H, Aydemir O. Depression and anxiety in hypothyroidism. *The West Indian medical journal* 2002;52:223-227.

Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington D.C.: American Psychiatric Association, 2000

Engum A, Bjørø T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function - a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:27-34.

- Engum A, Bjøro T, Mykletun A, Dahl AA. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety; are there any connections? An epidemiological study of a large population. *J Psychosom Res* 2005;59:263-268.
- Erim Y, Beckmann M, Gerlach G, Kummel S, Oberhoff C, Senf W, Kimmig R. Screening von psychischen Belastungen bei erst erkrankten Brustkrebspatientinnen: Einsatz von HADS-D und PO-Bado. *Z Psychosom Med Psychother* 2009;55:248-262.
- Gibbons CJ, Mills RJ, Thornton EW, Ealing J, Mitchell JD, Shaw PJ, Talbot K, Tennant A, Young CA. Rasch analysis of the hospital anxiety and depression scale (HADS) for use in motor neurone disease. *Health and quality of life outcomes* 2011;9:82.
- Gilmore SJ. Evaluating statistics in clinical trials: making the unintelligible intelligible. *Australas J Dermatol* 2008;49:177-184; quiz 185-176.
- Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med.* 1979 Feb;9(1):139-45.
- Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul;91(7):2592-9. Epub 2006 May 2.
- Hahn D, Reuter K, Harter M. Screening for affective and anxiety disorders in medical patients - comparison of HADS, GHQ-12 and Brief-PHQ. *Psycho-social medicine* 2006;3:Doc09.
- Hansson M, Chotai J, Nordstom A, Bodlund O. Comparison of two self-rating scales to detect depression: HADS and PHQ-9. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 2009;59:e283-288.
- Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale -- Deutsche Version. Deutsche Adaptation der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) von R.P. Snaith und A.S. Zigmond Bern: Verlag Hans Huber; 2011
- Heuer H, Visser TJ. Minireview: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinology* 2009;150:1078-1083
- Hinz A, Brähler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res.* 2011 Aug;71(2):74-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.01.005. Epub 2011 Mar 2.

Hoermann R, Midgley JE, Larisch R, Dietrich JW. Integration of Peripheral and Glandular Regulation of Triiodothyronine Production by Thyrotropin in Untreated and Thyroxine-Treated Subjects. *Horm Metab Res.* 2015 Aug;47(9):674-80.

Hoermann R, Midgley JE, Giacobino A, Eckl WA, Wahl HG, Dietrich JW, Larisch R. Homeostatic equilibria between free thyroid hormones and pituitary thyrotropin are modulated by various influences including age, body mass index and treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Dec;81(6):907-15.

Horn S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers. *Mol Cell Endocrinol* 2009;315:19-26

Iles-Smith H, McGowan L, Campbell M, Mercer C, Deaton C. A prospective cohort study investigating readmission, symptom attribution and psychological health within six months of primary percutaneous coronary intervention. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology* 2014

Ito M, Miyauchi A, Morita S, Kudo T, Nishihara E, Kihara M, Takamura Y, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Kubota S, Amino N. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol.* 2012 Sep;167(3):373-8.

Ittermann T, Völzke H, Baumeister SE, Appel K, Grabe HJ. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1417-1425

Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 2014 85:77-87

Joffe RT. Should thyroid replacement therapy be considered for patients with treatment-refractory depression? *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 2002;27:80.

Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014 Dec;24(12):1670-751. Kang HJ, Stewart R, Kim

- JM, Jang JE, Kim SY, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Park MS, Cho KH, Yoon JS. Comparative validity of depression assessment scales for screening poststroke depression. *J Affect Disord* 2013;147:186-191.
- Kelderman-Bolk N, Visser TJ, Tijssen JP, Berghout A. Quality of life in patients with primary hypothyroidism related to BMI. *Eur J Endocrinol.* 2015 Oct;173(4):507-15.
- Kjaergaard M, Arfwedson Wang CE, Waterloo K, Jorde R. A study of the psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II, the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, and the Hospital Anxiety and Depression Scale in a sample from a healthy population. *Scandinavian journal of psychology* 2013
- Knipper M, Bandtlow C, Gestwa L, Köpschall I, Rohbock K, Wiechers B, Zenner HP, Zimmermann U. Thyroid hormone affects Schwann cell and oligodendrocyte gene expression at the glial transition zone of the VIIIth nerve prior to cochlea function. *Development* 1998 Sep;125(18):3709-3718
- Kong WM, Sheik MH, Lump PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Finer N. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002;Apr 1; 112(5):348-54
- Larisch R, Kley K, Nikolaus S, Sitte W, Franz M, Hautzel H, Tress W, Müller HW. Depression and anxiety in different thyroid function states. *Horm Metab Res* 2004 Sep;36(9):650-3.
- Lees R, Stott DJ, Quinn TJ, Broomfield NM. Feasibility and diagnostic accuracy of early mood screening to diagnose persisting clinical depression/anxiety disorder after stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2014;37:323-329.
- Löffler G, Petrides EP. *Biochemie und Pathobiochemie*. 6. Aufl. Berlin: Springer-Verlag, 1998; 821-825
- Loosman WL, Siegert CE, Korzec A, Honig A. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory for use in end-stage renal disease patients. *The British journal of clinical psychology / the British Psychological Society* 2010;49:507-516.
- Meng W, Scriba PC Jodversorgung in Deutschland: Probleme und erforderliche Maßnahmen-Update 2002. *Dtsch Ärztebl* 2002;99(39):A 2560-2564

- Mitchell AJ, Meader N, Symonds P. Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2010;126:335-348.
- Murray CJ, Lopez AD. *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Boston, Cambridge: Harvard University Press, 1996.
- Norton S, Cosco T, Doyle F, Done J, Sacker A. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a meta confirmatory factor analysis. *J Psychosom Res* 2013;74:74-81.
- Pospeschill M. *Statistische Methoden*. München: Elsevier; 2006
- Reiners C, Wegschneider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany Ultrasonography Screening in 96.278 Unselected Employees. *Thyroid*, November 2004, 14(11): 926-932.
- Robert Koch Institut, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 21 Angststörungen. Berlin 2010: 7, 10-13
- S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression der DGPPN, 2. Auflage, Version 1, 29-33, November 2015
- Sachs L. *Angewandte Statistik*. 11 Aufl. Berlin: Springer; 2004
- Scholz M, Müller E, Kröhne U, Böcker M, Forkmann T, Wirtz M. Konfirmatorische Prüfung der dimensional Struktur des Oswestry Disability Index, des SF-12 und der HADS-D bei Rehabilitanden mit muskuloskelettalen Erkrankungen. *Die Rehabilitation* 2013
- Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2002;26:45-60.
- Stafford L, Judd F, Gibson P, Komiti A, Quinn M, Mann GB. Comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Center for Epidemiological Studies Depression Scale for detecting depression in women with breast or gynecologic cancer. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36:74-80.
- Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Bockisch A, Senf W, Gorges R. Health-related Quality of Life, depression and anxiety in thyroid cancer patients. *Qual Life Res* 2006;15:695-703.

- Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Freudenberg L, Schöpfer N, Bockisch A, Senf W, Görge R. Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patients under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment. *Eur J Endocrinol* 2005;153:755-763.
- Taïeb D, Sebag F, Cherenko M, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Farman-Ara B, De Micco C, Vaillant J, Thomas S, Conte-Devolx B, Loundou A, Auquier P, Henry JF, Mundler O. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jul;71(1):115-23.
- Turnbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol*. 1977;7:481-493
- Valdes S, Maldonado-Araqua C, Lago-Sampedro A, et al. Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: di@bet.es study. *Thyroid* 2017; 27(2): 156-166.
- Vosberg H, Wagner H *Schilddrüsenkrankheiten: Diagnostik und Therapie*. Stuttgart; New York: Thieme 1990, S.3
- Winther KH, Cramon P, Watt T, Björner JB, Ekholm O, Feldt-Rasmussen U, Groenvold M, Rasmussen ÅK, Hegedüs L, Bonnema SJ. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life Is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. *PLoS One*. 2016 Jun 3;11(6):e0156925.
- Wittchen HU, Müller N, Pfister H et al. Affektive, somatoforme und Angststörungen in Deutschland- Erste Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys „Psychische Störungen“. *Das Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2) 1999: 216-222
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370.