

Diplomarbeit

Morbus Basedow und psychische Symptome

eingereicht von

Christof Waldner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Karin Amrein, MSc

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Annamaria Painold

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.12.2020

Christof Waldner eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all jenen bedanken, die mir beim Verfassen dieser Arbeit mit Rat und Tat unterstützend zur Seite gestanden sind.

Zuallererst gilt mein Dank meiner Betreuerin Fr. Priv.-Doz. Dr. Karin Amrein, MSc. Besonders für das konstruktive Feedback, die hilfreichen Anregungen sowie ihre Geduld im Rahmen der Entstehung dieser Arbeit möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Ein großes Dankeschön möchte ich zudem jenen Personen aussprechen, die ich zu ihrer Erkrankung befragen durfte und deren Krankheitsgeschichte als Grundlage für die Fallberichte in dieser Arbeit dient. Sie haben diese Arbeit durch ihre Offenheit und Informationsbereitschaft in dieser Form überhaupt erst ermöglicht.

Ebenfalls bedanke ich mich bei meiner Lebensgefährtin Victoria, die stets ein offenes Ohr für mich hat und mich mit ihren Ideen und Ansichten beim Verfassen dieser Arbeit unterstützt hat.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium ermöglicht haben und auf deren Unterstützung ich in allen Lebenslagen stets zählen kann.

Christof Waldner

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abstract.....	7
Abstract (English)	8
1 Einleitung	9
1.1 Physiologische Funktion der Schilddrüse.....	10
1.1.1 Jodstoffwechsel & Schilddrüsenhormonsynthese.....	10
1.1.2 Steuerungszentren und Regelkreis.....	13
1.1.3 Hormonwirkung im Organismus.....	14
1.2 Morbus Basedow	17
1.2.1 Ätiologie	18
1.2.2 Pathogenese.....	20
1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild	22
1.2.4 Diagnostik.....	27
1.2.5 Therapie	29
1.3 Relevante psychische Störungen.....	34
1.3.1 Depression	34
1.3.2 (Hypo)Manie	37
1.3.3 Angststörungen.....	39
2 Methoden	42
3 Fallberichte.....	43
4 Diskussion	52
Literaturverzeichnis.....	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Jodination & Jodisation	12
Abbildung 2: Hormonelle Achse Hypothalamus, Adenohypophyse, Schilddrüse	14
Abbildung 3: Struma	23
Abbildung 4: Serie von Schilddrüsenszintigrafien bei Morbus Basedow	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Clinical Activity Score	26
Tabelle 2: Schweregrade Endokrine Orbitopathie	26
Tabelle 3: Stadien nach Hermann	27
Tabelle 4: Basislabor Hyperthyreose.....	27
Tabelle 5: Thionamide	30
Tabelle 6: Einschlusskriterien einer depressiven Episode	36
Tabelle 7: Ätiopathogenese von Angststörungen	40

Abstract

Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und gilt als die häufigste Ursache der Hyperthyreose. Neben den häufigsten Symptomen wie Struma, Exophthalmus, Tachykardie und Gewichtsabnahme, wird eine Assoziation mit psychischen Störungen vermutet. Beispielhaft genannt seien etwa Angst- und Zwangsstörungen bzw. affektive Störungen wie depressive oder hypomane Episoden.

Diese Arbeit wurde basierend auf Quellen verfasst, welche mittels einer Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank MEDLINE identifiziert wurden.

Ergänzend wurden 3 Fallberichte aus der endokrinologischen Praxis verfasst, welche typische Symptome, Krankheitsverlauf und Therapie von realen PatientInnen mit Morbus Basedow und psychischer Symptomatik thematisieren.

Die Frage, ob tatsächlich eine Assoziation von Morbus Basedow mit psychischen Störungen vorliegt, ist aufgrund der widersprüchlichen Studienlage bis dato ungeklärt. Schilddrüsenfunktionsstörungen können jedoch als zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung von psychischen Störungen bei entsprechender Prädisposition angesehen werden. Pathophysiologisch wird eine Hyperaktivität des adrenergen Systems im Rahmen von Morbus Basedow als möglicher kausaler Faktor für das konkomitante Auftreten psychischer Symptome erachtet. Unabhängig vom Ansprechen auf die thyreostatische Therapie, leiden PatientInnen mit Morbus Basedow unter eingeschränkter Lebensqualität. Die psychosomatische Ebene gilt als wichtige Einflussgröße in der Krankheitsentstehung und sollte ebenfalls im Therapiekonzept Beachtung finden.

Abstract (English)

Graves' disease, an autoimmune disorder of the thyroid gland, is known to be the most common cause of hyperthyroidism. Apart from frequent clinical features like goiter, exophthalmia, tachycardia and loss of weight, that affected patients present with, Graves' disease is thought to be associated with various mental disorders.

Relevant academic sources for this thesis were identified by literature research conducted with the medical research database MEDLINE.

Furthermore 3 case reports from medical practice are presented. These reports depict typical symptoms, disease processes and therapeutic strategies for patients with Graves' disease and concomitant mental symptoms.

Until this day we do not know with certainty if there is an association between Graves' disease and mental disorders. Studies that have been conducted in the past have yielded conflicting results in that matter. However, dysfunction of the thyroid gland could be seen as an additional risk factor for developing mental disorders in predisposed individuals. A possible pathophysiological explanation for mental symptoms in the course of Graves' disease might be adrenergic hyperactivity. Regardless of response to antithyroid treatment, patients with Graves' disease suffer from impairment of quality of life. Psychosomatic considerations should be made when it comes to both pathogenesis and therapy of mental disorders in Graves' disease.

1 Einleitung

Bei Morbus Basedow handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, die in den westlichen Industrienationen jährlich bei etwa 20-50 Personen pro 100.000 Einwohnern neu auftritt. (1)

Klassische Symptome dieser Erkrankung, die in Kapitel 1.2.3 genauer erläutert werden und für die bereits etablierte pathophysiologische Erklärungsmodelle existieren, sind etwa Struma, Exophthalmus, Tachykardie, Gewichtsverlust und psychomotorische Unruhe. (2)

Seit mehr als 130 Jahren wird zusätzlich zu den oben genannten Merkmalen der Basedow'schen Krankheit eine mögliche Assoziation von Morbus Basedow mit dem Auftreten von psychischen Symptomen und Erkrankungen vermutet und in der medizinischen Fachwelt diskutiert. (3)

Am häufigsten genannt werden in diesem Zusammenhang in der Literatur Angst- und Zwangsstörungen bzw. affektive Störungen wie depressive oder hypomane Episoden. (4)

Genauere Erläuterungen zu den oben erwähnten Zustandsbildern finden sich in Kapitel 1.3.

Diese Arbeit soll basierend auf einer MEDLINE Literaturrecherche einen Überblick über den aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft in Hinsicht auf mögliche Erklärungsmodelle, pathophysiologische Überlegungen, sowie Implikationen für Behandlungskonzepte bei Morbus Basedow in Zusammenhang mit psychischer Komorbidität schaffen.

Zusätzliche Berücksichtigung sollen außerdem nebst den bereits genannten Punkten Überlegungen zu den Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität betroffener PatientInnen finden.

Der theoretische Teil dieser Arbeit wird durch 3 Fallberichte aus der endokrinologischen Praxis ergänzt.

1.1 Physiologische Funktion der Schilddrüse

Die Schilddrüse übernimmt im menschlichen Körper mit der Synthese dreier lebenswichtiger Hormone eine wichtige Funktion im endokrinen System. Thyroxin, auch Tetraiodthyronin genannt (T4) und Triiodthyronin (T3) werden in den Schilddrüsenfollikeln gebildet und wirken auf den Energiestoffwechsel sowie das Wachstum des Gesamtorganismus ein. Eine Dysbalance dieser beiden Hormone liegt bei den meisten Schilddrüsenerkrankungen vor.

In den parafollikulären C-Zellen des Schilddrüsenparenchyms wird das Hormon Kalzitonin produziert. Kalzitonin spielt eine wichtige Rolle in der Calciumhomöostase, indem es durch 3 verschiedene Mechanismen zu einer Senkung des Calciumspiegels beitragen kann.

1. Durch gleichzeitige Aktivierung von Osteoblasten und Hemmung von Osteoklasten wird vermehrt Calcium in den Knochen eingebaut.
2. Eine verminderte Resorption von Calcium aus dem Dünndarm hat ein Absinken des Calciumspiegels zur Folge.
3. Gesteigerte Phosphatretenion in der Niere führt ebenfalls zu vermehrtem Calciumeinbau in den Knochen. (5)

Mit Ausnahme des medullären Schilddrüsenkarzinoms spielt das Kalzitonin jedoch bei den meisten Schilddrüsenerkrankungen eine eher untergeordnete Rolle.

1.1.1 Jodstoffwechsel & Schilddrüsenhormonsynthese

Die Schnittstelle in der Synthese von Triiodthyronin (T3) und Tetraiodthyronin (T4) sind die sogenannten Follikelepithelzellen, welche die Schilddrüsenfollikel randständig umgeben und voneinander abgrenzen. In diesen Zellen wird zunächst ein Protein synthetisiert, welches als Grundgerüst zur Produktion von T3 und T4 benötigt wird, und danach als Speichermakromolekül dient. Dieses Protein, genannt Thyreoglobulin (Tg), weist in seiner Struktur mehrere Reste der Aminosäure Tyrosin auf und bietet damit die nötigen Voraussetzungen zur Bildung

von T3 und T4, bei welchen es sich um Tyrosinderivate handelt. Das fertige Thyreoglobulin wird per Exozytose in das Follikellumen sezerniert und steht nun bereit für die Hormonsynthese.

Ein weiterer essenzieller Baustein in der Schilddrüsenhormonbiosynthese ist das Jod, welches dem Körper über die Nahrung zugeführt werden muss. Die empfohlene tägliche Jodzufuhr beim erwachsenen Menschen liegt bei etwa 200µg pro Tag, welche in Österreich durch die seit 1963 gesetzlich vorgeschriebene Jodierung von Speisesalz in aller Regel erreicht wird. (6)

Die Resorption des mit der Nahrung aufgenommenen Jods findet im Dünndarm statt, wo elementares Jod in einem nächsten Schritt zu Iodid reduziert und anschließend über den Blutkreislauf der Schilddrüse zugeführt wird. An der basolateralen Zellmembran der Follikelzelle befindet sich ein Natrium/Iodid Symporter, über den das Iodid in die Zelle gelangt. Der Transfer vom Zytoplasma in das Follikellumen erfolgt über den apikalen Transporter Pendrin. Dieser Vorgang wird als Jodination bezeichnet.

Die eigentlichen Schritte der Schilddrüsenhormonbiosynthese laufen nun wie folgt an der luminalen Plasmamembran, also allesamt im Follikel ab:

- Iodid muss zunächst, um mit den Tyrosinresten des Thyreoglobulins reagieren zu können zuerst wieder in seine elementare Form übergeführt werden. Anschließend kann das Jod katalysiert durch das Enzym Thyreoperoxidase (TPO) an die Tyrosinreste des Thyreoglobulins gekoppelt werden. In diesem unter dem Begriff Jodisation zusammengefassten Prozess, entstehen die Hormonvorstufen Monoiodthyronin (MIT) und Diiodthyronin (DIT)
- In weiterer Folge entsteht nun proteingebundenes T3 und T4. Dazu wird durch Einwirkung des Enzyms TPO jeweils ein Molekül MIT auf ein Molekül DIT (=T3) übertragen bzw. werden zwei Moleküle DIT aneinandergesetzt (=T4).

Die Speichermasse an proteingebundenem T3 und T4 im Follikelinneren wird auch als Kolloid bezeichnet. Dieser Speicher reicht beim Erwachsenen für etwa 14

Tage. Aus diesem Grund wirkt sich eine tagesabhängig reduzierte bzw. fehlende Jodzufuhr nicht unmittelbar auf den Gesamtorganismus aus.

Wird durch übergeordnete Zentren ein erhöhter Bedarf an T3 und T4 gemeldet, so kann Thyreoglobulin durch Pinozytose aus dem Kolloid wieder in die Follikelzelle gelangen und wird dort in den Lysosomen proteolytisch aufgespalten. Auf diese Weise gelangen letztlich freies T3 und T4 etwa im Verhältnis 1:10 über den Blutstrom zu ihren Effektororganen.

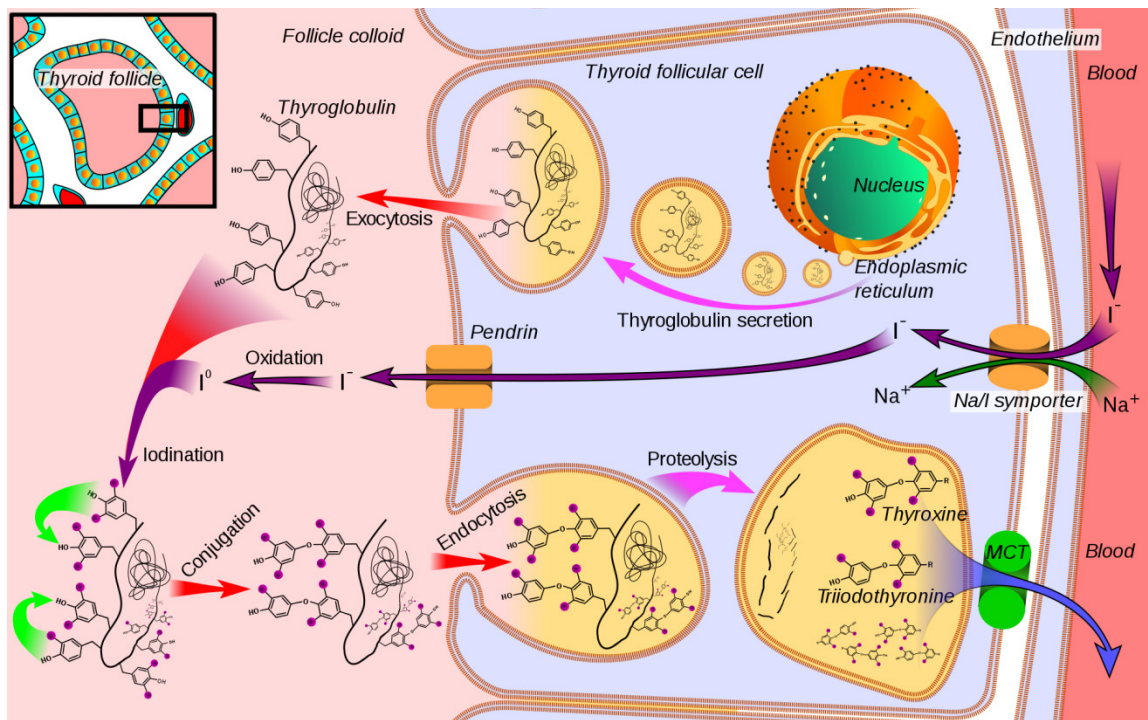


Abbildung 1: Jodination & Jodisation (7)

Quelle: Häggström, Mikael (2014). "Medical gallery of Mikael Häggström 2014" WikiJournal of Medicine 1

Im Blut liegt der Großteil der Schilddrüsenhormone in transportproteingebundener Form vor und ist somit biologisch inaktiv. Diese Plasmaproteinbindung führt zu relativ hohen Plasmahalbwertszeiten von T3 (ungefähr 1 Tag) und T4 (etwa eine Woche) und gewährleistet einen konstanten physiologischen Hormonwirkspiegel. Zu den wichtigsten Transportproteinen zählen Albumin, Transthyretin (TTR) und vor allem das thyroxinbindende Globulin (TBG).

Weniger als 1% von T3 und T4 zirkulieren in freier, ungebundener, stoffwechselaktiver Form im Blutplasma. Dieser Anteil wird mit fT3 und fT4 abgekürzt und gehört zu den wichtigsten in der Schilddrüsenhormondiagnostik gemessenen Laborwerten.

Die metabolische Aktivität von fT3 ist weitaus höher als jene von fT4. Da jedoch etwa 90% der sezernierten Schilddrüsenhormone in Form von T4 vorliegen, bedarf es eines zusätzlichen Mechanismus, um einen suffizienten und ausgeglichenen Hormonstoffwechsel aufrechtzuerhalten. Dies geschieht durch intrazelluläre Enzyme in den Effektorganen, die Deiodasen. Sie werden gewebsspezifisch exprimiert, da verschiedenen Gewebe einen unterschiedlichen Bedarf an Schilddrüsenhormonen haben, und decken diesen Bedarf direkt vor Ort indem sie reichlich vorhandenes aber biologisch kaum aktives T4 in hochwirksames T3 umwandeln. (5,8)

1.1.2 Steuerungszentren und Regelkreis

Wie viele andere endokrine Organe, unterliegt auch die Schilddrüse der Steuerung durch übergeordnete Strukturen im zentralen Nervensystem. Neurosekretorische Zellen im Hypothalamus können einen Abfall der Schilddrüsenhormonkonzentration in ihrer Umgebung registrieren und sezernieren als Reaktion ihrerseits das kurze Peptid TRH (Thyreotropin Releasing Hormon). TRH bindet in der Adenohypophyse an einen G-Protein gekoppelten Rezeptor und aktiviert dort die Synthese und Sekretion von TSH (Thyreotropin oder Thyroidea stimulierendes Hormon). TSH stimuliert seinerseits ebenfalls über Bindung an einen G-Protein gekoppelten Rezeptor an den Follikelepithelzellen deren Wachstum sowie die Transkription von an der Schilddrüsenhormonbiosynthese beteiligten Proteinen. Erreicht die Konzentration von T3 und T4 im Hypothalamus zu hohe Werte, so wird die Synthese von TRH und TSH auf Transkriptionsebene gehemmt. Dieser Mechanismus vervollständigt den hormonellen Regelkreis und ist bekannt unter dem Terminus negative Rückkopplung.

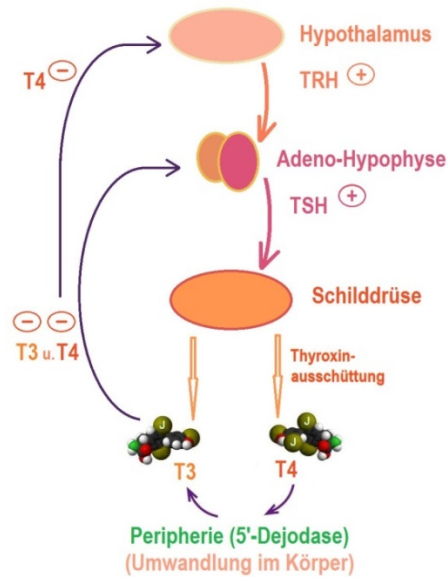


Abbildung 2: Hormonelle Achse Hypothalamus, Adenohypophyse, Schilddrüse (9)

Quelle: Geo-Science-International (2016), Wikimedia Commons

1.1.3 Hormonwirkung im Organismus

Die Schilddrüsenhormone entfalten ihre Wirkung im Stoffwechsel über die Transkription einer Vielzahl an Genen. Dies zieht wiederum die Synthese einer ganzen Kaskade an Transport-, Speicher- und Trägerproteinen, Enzymen, Botenstoffen, neuen Zellen und anderer stoffwechselwirksamer Substanzen nach sich. Da fast alle Organe Rezeptoren für Schilddrüsenhormone besitzen, finden diese Vorgänge praktisch im ganzen Organismus statt. Die Summe der oben genannten Prozesse führen zu einer allgemeinen Erhöhung der Gesamtaktivität im Organismus, wodurch der Energiegrundumsatz gesteigert wird. Dies lässt sich durch eine erhöhte Körpertemperatur sowie vermehrten Sauerstoffbedarf in den verschiedenen Geweben nachweisen.

Die Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf zellulärer Ebene lassen sich in zwei große Gruppen einteilen:

1. Regulierende Einflüsse auf Wachstumsprozesse (besonders in der embryonalen und frühkindlichen Phase)

2. Adaption des Organismus an geänderte Umwelteinflüsse durch Anpassung von Stoffwechselfvorgängen

Wachstumsprozesse:

Schilddrüsenhormone beeinflussen das Körperwachstum durch verschiedenste Stoffwechselmechanismen:

- Durch Beteiligung an der Synthese des Wachstumshormons Somatotropin regulieren sie indirekt zahlreiche Wachstumsprozesse mit.
- Direkte Wirkungen betreffen etwa das Skelettwachstum, wo die Schilddrüsenhormone maßgeblich an der Differenzierung von Osteoblasten, Osteoklasten und Chondrozyten beteiligt sind.
- In der Reifung und Entwicklung des Gehirns spielen sie ebenfalls eine tragende Rolle. Die Bildung von Myelinscheiden, Sprossung von Axonen und Verästelung der Dendriten erfolgen unter Einfluss der Schilddrüsenhormone. Wie wichtig diese Einflussnahme ist, zeigt sich bei Neugeborenen mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose). Bei nicht rechtzeitiger Behandlung entwickeln diese das sogenannte Krankheitsbild des Kretinismus, welches durch irreversible Intelligenzdefekte und mentale Retardierung sowie Sprachstörungen, Schwerhörigkeit und Skelettfehlbildungen gekennzeichnet ist. (10)
- Zahlreiche weitere Organsysteme werden in ihrem Wachstum durch Schilddrüsenhormone beeinflusst. Beispielsweise erfolgt auch die Entwicklung des Innenohres und der Fotorezeptoren im Auge oder die postnatale Reifung des Darms unter Einflussnahme dieser Hormone.

Anpassung an Umwelteinflüsse:

T3 und T4 passen zahlreiche Organ- und Gewebefunktionen den gegebenen Umweltbedingungen an.

- Stoffwechsel:
Wie bereits erwähnt, haben Schilddrüsenhormone maßgeblichen Einfluss auf Energiegrundumsatz und Wärmeproduktion.

Dies kann einerseits durch Induktion anaboler Enzyme, die an Glukosetransport, Glukoneogenese, Glykogensynthese oder Lipogenese beteiligt sind, geschehen. Dadurch werden wichtige Energiespeicher aufgefüllt.

Andererseits kann durch Induktion kataboler Enzyme, beispielsweise der Glykogenolyse oder Lipolyse, Energie freigesetzt und für anderer Stoffwechselprozesse bzw. zur Wärmeproduktion herangezogen werden.

Im Proteinstoffwechsel existieren ähnliche antagonistische Mechanismen, wodurch verschiedene Abläufe sowohl im Proteinaufbau als auch Proteinabbau gefördert werden.

- **Kardiovaskuläres System:**

Der Effekt von Schilddrüsenhormonen auf Herz und Gefäße ist ein indirekter. Die erhöhte Expression von β -adrenergen Rezeptoren führt zu verstärkter Katecholaminwirkung und einer Erhöhung des Herzzeitvolumens. Die Hemmung der Expression von α -adrenergen Rezeptoren hat hingegen eine Senkung des peripheren Widerstands zur Folge. Eine allgemeine Erhöhung von Schlagvolumen und Herzfrequenz bei erhöhten Hormonkonzentrationen ist auch durch den gesteigerten Energiestoffwechsel und den damit verbundenen erhöhten Sauerstoffbedarf erklärbar, und geht mit gesteigerter Lungenventilation einher. Bei Hyperthyreosen kann es daher zu gefährlichen Tachyarrhythmien kommen.

- **Gastrointestinaltrakt und Niere:**

Schilddrüsenhormone fördern die Sekretion von Verdauungsenzymen und die Motilität des Darms und stimulieren in der Niere die Bildung von Erythropoietin sowie die Reabsorption und Filtration.

Die Hyperthyreose geht aufgrund von Motilitätssteigerung oft mit Diarrhoe einher. (8)

1.2 Morbus Basedow

Bei Morbus Basedow handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, die mit einer Hyperthyreose einhergeht. Der Begriff Autoimmunhyperthyreose wird daher synonym für diese Erkrankung verwendet.

Neben der Schilddrüse werden auch andere typische extrathyreoidale Manifestationen von Morbus Basedow beschrieben, die zusätzlich auftreten können. Dazu zählen die endokrine Orbitopathie (Exophthalmus), das prätibiale Myxödem und die Akropachie.

Die vor allem im deutschen Sprachraum gebräuchliche Bezeichnung Morbus Basedow geht auf den namensgebenden deutschen Arzt Carl Adolph von Basedow zurück. Dieser war in der Stadt Merseburg als Hausarzt tätig und beschrieb im Jahr 1840 ein Syndrom, gekennzeichnet durch das gleichzeitige Auftreten von Struma, Tachykardie und Exophthalmus. Bis zum heutigen Tag ist diese Symptomkonstellation im medizinischen Sprachgebrauch unter dem Begriff Merseburger Trias bekannt. Der thyrogene Ursprung der Erkrankung wurde allerdings erst 1886 durch den Leipziger Neurologen Paul Julius Möbius nachgewiesen. (11,12)

Im Angloamerikanischen Raum hat sich hingegen die Bezeichnung Graves' Disease durchgesetzt. Dies ist auf den irischen Arzt Robert James Graves zurückzuführen, welcher bereits 5 Jahre vor Basedow die Kombination aus den oben genannten Symptomen beschrieb. Da er sich sehr intensiv mit der Auskultation von Herztönen beschäftigte, hielt er in seinen Beobachtungen das Vorliegen von Palpitationen ursächlich für eine Vergrößerung der Schilddrüse. (13)

Morbus Basedow gilt in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung als die häufigste Ursache einer Hyperthyreose. (14)

Die jährliche Inzidenz wird auf 20-50 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt, der Erkrankungsgipfel findet sich im Alter zwischen 30 und 50 Jahren. Das Lebenszeitrisko für Frauen an Morbus Basedow zu erkranken, wird mit 3% beziffert und ist somit um das Sechsfache höher als bei Männern. (1)

1.2.1 Ätiologie

In der Krankheitsentstehung gilt ein multifaktorielles Modell als am wahrscheinlichsten. Ein komplexes Zusammenspiel aus genetischen und epigenetischen Einflussgrößen sowie Umweltfaktoren wird als ursächlich für Morbus Basedow angesehen, wobei eine klare Aufklärung der einzelnen einwirkenden Prozesse bis dato nicht erreicht werden konnte.

Genetische Faktoren:

Die Zwillingsforschung hat in der Vergangenheit einen wertvollen Beitrag zur Identifizierung und Bestätigung der Vererbung als wichtigstem Risikofaktor in der Entstehung von Morbus Basedow geleistet. Verschiedene Studien zeigten eine variierende Konkordanzrate für Morbus Basedow bei homozygoten Zwillingen im Bereich von 0.29 bis 0.36, wogegen diese bei dizygoten Zwillingen lediglich zwischen 0.00 und 0.04 lag. Das Fehlen einer kompletten phänotypischen Konkordanz auch bei den monozygoten Zwillingen legt das Mitwirken anderer Einflussgrößen wie der Epigenetik bzw. von Umweltfaktoren nahe. Mittels eines Strukturgleichungsmodells konnte die Vererbung mit einem Anteil von 79% als wichtigster Risikofaktor identifiziert werden. Die restlichen 21 % entfallen auf die bereits erwähnten Umweltfaktoren.(15)

Die Prädisposition für Morbus Basedow scheint polygen vererbt zu werden. Etwa 70% jener identifizierten Gene, deren Rolle in der Entstehung von Morbus Basedow bekannt ist, sind in die korrekte Funktion von T-Zellen involviert. (16)

Endogene Faktoren:

Eine mögliche Erklärung für die vielfach höhere weibliche Prävalenz von Morbus Basedow im Vergleich zur männlichen liegt in der X-Inaktivierung. In der frühen weiblichen Embryogenese kommt es in allen Zellen zur zufallsabhängigen Inaktivierung entweder des mütterlichen oder des väterlichen X-Chromosoms. Findet eine stark asymmetrische Inaktivierung statt, bei der eine deutliche Verschiebung im Verhältnis der inaktivierten X-Chromosomen zueinander (väterlich zu mütterlich) beobachtet werden kann, so spricht man von ungleicher X-Inaktivierung.

Dass die ungleiche X-Inaktivierung einen Risikofaktor für die Entstehung von Morbus Basedow darstellt, wurde 2014 von Simmonds et.al. in einer Meta-Analyse nachgewiesen. [odds ratio (OR): 2.54; 95% Konfidenzintervall (CI): 1.58–4.10]. (17)

Mikrochimärismus, also das Überleben körperfremder Zellen in einem Organismus (z.B. Zellen des Fetus persistieren nach der Geburt im mütterlichen Körper) sowie das weibliche Sexualhormon Östrogen scheinen ebenfalls eine noch nicht ausreichend geklärte Rolle in der Pathogenese zu spielen. (15)

Umweltfaktoren:

Nicht unwesentlich scheint in diesem Zusammenhang die Ernährung zu sein, vor allem in Hinsicht auf die ausreichende Aufnahme von Jod, Eisen und Selen.

Eine dauerhaft erhöhte Jodzufuhr gilt als Triggerfaktor für die Autoimmunhyperthyreose. Einerseits wird dies auf den stark gesteigerten Jodisationsgrad des Thyreoglobulins (TGB) zurückgeführt, welcher sich direkt immunogen auswirken dürfte. (18) Andererseits weiß man, dass hohe Jodkonzentrationen auf die Follikelepithelzellen direkt toxisch wirken. Durch diese Zellzerstörungen freigesetzte Antigene könnten dabei autoimmunologische Prozesse in Gang setzen.

Eisenmangel wirkt sich negativ auf den Schilddrüsenstoffwechsel aus. Da es sich bei der Thyreoperoxidase (TPO) um ein Häm-Enzym handelt, kann dieses erst nach erfolgter Häm-Bindung aktiv werden.

Selenoproteine sind als Bestandteil der Glutathion-Peroxidasen an der Beseitigung überschüssigen Wasserstoffperoxids während der Jodisation beteiligt. (18)

Zigarettenrauchen konnte ebenfalls als Risikofaktor sowohl für die Krankheitsentstehung als auch für die Schwere des Verlaufs identifiziert werden. Besonders scheint sich dies hinsichtlich der endokrinen Orbitopathie auszuwirken. Dies ist auf eine verstärkte Zellantwort auf Tabakrauch in orbitalen Fibroblasten zurückzuführen, welche sich in vermehrter Expression Fibrose fördernder Gene äußert. (19,20)

Eine mögliche Rolle, die Infektionskrankheiten in der Entstehung von Morbus Basedow spielen könnten, war in der Vergangenheit bereits Gegenstand einiger Studien. Bis dato konnte lediglich die Assoziation einer reaktivierten EBV Infektion mit dem Wiederauftreten einer Autoimmunhyperthyreose bei japanischen PatientInnen bestätigt werden. Aufgrund der überwiegenden genetischen Komponente in der Ätiologie der Basedow Erkrankung, wird die Aussagekraft dieser Studie in Bezug auf andere ethnische Gruppen allerdings als gering angesehen.(21)

PatientInnen, die an einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) leiden, konnte in Studien ein erhöhtes Risiko eine thyreoideale Immunerkrankung zu entwickeln nachgewiesen werden. (16)

1.2.2 Pathogenese

Auf molekularer Ebene sind in der Krankheitsentstehung sowohl zelluläre als auch humorale Mechanismen des Immunsystems beteiligt.

Eine zentrale Rolle in der humoralen Autoimmunität nimmt die Bildung von aktivierenden Antikörpern der IgG1 Subklasse ein, welche gegen den TSH-Rezeptor gerichtet sind (TRAK). Durch Bindung des Antikörpers an den TSH-Rezeptor erfolgt eine intrazelluläre Signaltransduktion, welche jener physiologischen bei Bindung von TSH ähnelt. Daraus ergibt sich eine Stimulation der Schilddrüsenhormon Biosynthese und –Sekretion, welche allerdings von den Steuerungsmechanismen der Hypothalamus-Hypophysenachse gänzlich entkoppelt abläuft. Zusätzlich zu diesen aktivierenden Antikörpern können auch Antikörper gebildet werden, welche einen blockierenden Effekt am TSH-Rezeptor haben. Die tatsächlichen Auswirkungen auf den Schilddrüsenstoffwechsel werden durch die Antikörper des mehrheitlich zirkulierenden Typs festgelegt. Da praktisch immer jene Antikörper des aktivierenden Typs den Großteil ausmachen, sind eine manifeste Hyperthyreose sowie diffuse Strumabildung die Folge. Neben TSH-Rezeptor Antikörpern werden bei PatientInnen mit Morbus Basedow häufig ebenfalls erhöhte Werte für Antikörper gegen das Enzym Thyreoperoxidase

(TPOAk; etwa 70%) sowie gegen das Speicherprotein Thyreoglobulin (TGAK; 20-40%) gemessen. Diesen Antikörpern wird aktuell allerdings keine aktive Rolle in der Pathogenese beigemessen, ihre Bildung ist vermutlich eher auf eine Antigenverbreitung infolge des bereits stattfindenden Autoimmunprozesses zurückzuführen. (1,22)

Auf der Ebene der zellulären Immunität sind Autoimmunerkrankungen mit Anti-Rezeptor Antikörpern gekennzeichnet durch T-Zell abhängige, B-Zell medierte Autoimmunprozesse.

T-Zellen spielen eine zentrale Rolle in der immunologischen Selbsttoleranz eines Organismus. Jene naiven T-Zellen mit Rezeptoren gegen körpereigene Strukturen, werden sobald ein erster Kontakt mit ihrem Antigen stattgefunden hat frühzeitig vor Einleitung einer Immunreaktion im Thymus bzw. Knochenmark eliminiert. Dieser Prozess wird als klonale Deletion bezeichnet und ermöglicht dem Immunsystem zwischen körpereigenen und körperfremden Antigenen zu differenzieren.

Morbus Basedow ist gekennzeichnet durch das Vorliegen autoreaktiver CD4+ T-Helferzellen, welche aus ungeklärter Ursache nicht im Rahmen der klonalen Deletion eliminiert wurden. Ihre Aktivierung erfolgt über Interaktion mit Antigen-präsentierenden Zellen, welche über MHC-II Moleküle TSH-Rezeptor Peptide präsentieren. B-Zellen werden nun durch Bindung von aktivierten T-Helferzellen in aktive Antikörper produzierende Plasmazellen umgewandelt; die Synthese und Sekretion der Autoantikörper beginnen. (1,23)

Endokrine Orbitopathie

Die endokrine Orbitopathie stellt eine extrathyroidale Manifestation von Morbus Basedow dar, und entsteht pathogenetisch durch ähnliche Mechanismen wie die Autoimmunhyperthyreose selbst. Das retroorbitale Fettgewebe sowie die äußeren Augenmuskeln werden hierbei durch T-Zellen infiltriert, welche durch Interaktion mit Fibroblasten Entzündungsprozesse und Gewebsremodeling induzieren. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass orbitale Fibrozyten für Morbus Basedow pathognomonische Antigene wie den TSH-Rezeptor, Thyreoperoxidase oder Thyreoglobulin exprimieren, und jene Antigene an zirkulierende T-Zellen

präsentieren können. Man vermutet, dass ein solches Vorkommen thyroidaler Antigene an speziellen Lokalisationen außerhalb der Schilddrüse die wesentliche Ursache für das Vorkommen von extrathyroidalen Manifestationen bei Morbus Basedow darstellt. (24)

1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild

Der klinische Verlauf von Morbus Basedow lässt sich individuell nur schwer vorhersagen, denn betroffene PatientInnen können sich mit sehr unterschiedlichen Symptomen präsentieren. Die „klassische“ Trias aus Struma, Tachykardie und Exophthalmus, wie von Basedow beschrieben, betrifft zwar etwa die Hälfte des PatientInnenkollektivs, ist jedoch keineswegs als obligates diagnostisches Kriterium zu verstehen. Das Spektrum verläuft vom asymptomatischen, latenten Verlauf, welcher sich allein durch den Hormonstatus im Labor feststellen lässt, bis hin zur Exazerbation einer bereits stark symptomatischen Hyperthyreose, potenziell mündend in der seltenen, lebensbedrohlichen thyreotoxischen Krise. Die Schwere des Krankheitsverlaufs scheint dabei von Faktoren wie dem Alter der PatientInnen bei Krankheitsbeginn sowie der Schwere und Dauer der Hyperthyreose vorbestimmt zu sein.

In etwa 70-90% der Fälle von Morbus Basedow liegt eine Schilddrüsenhyperplasie in Form einer diffusen Struma vor. Dies gilt in besonderem Maße für PatientInnen, die jünger als 60 Jahre sind. In der Gruppe der über 60-jährigen sind weniger als 50% betroffen. Speziell bei PatientInnen aus Jodmangelgebieten kann es auch zur Entstehung einer Struma nodosa kommen. Ohne adäquate Therapie erfolgt ein progredientes Größenwachstum, welches enorme Ausmaße annehmen kann.

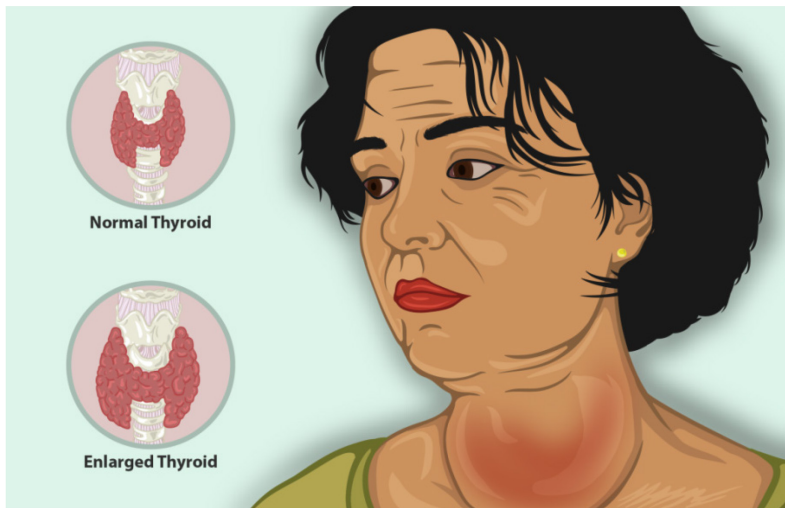


Abbildung 3: Struma (25)

Quelle: <https://www.myupchar.com/en/disease/goiter> (2019), Wikimedia Commons

Psychomotorische Unruhe tritt häufig als Begleiterscheinung von Morbus Basedow auf. Dies äußert sich bei PatientInnen vor allem in Form von gesteigerter Nervosität, Schlaflosigkeit, vermehrter Gereiztheit bzw. durch feinschlägigen Tremor der ausgestreckten Finger.

Die Haut der Betroffenen ist meist warm und feucht, das Haar dünn. Oft wird von plötzlichen Schweißausbrüchen berichtet, Wärme wird allgemein schlecht toleriert.

Manche PatientInnen geben Gewichtsverlust trotz vermehrten Heißhungers an, eine möglicherweise zugrunde liegende Hyperglykämie in Folge des hormonell veränderten Kohlenhydratstoffwechsels wird vermutet. (siehe Kapitel 1.1.3) Erhöhte Stuhlfrequenz sowie vermehrter Durchfall infolge gesteigerter Peristaltik dürften dazu ebenfalls beitragen.

Aufgrund der sympathomimetischen Wirkung der Schilddrüsenhormone am kardiovaskulären System, kann eine Hyperthyreose auch zu verschiedenen kardialen Symptomen führen. Dazu zählen etwa Palpitationen aufgrund von Rhythmusstörungen oder infolge einer Sinustachykardie. Über 10% der über 60-jährigen PatientInnen mit Hyperthyreose leiden beispielsweise an Vorhofflimmern.

Das prätibiale Myxödem tritt in etwa 1-4% der Fälle von Morbus Basedow auf. Hierbei handelt es sich um eine Muzinose der Haut, welche ähnlich der endokrinen Orbitopathie auf die Aktivierung von Fibroblasten mit gesteigerter

Synthese von Glykosaminoglykanen und Mukopolysacchariden in der Subkutis zurückzuführen ist. Es finden sich gelbliche, indolente, teigige Schwellungen streckseitig an den Unterschenkeln, selten auch an den Unterarmen oder im Schulterbereich. (26)

Die Akropachie bezeichnet ein sehr seltenes Symptom im Zusammenhang mit Morbus Basedow. Infolge der Hyperthyreose kommt es zu einer unregelmäßigen Periostproliferation an den Finger- und Zehenendgliedern mit derben Weichteilschwellungen und eingeschränkter Fingerbeweglichkeit. Die keulenförmigen Auftreibungen erinnern an Trommelschlegelfinger bei chronischer Hypoxämie. (27)

Zu den selteneren Symptomen zählen außerdem Zyklusstörungen und Infertilität, Fettleber infolge gesteigerter Lipolyse, Myopathie und Osteoporose durch negative Kalziumbilanz. (2)

Endokrine Orbitopathie

Der Begriff endokrine Orbitopathie (EO) oder auch endokrine Ophthalmopathie steht für eine Reihe von Symptomen, die infolge pathologischer Veränderungen am retroorbitalen Fettgewebe sowie der äußeren Augenmuskulatur auftreten können. Die EO ist in über 90% der Fälle direkt mit einer Autoimmunhyperthyreose (Morbus Basedow) assoziiert. Ihre Pathogenese wird in Kapitel 1.2.2 genauer erläutert.

Chronisches Entzündungsgeschehen und Drucksteigerung infolge fibrosierender Prozesse in der Orbita können zu folgenden okulären Symptomen führen:

- Oberlidretraktion (92%)
- Exophthalmus (62%)
- Dysfunktion der äußeren Augenmuskeln (43%)
- Schmerz (30%)
- Vermehrter Tränenfluss (23%)
- Schwerer Verlauf mit Erblindungsgefahr: starker Schmerz, Entzündung, Hornhautulcus, Optikusneuropathie (1-6%)
- Seltener Lidschlag

- Retrobulbärer Druckschmerz
- Konvergenzschwäche
- Visusverschlechterung
- Doppelbilder
- Lichtscheu

Etwa 50% der an Morbus Basedow leidenden PatientInnen berichten im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens einmal von okulären Symptomen im Sinne einer EO. (1,28)

Die klinische Einschätzung hinsichtlich Krankheitsaktivität und Schweregrad der EO ist wegweisend für die Wahl einer adäquaten Therapie (siehe Kapitel 1.2.5)

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität hat sich der sogenannte Clinical Activity Score (CAS) bewährt: (29)

Clinical Activity Score		
	Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität	Nein/Ja
	Subjektive Zeichen (Anamnese)	
1	Retrobulbärer Schmerz oder Druckgefühl in den letzten 4 Wochen	0/1
2	Schmerzen bei Blick nach oben, unten oder zur Seite in den letzten 4 Wochen	0/1
	Objektive Entzündungszeichen	
3	Rötung der Augenlider	0/1
4	Schwellung der Augenlider	0/1
5	Diffuse konjunktivale Rötung in mindestens 1 Quadranten	0/1
6	Chemosis	0/1
7	Karunkelschwellung	0/1
	Progredienzzzeichen	
8	Voranschreiten der Protrusion über 2mm in 1-3 Monaten	0/1
9	Reduktion der Augenbeweglichkeit über 8° in beliebiger Richtung in 1-3 Monaten	0/1
10	Visusminderung um mehr als 1 Linie in 1-3 Monaten	0/1
Gesamtscore		Max. 10

Bewertung: Eine EO gilt als aktiv, wenn entweder 3 aus den ersten 7 oder 4 aus allen 10 Kriterien positiv sind.

Tabelle 1: Clinical Activity Score

Die Schwere der EO lässt sich nach Grußendorf und Horster in 6 Stadien einteilen: (2)

Stadium	
I	Anamnestic Beschwerden: z.B. Lichtscheu, retrobulbäres Druckgefühl, Schmerz
II	Veränderungen an Lid und Bindegewebe: Bindehautödem, Konjunktivitis, Schwellung periorbital
III	Protrusio bulbi: a) leicht, b) deutlich, c) stark ausgeprägt
IV	Augenmuskelveränderungen: Doppelbilder
V	Hornhautläsionen: Ulzerationen durch Lagophthalmus
VI	Beteiligung des Nervus opticus: Visusverlust bis zur Erblindung

Tabelle 2: Schweregrade Endokrine Orbitopathie

Thyreotoxische Krise / thyroid storm

Die thyreotoxische Krise oder Thyreotoxikose ist sehr selten. Sie bezeichnet die akute Exazerbation einer Hyperthyreose mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf mit Tachykardien, Fieber, Muskelzittern, Delir und hypertensiven Entgleisungen. Die thyreotoxische Krise kann spontan ausgelöst werden, beispielsweise durch schwer verlaufende Infektionskrankheiten, Jodexposition (Kontrastmittel, Amiodaron), das Absetzen einer thyreostatischen Behandlung oder Schilddrüsenoperationen in hyperthyreoter Stoffwechsellage. Bei mehr als einem Viertel der betroffenen PatientInnen lässt sich allerdings kein eindeutiger auslösender Faktor nachweisen. Die Schwere der Symptome bei Thyreotoxikose korreliert nicht notwendigerweise mit der absoluten Menge an zirkulierenden Schilddrüsenhormonen. Man vermutet viel eher eine verminderte Bindungsaffinität

von T3 und T4 an ihre Transportproteine und somit einen höheren Anteil der freien, stoffwechselaktiven Formen. (30)

Bei der thyreotoxischen Krise handelt es sich um ein schwerwiegendes intensivpflichtiges Zustandsbild, die Mortalität liegt selbst bei früher Diagnosestellung zwischen 10 und 30 %.

Anhand der Schwere ihrer Symptome wird die Thyreotoxikose nach Hermann in 3 Stadien eingeteilt:(31)

Stadium	
I	Tachykardie, Arrhythmie, Fieber, Erbrechen, Durchfälle, Exsikkose, Tremor, Angst, Muskelschwäche, Adynamie, Agitation
II	Zusatzsymptomatik zu Stadium I: Bewusstseinsstörungen, psychotische Zustände, Desorientiertheit
III	Zusatzsymptomatik zu Stadium I & II: Koma, Kreislaufversagen, Nebennierenrindeninsuffizienz

Tabelle 3: Stadien nach Hermann

1.2.4 Diagnostik

Der erste Schritt zur Diagnose Morbus Basedow besteht in der Messung von TSH, fT3 sowie fT4 im Serum, bei klinischem Verdacht auf Hyperthyreose. Folgende Befunde bestätigen dabei eine Hyperthyreose:

Laborparameter	Latente Hyperthyreose	Manifeste Hyperthyreose
TSH basal	erniedrigt	erniedrigt
fT4	normal	erhöht (90% der Fälle)
fT3	normal	erhöht

Tabelle 4: Basislabor Hyperthyreose

In den meisten Fällen von Morbus Basedow liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine manifeste Hyperthyreose vor.

Um das Vorliegen eines Morbus Basedow von anderen möglichen Ursachen einer Hyperthyreose (z.B. Schilddrüsenautonomie, Autoimmunthyreoiditis) unterscheiden zu können, erfolgt in einem nächsten Schritt die Bestimmung des TSH-Rezeptor Antikörper (TRAK) Status mittels Immunoassay.

Die Sensitivität bzw. Spezifität dieser Untersuchung liegt bei 98-99% und ist daher ein zuverlässiges Instrument zur definitiven Diagnosestellung. Folgende Antikörper können bei Vorliegen von Morbus Basedow in absteigender Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden:

- TRAK in über 90% der Fälle
- Thyreoperoxidase-Antikörper (TPOAK) in ca. 70% der Fälle
- Thyreoglobulin-Antikörper (TgAK) in etwa 20% der Fälle

Sonografie

Eine sonografische Bestätigung der Diagnose wird in aller Regel angestrebt. Im Ultraschall zeigt sich hierbei ein vergrößertes Schilddrüsenvolumen (♂ über 21ml; ♀ über 19ml) sowie diffus echoarmes und inhomogenes Parenchym mit deutlicher Hypervaskularisation. Abgegrenzt werden muss ein Morbus Basedow immer gegenüber einer uni- oder multifokalen Autonomie, da die jeweiligen Therapien sich unterscheiden.

Szintigrafie

Die Durchführung einer Schilddrüsenszintigrafie ist standardmäßig nicht notwendig, kann aber in Fällen mit negativem TRAK Status wichtige Ergebnisse liefern.

Bei der Szintigrafie wird PatientInnen eine vordefinierte Dosis des Gammastrahlers Technetium-Per technetat (Tc-99m) intravenös verabreicht. Dieses Molekül besitzt eine ähnliche Struktur wie das normale Jod und wird somit ebenfalls in der Schilddrüse metabolisiert. Mittels einer Gammakamera lässt sich die Anreicherung des Radionuklids im Gewebe darstellen. Eine vergrößerte, diffus und intensiv anreichernde Schilddrüse (Technetium Uptake über 5%; Normalbefund: 0,5-2%) in der Szintigrafie ist beispielsweise ein klassischer Befund bei Morbus Basedow. (1,2,31)

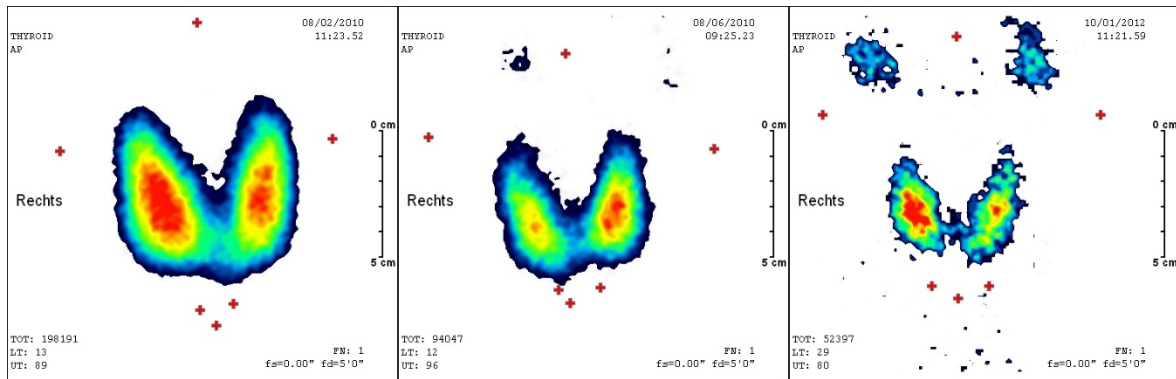


Abbildung 4: Serie von Schilddrüsenszintigrafien bei Morbus Basedow (32)

Quelle: Drahreg01, Wikimedia Commons

Beschreibung: Links 1 Monat vor Radiojodtherapie, mittig 3 Monate nach Radiojodtherapie und rechts 10 Monate nach Radiojodtherapie.

1.2.5 Therapie

Zur Behandlung einer Hyperthyreose aufgrund von Morbus Basedow stehen drei verschiedene Therapiekonzepte zur Verfügung. Diese umfassen die medikamentöse thyreostatische Therapie, die Zerstörung des Schilddrüsenparenchyms mittels Radiojod sowie die subtotale bzw. totale operative Entfernung der Schilddrüse

Thyreostatische Therapie

Die thyreostatische Therapie stellt die am häufigsten angewandte primäre Therapiemethode bei Morbus Basedow dar. Ihr Ziel ist die medikamentöse Suppression der Schilddrüsenhormonsynthese bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage.

Folgende Wirkstoffe aus der Klasse der Thionamide stehen hierfür zur Verfügung: (33,34)

Wirkstoff	Handelsname	Initialdosis/Tag	Erhaltungsdosis/Tag
Thiamazol	Thiamazol®	10-40mg (1/2-2 Tbl)	2,5-10mg (1/2 Tbl)
Carbimazol*	Carbistad®	40-60mg (8-12 Tbl)	5-20mg (1-4 Tbl)
Propylthiouracil	Prothiucil®	160-300mg (8-15 Tbl)	20-40mg (1-2 Tbl)

Tabelle 5: Thionamide

*In Österreich nicht erhältlich

Allen Thionamiden ist gemein, dass sie hemmend auf das Enzym Thyreoperoxidase und somit auf den Prozess der Jodisation wirken. Anorganisches Jodid kann nicht mehr zu molekularem Jod oxidiert und MIT- bzw. DIT-Moleküle können nicht mehr aneinandergeschaltet werden (siehe Kapitel 1.1.1). Auf diese Weise wird die Schilddrüsenhormonsynthese gehemmt, bereits zuvor gebildetes Hormon im Kolloid wird hiervon nicht beeinflusst. Durch PTU wird zusätzlich die Konversion von T4 zu T3 in peripheren Geweben eingeschränkt. Carbimazol ist eine Vorstufe des Thiamazols und muss erst in der Leber in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt werden.

Vor allem bei jüngeren PatientInnen ohne Vorerkrankungen sollte primär eine thyreostatische Therapie eingeleitet werden. Drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn findet eine erste Evaluierung der Schilddrüsenparameter statt, die Dosis des verwendeten Thyreostatikums wird entsprechend den erhobenen Werten für fT3 und fT4 titriert. Nach Erreichen der Euthyreose finden Kontrollen alle 2-3 Monate statt, die Gesamtdauer der thyreostatischen Therapie sollte mindestens 12 betragen. Dadurch lässt sich eine Remission bei 50-55% der behandelten PatientInnen erreichen, es herrscht allerdings Uneinigkeit über die Sinnhaftigkeit einer Behandlung über diesen Zeitraum hinaus. (35,36)

Kann am Ende des Therapieintervalls eine Remission mittels Bestimmung des TRAK-Status bestätigt werden, so ist die Behandlung vorerst beendet und es werden jährliche Kontrollen vereinbart. Für PatientInnen mit nicht zufriedenstellendem Therapieansprechen oder mit rezidivierenden Symptomen nach Auslassversuch (bis zu 52%), sollte hingegen eine ablative Therapie angedacht werden. Die möglichen Nebenwirkungen und Risiken sowie Auswirkungen der einzelnen Therapieformen müssen allerdings kritisch gegenübergestellt werden, insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Thionamide besitzen ein typisches Nebenwirkungsprofil, was bei der Therapiewahl berücksichtigt werden muss. Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählen mit 1-5% der Fälle Urticaria, Hautausschlag und Arthralgien. Diese haben allerdings mehrheitlich einen milden Verlauf und können topisch, ohne Unterbrechung der thyreostatischen Therapie behandelt werden. Seltene, aber schwere mögliche Nebenwirkungen sind die Agranulozytose sowie Hepatitis, welche in 0,1-1% der Fälle auftreten. (36)

Radiojodtherapie (RJT)

Bei der Radiojodtherapie handelt es sich um ein nicht invasives, nuklearmedizinisches Verfahren zur definitiven Therapie der Hyperthyreose. Diese Methode fußt auf der im menschlichen Körper einzigartigen Fähigkeit der Schilddrüse zur Aufnahme und Speicherung größerer Mengen an Jod. Dem Patienten / der Patientin wird hierbei das Radiopharmakon Jod-131 in vordefinierter Dosis oral verabreicht. Da es sich bei diesem um ein Isotop des ubiquitär vorhandenen Jods handelt, gelangt auch Jod-131 über die in Kapitel 1.1.1 beschriebenen Stoffwechselprozesse in die Follikelepithelzellen und wird im Kolloid gespeichert. Dort induziert es durch Abgabe von hochenergetischer β -Strahlung mit geringer Reichweite eine lokale, weitgehendst auf das Schilddrüsenparenchym begrenzte Gewebsdestruktion. Innerhalb von 2-3 Monaten entwickelt sich bei 80% der PatientInnen zunächst eine euthyreote, in weiterer Folge eine substituionspflichtige hypothyreote Stoffwechsellage. 5-15% der Behandelten benötigen eine zweite Gabe von Jod-131 zum Erreichen eines zufriedenstellenden Ergebnisses.

Operative Therapie

Die operative Therapie bei Morbus Basedow stellt die älteste Behandlungsmöglichkeit dieser Erkrankung dar. Als primäre Therapie erfolgt sie allerdings heutzutage nur mehr in etwa 1-2% der Fälle und wird vor allem bei spezielleren Indikationen angewandt. (36) Zu diesen Indikationen zählen etwa das Vorliegen einer sehr großen Struma mit Kompression angrenzender Strukturen, koinzidenter primärer Hyperparathyroidismus, Malignomverdacht oder expliziter PatientInnenwunsch (z.B. um Nebenwirkungen der thyreostatischen

Therapie oder RJT zu vermeiden). Klare Vorteile bringt die operative Therapie hinsichtlich einer schnellen Korrektur der hyperthyreoten Stoffwechsellage. Zusätzlich besteht keinerlei Strahlungsrisiko oder ein durch die Therapie bedingter nachteiliger Effekt bezüglich der Progression einer vorbestehenden endokrinen Orbitopathie, wie bei der RJT. (36) Dies sollte beispielsweise bei PatientInnen mit dringlichem Kinderwunsch bzw. stark symptomatischer Orbitopathie Berücksichtigung finden. Nichtsdestotrotz handelt es sich hierbei um ein invasives Verfahren, welches einen stationären Krankenhausaufenthalt des / der Behandelten nach sich zieht und mit diversen peri- und postoperativen Risiken vergesellschaftet ist. Zu den häufigsten Komplikationen des operativen Verfahrens gehören mit 1-4% der Fallzahlen transienter oder permanenter Hypoparathyreoidismus aufgrund fälschlicher Entfernung bzw. Verletzung der Epithelkörperchen, sowie Verletzungen des Nervus laryngeus recurrens (mögliche Folge: permanente Heiserkeit oder Atemprobleme). (35) Als transienten Hypoparathyreoidismus bezeichnet man das Vorliegen von erniedrigten Ca^{2+} und Parathormonspiegeln für weniger als 6 Monate. Dauert dieser Zustand darüber hinaus an, so spricht man von permanentem Hypoparathyreoidismus. (37) Die postoperative Messung des Parathormonspiegels ist eine teure jedoch sehr sensitive Methode zur Identifikation von Risikopatienten für postoperativen Hypoparathyreoidismus. (38) Mittels zeitnaher oraler Vitamin-D³ und Ca^{2+} -Supplementation bei Betroffenen können durch Hypokalziämie bedingte Komplikationen weitestgehend verhindert werden. (39) Langzeitfolgen einer derartigen Behandlung äußern sich jedoch in einem etwa vierfach erhöhten Risiko für renale Komplikationen (bedingt durch Nephrokalzinose) bzw. für das Auftreten von Krampfanfällen (bedingt durch Verkalkung der Basalganglien). (40,41)

In der operativen Therapie stellt die totale Thyroidektomie das Verfahren der Wahl dar. Im Vergleich zur subtotalen Resektion der Schilddrüse birgt die totale Entfernung ein geringeres Rezidivrisiko der Hyperthyreose, jedoch ein höheres Risiko für einen postoperativen Hypoparathyroidismus. (36,42)

Um das Risiko einer postoperativen thyreotoxischen Krise zu minimieren, sollte eine Operation prinzipiell nur bei euthyreoter Stoffwechsellage erfolgen. Um dies

zu gewährleisten, wird üblicherweise 1-3 Monate vor der Operation eine medikamentöse thyreostatische Therapie eingeleitet. (35,36)

β-Blocker

Unspezifische β-Blocker wie Propranolol werden bevorzugt zur initialen Symptomkontrolle bei Morbus Basedow eingesetzt. Sie verschaffen Linderung einer Vielzahl an Symptomen, besonders bei Vorliegen von Palpitationen, Angst, Wärmeintoleranz oder Tremor. Metoprolol und Atenolol werden zudem zur Therapie der thyreotoxischen Krise herangezogen. Eine unkritische Verabreichung von β-Blockern an alle PatientInnen mit Morbus Basedow darf allerdings keinesfalls erfolgen. Besonders bei kardiopulmonalen Vorerkrankungen wie Bradyarrhythmien, chronischer Herzinsuffizienz oder Asthma sollte auf den Einsatz von β-Blockern verzichtet werden. Alternativ kann bei diesen PatientInnen zur Kontrolle tachykarder Symptome auf Calciumkanalblocker zurückgegriffen werden. (35)

Ausblick

T-Zell Immunität spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Morbus Basedow. Die gezielte Desensibilisierung der T-Zellen hinsichtlich des TSH-Rezeptors wurde bereits in der Vergangenheit als therapeutisches Ziel identifiziert. (43) In einer britischen Studie wurden 10 Probandinnen und Probanden über einen Zeitraum von 18 Wochen 10 Mal mit synthetisch hergestellten TSH-Rezeptor Peptiden immunisiert. 70% der Behandelten wiesen danach eine Verbesserung ihrer freien Schilddrüsenhormone auf. (44) Ob es sich hierbei um eine mögliche zukünftige Therapiemethode handelt, bleibt abzuwarten.

Bei PatientInnen mit endokriner Orbitopathie scheinen Substanzen, welche direkt in die Zytokininteraktion eingreifen, wirksam zu sein. Mit Monoklonalen Antikörpern wie Rituximab (gerichtet gegen CD20), Etanercept (anti-TNF-α) bzw. Teprotumumab (anti-IGF-1R) konnten in kleineren Studien bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. (45–47)

1.3 Relevante psychische Störungen

PatientInnen mit Morbus Basedow haben ein höheres Risiko psychische Symptome bzw. psychiatrische Erkrankungen zu entwickeln als die Normalbevölkerung. (48) Die Charakteristik der am häufigsten in Zusammenhang mit Morbus Basedow auftretenden psychiatrischen Zustandsbilder soll in diesem Kapitel überblicksmäßig dargestellt werden.

1.3.1 Depression

Depressive Episoden sind gekennzeichnet durch Phasen mit gedrückter Stimmung, Antriebsverminderung und Interessenverlust im Erleben des Patienten / der Patientin. Bei einmaligem Auftreten spricht man von einer einmaligen depressiven Episode, bei wiederkehrendem Charakter der Erkrankung von rezidivierenden depressiven Episoden. Das Risiko mindestens einmal im Laufe des Lebens an irgendeiner Form von Depression zu erkranken beträgt in der Normalbevölkerung 16-20%, wobei Frauen in etwa doppelt so häufig wie Männer betroffen sind. (49)

Ätiologie

Man geht heutzutage von einer multifaktoriellen Krankheitsentstehung der depressiven Episoden aus. Biologische Faktoren wie genetische Disposition, Störungen der Neurotransmission, chronobiologische Faktoren oder hormonelle Einflussgrößen interagieren dabei mit psychischen Faktoren wie z. B. belastenden Lebensereignissen oder der grundlegenden Persönlichkeitsstruktur der betroffenen Person. Die depressiogene Auswirkung kritischer Lebensereignisse ist demnach interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt und hängt von der Disposition des / der Betroffenen ab.

Pathophysiologisch wird eine Störung in der Neurotransmission als grundlegend angesehen. Die meisten Antidepressiva wirken über eine Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin im Gehirn und erhöhen somit

die Wirkung dieser Neurotransmitter. Aufgrund des therapeutischen Erfolges beim Einsatz dieser Substanzen bei depressiven Erkrankungen liegt ein zugrundeliegender Mangel an Serotonin und Noradrenalin im zentralen Nervensystem nahe.

Klinik

Die verschiedenen einzelnen Symptome depressiver Zustandsbilder können 3 großen Gruppen zugeteilt werden:

1. Psychische Symptomatik

Dazu zählen beispielsweise Freudlosigkeit, Interessenlosigkeit, Insuffizienzgefühle, Angstzustände, Perspektivlosigkeit, Hilflosigkeit, Energielosigkeit, formale Denkstörungen wie Denkhemmung, Einfallsarmut, Entscheidungsunfähigkeit aber auch Suizidgedanken und Selbstmordversuche.

2. Psychomotorische Symptomatik

Störungen in der Psychomotorik äußern sich etwa durch Initiativenlosigkeit, Antriebsarmut, Wortkargheit oder rastlose, ziellose Getriebenheit. Als Stupor bezeichnet man die Maximalausprägung psychomotorischer Hemmung, welche durch regungslose, depressive Teilnahmslosigkeit gekennzeichnet ist und häufig mit Verweigerung der Nahrungsaufnahme einhergeht.

3. Somatische Symptomatik

Typischerweise zählen zu dieser Ebene Störungen des Biorhythmus, des Vegetativums und der Vitalsymptome. Schlafstörungen, Obstipation, Libido- & Menstruationsstörungen, Kraftlosigkeit und Spannungskopfschmerz seien an dieser Stelle beispielhaft genannt. (50)

Diagnostik

Die Diagnose einer depressiven Episode erfolgt durch die Beurteilung folgender Kriterien:

A: allgemeine Voraussetzungen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Symptome bestehen mindestens über 14 Tage • Es liegen keinerlei hypomanische bzw. manische Symptome vor (keine bipolare Störung in der Anamnese) • Die Symptome können nicht auf organische psychische Ursachen oder den Missbrauch psychotroper Substanzen zurückgeführt werden
B: Leitsymptome	<ul style="list-style-type: none"> • Antriebslosigkeit • Depressive Stimmung • Interessen- oder Freudeverlust
C: weitere Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen • Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung • Vermindertes Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl • Unbegründete Selbstvorwürfe, unangemessene Schuldgefühle • Wiederkehrende Gedanken an den Tod, suizidale bzw. selbstverletzende Gedanken und Handlungen • Störung von Schlaf und Appetit

Tabelle 6: Kriterien einer depressiven Episode (49–51)

Je nachdem wie viele der oben genannten Kriterien zutreffen, kann zwischen einer leichten, mittelgradigen oder schweren depressiven Episode unterschieden werden.

- Leichte depressive Episode:
 Mindestens 2-3 der oben angeführten Symptome liegen vor. Dies bedingt zwar eine allgemeine Beeinträchtigung des / der Betroffenen, die meisten Aktivitäten können aber trotzdem fortgesetzt werden.

- Mittelgradige depressive Episode:
Vier oder mehr der genannten Symptome liegen vor. Die Alltagsbewältigung stellt Betroffene vor große Schwierigkeiten.
- Schwere depressive Episode:
Mehrere der obigen Symptome liegen vor, meist in Kombination mit somatischer Symptomatik. Typisch sind zudem ein vermindertes Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl sowie unangemessene Schuldgefühle. Suizidgedanken und -handlungen treten in weiterer Folge häufig auf. (51)

Therapie

Eine regelrecht durchgeführte antidepressive Therapie besteht aus der Kombination einer medikamentösen Behandlung mit kognitiv-verhaltenstherapeutischen oder interpersonellen Psychotherapieverfahren, wobei natürlich auch andere psychotherapeutische Schulen zum Einsatz kommen. Die medikamentöse Therapie muss dabei genau auf die Symptomatik und Vorerkrankungen des Patienten / der Patientin abgestimmt sein. Beispiele für in diesem Zusammenhang eingesetzte Substanzen sind etwa Sertralin aus der Klasse der selektiven-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), Venlafaxin aus der Klasse der selektiven-Serotonin-und-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSNRI) oder Amitriptylin aus der Wirkstoffgruppe der trizyklischen Antidepressiva. (52)

1.3.2 (Hypo)Manie

Eine manische Episode beschreibt eine Phase im Erleben des Patienten / der Patientin, die durch gehobene Stimmung, gesteigerte Aktivität und vermehrten Antrieb sowie Reizbarkeit gekennzeichnet ist. Manische Episoden ziehen oft weitreichende negative Konsequenzen für Betroffene mit sich. Aufgrund einer gesteigerten Risikobereitschaft besteht etwa die Gefahr der Eigen- und Fremdgefährdung sowie sozioökonomischer Schwierigkeiten (z.B. Verlust des Arbeitsplatzes, Trennungen etc.).

Ätiologie

Eine multifaktorielle Genese in der Krankheitsentstehung ist wahrscheinlich. Neben einer ausgeprägten genetischen Komponente dürften auch Umweltfaktoren wie Stress und akute Veränderungen der Lebenssituation eine Rolle spielen.

Klinik

Manische Episoden sind durch typische Veränderungen der Affektivität gekennzeichnet. Typische Symptome sind eine gehobene Stimmung, Affektlabilität, Distanzlosigkeit, Selbstüberschätzung und Reizbarkeit.

Der Antrieb manischer PatientInnen ist stark gesteigert, sie sind psychomotorisch agitiert und haben ein vermindertes Schlafbedürfnis. Formale Denkstörungen wie die Ideenflucht bei gesteigertem Redebedürfnis treten vermehrt auf.

Zusätzlich können während einer manischen Episode gehäuft psychotische Symptome wie Größenwahn oder akustische Halluzinationen auftreten.

Diagnostik

Eine Hypomanie besteht bei gehobener oder gereizter Stimmung an mindestens 4 aufeinanderfolgenden Tagen. Zusätzlich müssen mindestens 3 der folgenden Merkmale vorliegen:

- Gesteigerte Aktivität
- Gesteigerte Gesprächigkeit
- Ablenkbarkeit
- Vermindertes Schlafbedürfnis
- Gesteigerte Libido
- Übertriebene Einkäufe
- Gesteigerte Geselligkeit
- Beeinträchtigung der persönlichen Lebensführung

Die Manie ist definiert als gehobene, expansive oder gereizte Stimmung über mindestens eine Woche. Mindestens 3 der folgenden Merkmale, bzw. 4 bei „nur“ gereizter Stimmung, müssen vorliegen:

- Gesteigerte Aktivität
- Gesteigerte Gesprächigkeit
- Vermindertes Schlafbedürfnis
- Gesteigerte Libido
- Ideenflucht
- Verlust normaler sozialer Hemmungen
- Größenideen
- Ablenkbarkeit
- Tollkühnes oder rücksichtsloses Verhalten
- Schwere Störung der alltäglichen Lebensführung
- Psychotische Symptome wie Wahn oder Halluzinationen

Therapie

Die medikamentöse Akuttherapie hat zum Ziel, das Ausmaß und die zeitliche Dauer einer manischen Episode zu reduzieren. Primär wird eine Monotherapie mit Antipsychotika wie Olanzapin oder Risperidon, Antikonvulsiva wie Valproinsäure bzw. eine Verabreichung von Lithium empfohlen. Zusätzlich sind eine Abschirmung der PatientInnen von äußerlichen Reizen und das Aufstellen von klaren Regeln während der Therapie förderlich, was allerdings insbesondere bei manischen Episoden zumeist nur in einem stationären Setting gewährleistet werden kann. Nach erfolgter Akuttherapie stellt die konsequente weitere Einnahme von einem Phasenprophylaktikum eine wichtige Therapiesäule dar. Dadurch soll das Auftreten erneuter manischer Episoden möglichst verhindert werden (56–58)

1.3.3 Angststörungen

Angststörungen zählen zu den häufigsten psychischen Störungen in der Allgemeinbevölkerung und sind in erster Linie durch das namensgebende Leitsymptom Angst charakterisiert. Bezüglich ihrer spezifischen Symptomatik und der Situation, in der sie auftreten, werden die generalisierte Angststörung und die Panikstörung sowie phobische Störungen voneinander unterschieden. Da

Angstsymptomatik im Rahmen von Morbus Basedow vor allem den beiden erstgenannten Krankheitsbildern ähnelt, werden diese hier näher erläutert.

Ätiologie

Die Krankheitsentstehung bei Angststörungen ist multifaktoriell beeinflusst.

Folgende biologische und psychosoziale Einflussgrößen werden dabei diskutiert:

Psychosoziale Faktoren	Biologische Faktoren
Verlusterlebnisse z.B. Tod eines Elternteils	Anteil genetischer Faktoren bei der generalisierten Angststörung rund 30%, bei der Panikstörung etwa 50%
Traumatisierende Erfahrungen z.B. schwere eigene Erkrankung oder der Eltern, körperlicher/sexueller Missbrauch, Alkoholabusus in der Familie	Neurotransmissionsstörung: Fehlfunktion in serotonergen und noradrenergen Kerngebieten sowie veränderte Serotoninrezeptoraktivität bei Angststörungen werden auf pathophysiologischer Ebene diskutiert
Belastungsfaktoren wie Aufwachsen in Abwesenheit der leiblichen Eltern	Mögliche Überempfindlichkeit der Amygdala als zentrales Regulationsorgan im Furchtkreislauf
Umgang der Eltern mit Ängsten und Sorgen (Modelllernen)	Störungen von Nebenniere und Schilddrüse können ungünstig auf die Entwicklung von Angststörungen einwirken
Persönlichkeitsstruktur: z.B. ängstliche, abhängige Charakterzüge	

Tabelle 7: Ätiopathogenese von Angststörungen

Aus (53), modifiziert nach Zwanzger und Deckert (2007).

Klinik

Generalisierte Angststörung

Eine generalisierte Angststörung besteht bei einem über 6 Monate andauernden Zustand von nicht objekt- oder situationsbezogener Angst in fluktuierender Dauer und Intensität. Quälende Sorgen um das eigene Wohlbefinden sowie das von Angehörigen und die übertriebene Erwartung anstehender Katastrophen sind charakteristisch. Vegetative Symptome wie Herzrasen, Zittern, starkes Schwitzen und Mundtrockenheit sind dabei auf eine Sympathikusaktivierung zurückzuführen. Schreckhaftigkeit sowie Konzentrations- und Schlafstörungen kommen ebenso wie depressive Symptome gehäuft vor.

Panikstörung

Betroffene leiden unter rezidivierenden, anfallsartigen und plötzlich einsetzenden Panikattacken, die in unspezifischen Situationen auftreten. Begleitend setzen starke körperliche Angstsymptome wie Übelkeit, Atemnot, Herzrasen, Zittern oder Schweißausbrüche ein. Typischerweise spielen sich einzelne Panikattacken im Zeitraum von 5-30 Minuten ab, wobei die Intensität der Symptome im Verlauf der Attacke zunimmt.

Therapie

Auch in der Therapie von Angststörungen hat sich die Kombination aus medikamentöser Behandlung und psychotherapeutischen Verfahren als vorteilhaft erwiesen. Eine medikamentöse Therapie kann beispielsweise mit Escitalopram (SSRI) per os erfolgen und sollte nach Akuttherapie in derselben Dosierung für mindestens 6 Monate aufrechterhalten werden. Des Weiteren sind bei Angststörungen sowohl kognitiv-verhaltenstherapeutische Therapieverfahren als auch psychoedukative PatientInnen- und Angehörigengruppen sinnvoll und wirksam. (54,55)

2 Methoden

Diese Arbeit wurde basierend auf Quellen verfasst, welche mittels einer Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank MEDLINE identifiziert wurden. Zunächst wurden relevante themenassoziierte Schlagworte definiert wie beispielsweise „Graves' Disease“, „hyperthyroidism“, „thyroid disorder“ oder „psychiatric manifestations“. Dabei wurden ausschließlich anerkannte Begriffe verwendet, zu denen ein Eintrag im hierarchisch organisierten Thesaurus der Datenbank MEDLINE, genannt MeSH („Medical Subject Headings“), gefunden werden konnte. Die auf diese Weise ausgewählten Begriffe wurden anschließend unter Verwendung des MEDLINE Recherche Tools „PubMed Advanced Search Builder“ durch Angabe der Verhältnissfaktoren „AND“, „OR“, bzw. „NOT“ miteinander in Verbindung gesetzt. Somit konnte die Suche nach themenspezifischen Quellen Schritt für Schritt weiter präzisiert werden.

Weitere themenspezifische wissenschaftliche Artikel konnten durch Analyse der Zitierungen von bereits durch oben beschriebene Methode gewonnenen Quellen identifiziert werden.

Ergänzend wurden nach schriftlichem Einverständnis 3 Fallberichte aus der endokrinologischen Praxis verfasst, welche typische Symptome, Krankheitsverlauf und Therapie von realen PatientInnen mit Morbus Basedow und psychischer Symptomatik thematisieren. Die Fälle wurden von Fr. Priv. Doz. Dr. Karin Amrein MSc. unter Rücksprache mit den PatientInnen sowie unter Wahrung des Datenschutzes ausgewählt. Es folgte das eingehende Studium der PatientInnenakten und die Auswahl relevanter Eckdaten sowie eine telefonische Befragung der PatientInnen.

3 Fallberichte

Fallbericht 1

Zusammenfassung:

Ein 53-jähriger Patient, von Beruf Büroangestellter, wird im Juni 2018 nach Überweisung vom Hausarzt erstmalig beim niedergelassenen Endokrinologen mit folgender Symptomatik vorstellig:

Er klagt über eingeschränktes Wohlbefinden, Unwohlsein, Schweißausbrüche, Zittern, vermehrte Nervosität, Palpitationen und Schlafstörungen sowie ungeplantem Gewichtsverlust von 6kg über die letzten 6 Monate.

Falldarstellung:

Klinische Befunde:

1,76m, 95kg, RR: 144/92 mmHg, Puls: 83/min

Wichtige Ergebnisse (bei Erstvorstellung):

Laboruntersuchung:

TSH: <0,01 μ IU/ml (0,4-4,0); fT4: 43pmol/l (9-28)

fT3: 21,6 pmol/l (2-8); TRAK: 16,2

Sonographie:

Volumen mit 28,7ml deutlich erhöht, vermehrter Blutfluss in ventralen Anteilen, keine Knotenbildungen

Szintigraphie:

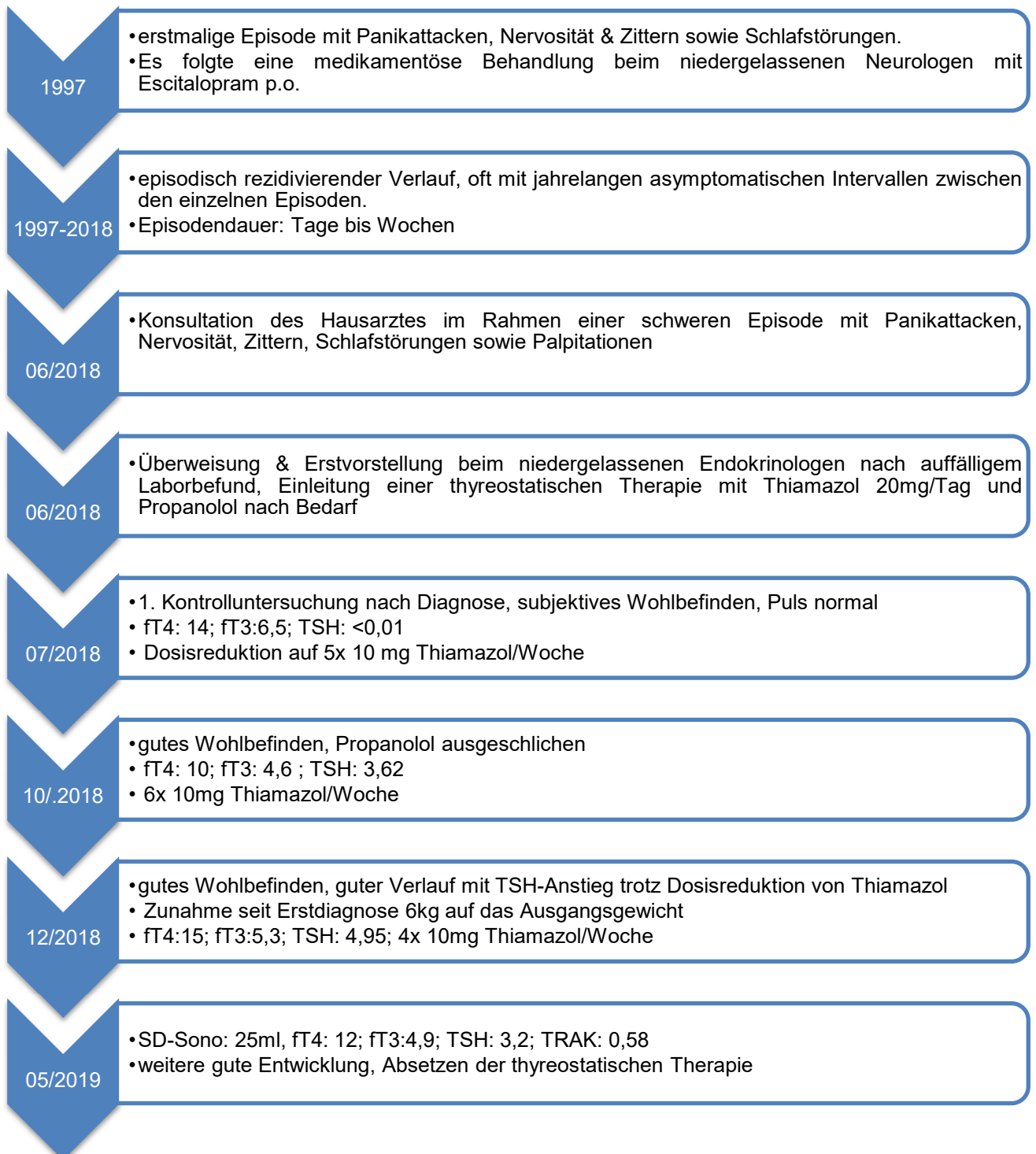
Technetium-Uptake mit 6% deutlich erhöht, beidseits seitengleiche Verteilung

Anmerkung: fT4 in pmol/l (9-28); fT3 in pmol/l (2-8); TSH in μ IU/ml (0,4-4,0)
--

Medizinische, familiäre & psychosoziale Anamnese:

Familie: Bei der Schwester des Patienten wurde Morbus Basedow diagnostiziert, beim Vater sei ebenfalls eine Hyperthyreose festgestellt worden (keine genaueren Informationen verfügbar).

Zeitachse:



Therapeutische Intervention:

Es wird begonnen mit der Verabreichung von Thiamazol 20mg p.o. einmal täglich, sowie initial von Propanolol 40mg morgens und abends zur Frequenzkontrolle. Zudem wird dem Patienten empfohlen, täglich 2 Paranüsse zur Selensubstitution zu verzehren, sowie auf eine jodarme Ernährung zu achten.

Follow-up & Outcomes:

Der Patient zeigte ein rasches Ansprechen auf die medikamentöse Therapie. Bereits im Rahmen der ersten Kontrolluntersuchung etwa 1 Monat nach Therapiebeginn berichtete er von subjektiv deutlich verbessertem Wohlbefinden. Im Laborbefund zeigte sich ein Abfall der freien Schilddrüsenhormone in den niedrigen Normalbereich, sodass eine erste Dosisanpassung der thyreostatischen Medikation vorgenommen wurde. Im weiteren Verlauf präsentierte sich der Patient stabil in der Entwicklung mit zufriedenstellender Symptomkontrolle.

Diskussion:

Beim erstmaligen Auftreten der Symptomatik wurde diese auf eine psychosomatische Ursache zurückgeführt und eine antidepressive Therapie durch einen niedergelassenen Neurologen eingeleitet, dennoch blieben die Symptome bestehen. Durch diese vorschnelle Diagnose und fehlende Re-Evaluierung im Rahmen von späteren Konsultationen vergingen 21 Jahre vom Symptombeginn bis zur Stellung der korrekten Diagnose.

Fallbericht 2

Zusammenfassung:

Eine 62-jährige Patientin wird im November 2010 beim Endokrinologen vorstellig mit Palpitationen, Zittern, Unruhe, Nervositätsgefühl sowie leichten periorbitalen Schwellungen.

In weiterer Folge wird die Diagnose eines Morbus Basedow gestellt und eine thyreostatische Therapie mit Thiamazol 10mg 3 Mal pro Woche, eingeleitet.

Bei stabilem Verlauf unter Therapie erfolgt 11 Monate später ein Auslassversuch der thyreostatischen Medikation. Jedoch muss die medikamentöse Therapie weitere 9 Monate später aufgrund einer latenten Hyperthyreose wieder aufgenommen werden. Eine kontinuierliche Dosissteigerung an den Folgeterminen bringt ebenfalls nicht den gewünschten Erfolg.

Nach 32 Monaten unveränderter latenter Hyperthyreose mit gleichbleibend erhöhten TRAK-Werten wird schließlich eine Radiojodtherapie durchgeführt.

Falldarstellung:

Wichtige Diagnosen & Interventionen:

Generalisierte Angststörung (2003), Globusgefühl, Zustand nach RJT 15mCi 2013 wegen protrahiertem Mb. Basedow (ED 2010), Depression, arterielle Hypertonie

Wichtige Ergebnisse (bei Erstvorstellung):

Laboruntersuchung:

fT4: 22; fT3: 7,6; TSH: 0,02

Sonografie:

Echoarmes Grundmuster mit Hyperperfusion, keine Knotenbildungen, Schilddrüsenvolumen mit 25 ml vergrößert

Szintigraphie (2013):

Diffus gesteigerter Technetium-Uptake von 5,5%

Zeitachse:



Diskussion:

Psychische Symptome waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von Morbus Basedow bei dieser Patientin bereits seit mehreren Jahren bekannt. Der rein psychiatrische Erklärungsansatz (Anm.: generalisierte Angststörung, Depressio) scheint hier durchaus berechtigt, da eine Verbesserung der psychischen Symptome auch unter Normalisierung der Schilddrüsenfunktion unter thyreostatischer Therapie ausblieb und ein diesbezüglicher Zusammenhang somit unwahrscheinlich erscheint.

Fallbericht 3

Zusammenfassung:

Ein männlicher Patient, 41-jährig, von Beruf Lagerarbeiter, berichtet über deutlich eingeschränktes Wohlbefinden mit Zittern, Schwitzen, Unruhe und Panikattacken seit September 2018.

Falldarstellung:

Klinische Befunde:

Größe: 1,73m, Gewicht: 87kg, RR: 158/90, Puls: 74, Nikotinabusus, Augen subjektiv „geschwollen“

Wichtige Ergebnisse (bei Erstvorstellung):

Laboruntersuchung:

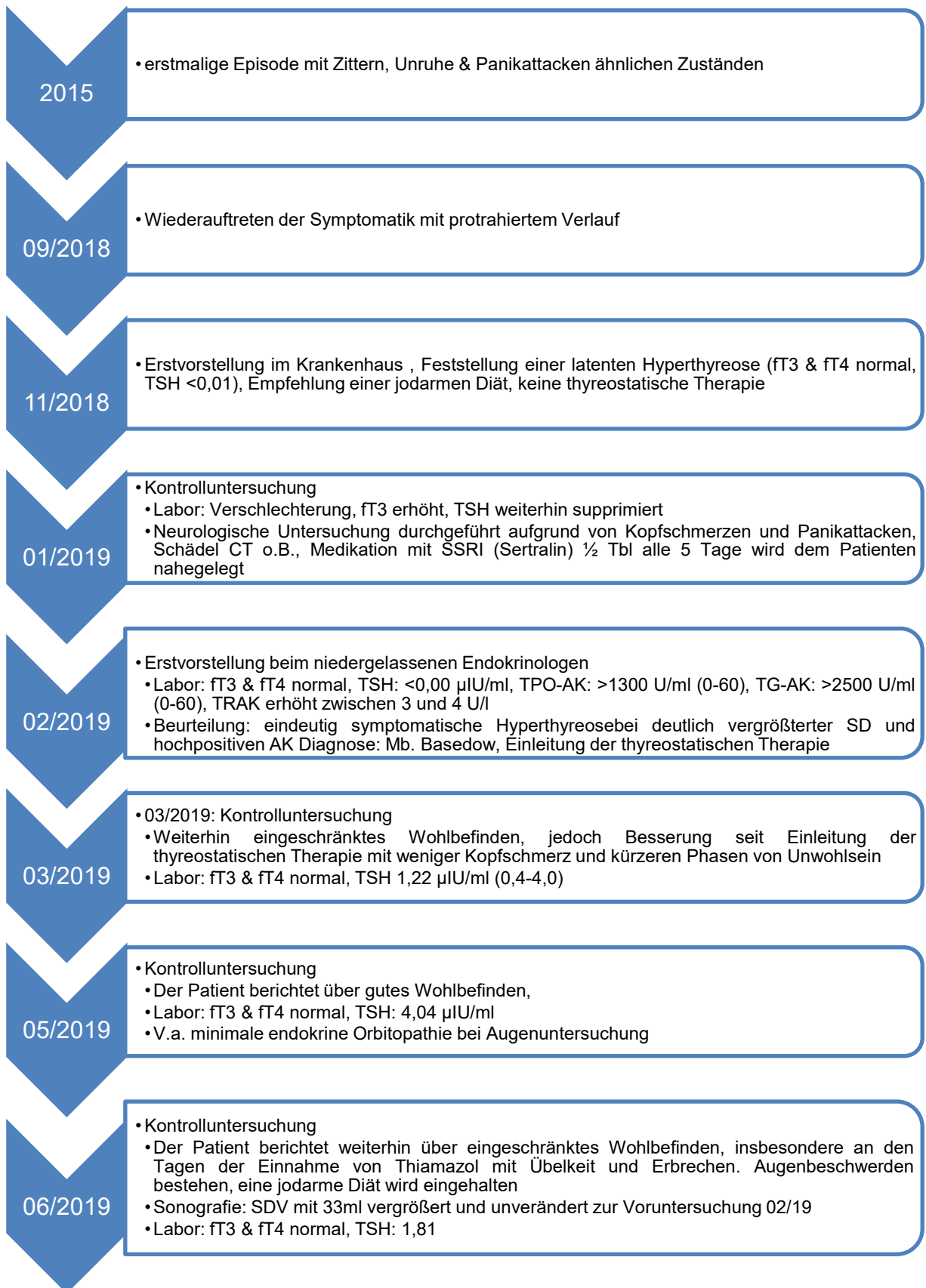
fT3 & fT4 normal, TSH: <0,01 µIU/ml, TPO-AK: >1300 U/ml (0-60), TG-AK: >2500 U/ml (0-60), TRAK: leicht erhöht zwischen 3 und 4 U/l

Sonografie:

Schilddrüsenvolumen mit 32 ml deutlich vergrößert (-21ml), Parenchym echoarm und irregulär, Knotenbildung rechts kaudal 11x8mm echonormal mit Halo, kein Hinweis auf Hyperperfusion

Familienanamnese: Der Vater des Patienten litt an einer Hyperthyreose.

Zeitachse:



Diskussion:

Trotz rascher Feststellung einer latenten Hyperthyreose, wurde nicht gleich mit weiterführender Diagnostik begonnen, sondern dem Patienten zunächst lediglich eine jodarme Ernährung empfohlen. Die Symptomenkonstellation wurde auch in diesem Fall initial auf eine psychosomatische Ursache zurückgeführt. Darauf folgten eine ergebnislose neurologische Untersuchung inklusive Schädel-CT sowie eine Therapie mit SSRI. Erst die Normalisierung der Schilddrüsenfunktion konnte auch eine Verbesserung der psychischen Symptomatik erreichen.

4 Diskussion

Wie bereits eingangs erwähnt, wird seit vielen Jahren eine mögliche Assoziation der Basedow'schen Erkrankung mit dem Auftreten von psychischen Symptomen und Erkrankungen vermutet, und in der medizinischen Fachwelt diskutiert. (3) Bis zum heutigen Tag kann diese Frage nicht eindeutig beantwortet werden. In der Vergangenheit wurden einige Studien durchgeführt, welche aufzeigen konnten, dass vor allem bei PatientInnen mit manifester Hyperthyreose eine Häufung von psychischen Störungen mit ängstlicher, manischer bzw. depressiver Komponente im Vergleich zur Kontrollgruppe vorliegt. (59,60) Eine direkte Korrelation zwischen diesen psychischen Störungen und der Schilddrüsenfunktion konnte allerdings nicht festgestellt werden. Epidemiologische Studien, die in der Allgemeinbevölkerung bzw. in der Altersgruppe der über 85-jährigen durchgeführt wurden, konnten hingegen keine statistische Assoziation der subklinischen bzw. manifesten Hyperthyreose mit dem Vorliegen von depressiven oder ängstlichen Symptomen nachweisen. (61,62)

Einen Hinweis, dass psychische Störungen im Rahmen einer Schilddrüsenfunktionsstörung nicht allein durch letztere als auslösenden Faktor erklärt werden können, liefert die epidemiologische Studie von Engum et al. (61) Jene ProbandInnengruppe, bei der eine Schilddrüsenfunktionsstörung bereits vor dem Testzeitpunkt bekannt war, wies dabei eine signifikant höhere Rate an depressiven bzw. ängstlichen psychischen Störungen auf als jene Gruppe, bei der im Rahmen der Studie erstmals eine Schilddrüsenfunktionsstörung festgestellt wurde. Dies könnte auch bedeuten, dass PatientInnen, die sich ihrer Schilddrüsenerkrankung bewusst sind, häufiger über psychische Symptome klagen. Die psychosomatische Ebene als Einflussgröße in der Krankheitsentstehung sollte hier somit nicht außer Acht gelassen werden.

Die überwiegende Mehrheit aller psychiatrischen PatientInnen befindet sich in einem euthyreoten Zustand. (63) Psychische Symptome bei Hyperthyreose im Rahmen von Morbus Basedow bessern sich bzw. verschwinden meist bei Normalisierung der Schilddrüsenfunktion unter medikamentöser Therapie.

Allerdings bleiben sie bei einigen PatientInnen auch darüber hinaus bestehen. (64–66)

Daher erscheint folgendes Erklärungsmodell interessant:

Wenn primär keine Prädisposition für psychische Erkrankungen vorlag, so ist das Verschwinden der dahingehenden Symptome bei adäquater Behandlung der Hyperthyreose wahrscheinlich.

Tritt hingegen keine Besserung der psychischen Symptomatik unter somatischer Therapie auf, so sollte die Möglichkeit des Vorliegens einer bis dato unerkannten bzw. kompensierten psychischen Erkrankung in Erwägung gezogen werden. In diesem Fall könnte man die Schilddrüsenfunktionsstörung als präzipitierenden Faktor einer zuvor latenten psychischen Störung verstehen, die sicherlich behandlungsbedürftig ist, um eine Stabilisierung der psychischen Symptome zu ermöglichen. (67)

Auf pathophysiologischer Ebene wird eine Hyperaktivität des adrenergen Systems, hervorgerufen durch die hyperthyreote Stoffwechsellage als möglicher Auslöser diverser psychischer Symptome vermutet. Die resultierende Symptomatik kann daher auch Panikattacken sehr ähneln.

Die Wiederherstellung einer Euthyreose wirkt bei vielen PatientInnen bereits therapeutisch hinsichtlich der psychischen Symptomatik. Darüber hinaus konnte die Wirksamkeit von β -Blockern hinsichtlich zahlreicher Symptome im Rahmen der Hyperthyreose, inklusive jener die Psyche betreffenden, bewiesen werden. (68)

PatientInnen mit Morbus Basedow haben eine eingeschränkte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung. (69) Interessanterweise scheint diese Einschränkung auch unter adäquatem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie (Euthyreose) fortzubestehen. Tritt im Rahmen eines Morbus Basedow zusätzlich eine endokrine Orbitopathie auf, so ist diese als schwerwiegender negativer Einflussfaktor hinsichtlich der Lebensqualität betroffener Personen zu verstehen. (69)

Bei der Behandlung von psychischen Symptomen im Rahmen von Morbus Basedow sollte zunächst das individuelle Ansprechen auf die thyreostatische

Therapie bzw. die Wiederherstellung der Euthyreose abgewartet werden. Bei Fortbestehen der psychischen Symptomatik ist das Vorliegen einer psychischen Störung bzw. gravierender psychosozialer Belastungsfaktoren wahrscheinlich. In diesem Fall verspricht ein psychosomatisches Therapiekonzept den größten Erfolg. (67)

Ausblick

Diverse Einflussfaktoren hinsichtlich Krankheitsentstehung und Verlauf von Morbus Basedow sind zurzeit Gegenstand der Forschung. Einige rezente Ergebnisse und Forschungsziele seien an dieser Stelle genannt.

Bis dato ist unklar, ob durch Schilddrüsenerkrankungen wie Morbus Basedow kognitive Funktionen beeinträchtigt werden. (69) Eine momentan zu diesem Thema laufende schwedische Studie könnte neue Erkenntnisse hinsichtlich möglicher zugrundeliegender pathogenetischer Mechanismen liefern. (70)

Kürzlich konnte Morbus Basedow als eine Nebenwirkung der Behandlung von KrebspatientInnen mittels sogenannter Immun-Checkpoint-Inhibitoren identifiziert werden. Ob dabei ein möglicher Zusammenhang zwischen Autoimmunität und iatrogenen Immunmodulation besteht, ist derzeit noch unklar. (71)

Zusammenfassend kann eine durch Morbus Basedow ausgelöste Hyperthyreose psychische Symptome verschlimmern oder auch erst auslösen, und es sollte daher individualisiert und bedarfsgerecht auch das psychische Wohlbefinden in den Therapieerfolg eines Morbus Basedow miteinbezogen werden. In manchen Fällen ist die reine internistische Therapie jedoch nicht ausreichend und es muss eine fachärztliche psychiatrische Behandlung eingeleitet werden.

Literaturverzeichnis

1. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552–65.
2. Herold G. *Innere Medizin.* Cologne; 2015.
3. The Clinical Society of London. Report on myxoedema. *Trans Clin Soc London.* 1888;Vol Suppl.
4. Bunevicius R, Prange AJ. Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. *CNS Drugs* [Internet]. 2006;20(11):897–909. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17044727>
5. Gerstorfer M. *Crashkurs Physiologie.* Gerstorfer M, editor. München: Elsevier B.V.; 2004. 147–154 p.
6. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Jod [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/jod/>
7. Häggström M. Thyroid hormone synthesis [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 28]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thyroid_hormone_synthesis.png
8. Deutzmann R. Hormonelle Regulation. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, editors. *Duale Reihe Physiologie.* 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; p. 365–74.
9. Geo-Science-International. Regulation der Schilddrüsenfunktion [Internet]. 2016 [cited 2020 Nov 28]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Regulation_der_Funktion_der_Schilddrüse.jpg
10. Lang FI. Hormone. In: Silbernagl S, Lang F, editors. *Taschenatlas der Pathophysiologie.* Stuttgart: Thieme; 1998. p. 280–5.
11. Hädecke J, Schneyer U. Endokrinologische befunde bei der endokrinen

- orbitopathie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2005;222(1):15–8.
12. Gerabek W, Haage B, Keil G, Wegner W. *Enzyklopädie Medizingeschichte Band 1 A-G.* Gerabek W, Haage B, Keil G, Wegner W, editors. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co.KG; 2007.
 13. Enersen OD. Robert James Graves (www.whonamedit.com) [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://web.archive.org/web/20060313084109/http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/695.html>
 14. Perren A, Komminoth P, Schmid KW. Schilddrüse. In: Höfler G, Kreipe H, Moch H, editors. *Pathologie Das Lehrbuch.* 6. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2019. p. 318–20.
 15. Brix TH, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(4):457–64.
 16. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;101387. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>
 17. Simmonds MJ, Kavvoura FK, Brand OJ, Newby PR, Jackson LE, Hargreaves CE, et al. Skewed X chromosome inactivation and female preponderance in autoimmune thyroid disease: An association study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):127–31.
 18. Rayman MP. Symposium 2: Nutrient interactions and their role in protection from chronic diseases: Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(1):34–44.
 19. Kau HC, Wu SB, Tsai CC, Liu CJL, Wei YH. Cigarette Smoke Extract-Induced Oxidative Stress and Fibrosis-Related Genes Expression in Orbital Fibroblasts from Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016.

20. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(2):145–51.
21. Tamoto N, Nagata K, Hara S, Nakayama Y, Kuwamoto S, Matsushita M, et al. Subclinical Epstein-Barr Virus Primary Infection and Lytic Reactivation Induce Thyrotropin Receptor Autoantibodies. *Viral Immunol*. 2019;32(9):362–9.
22. Schilddrüsen-Antikörper - Wissen für Mediziner [Internet]. [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Schilddr%25C3%25BCsen-Antik%25C3%25B6rper>
23. Silbernagl S. Blut. In: Silbernagl S, Lang F, editors. *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart: Thieme; 1998. p. 42–56.
24. Fernando R, Atkins S, Raychaudhuri N, Lu Y, Li B, Douglas RS, et al. Human fibrocytes coexpress thyroglobulin and thyrotropin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(19):7427–32.
25. <https://www.myupchar.com/en>. A woman suffering from Goiter [Internet]. 2019 [cited 2020 Nov 28]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:A_woman_suffering_from_Goiter.png
26. Prätibiales Myxödem - DocCheck Flexikon [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: [https://flexikon.doccheck.com/de/Prätibiales Myxödem](https://flexikon.doccheck.com/de/Prätibiales_Myxödem)
27. Akropachie - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/akropachie-335>
28. Ophthalmopathy G. *Graves' Ophthalmopathy*. 2010;
29. Bertelmann E, Buser A, Geerling G, Kellner U. *Augenheilkunde up2date*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2015;232:601–14.
30. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid storm: An updated review. *J Intensive Care Med*. 2015;30(3):131–40.

31. Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion) [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from:
<https://www.amboss.com/de/library#xid=bg0HF2&anker=Z305cb4783d167e303d91d1469aa2c72b>
32. Drahreg01. File:Serie Radiojodtherapie Basedow.jpg - Wikimedia Commons [Internet]. 2012 [cited 2020 Dec 20]. Available from:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Serie_Radiojodtherapie_Basedow.jpg
33. Austria Codex | medonline [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from:
<https://medonline.at/arzneimittelsuche-index/>
34. Carbistad 5 mg - Tabletten - Patienteninformationen, Beschreibung, Dosierung und Richtungen. [Internet]. [cited 2020 Dec 20]. Available from:
<http://drugline.info/drug/medicament/carbistad-5-mg-tabletten/>
35. Burch HB, Cooper DS. Management of graves disease a review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;314(23):2544–54.
36. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167–86.
37. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: Results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's Arch Surg.* 2008;393(5):667–73.
38. Caglià P, Puglisi S, Buffone A, Bianco S Lo, Okatyeva V, Veroux M, et al. Post-thyroidectomy hypoparathyroidism, what should we keep in mind? *Ann Ital Chir.* 2017;6:371–81.
39. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 1:18–25.
40. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2012 Dec;97(12):4507–14.
41. Lipp RW. Therapiestrategien beim postoperativen Hypoparathyreoidismus [Internet]. [cited 2020 Dec 16]. Available from: [https://www.schilddruesengesellschaft.at/sites/osdg.at/files/upload/Therapie strategien Postoperative Hypoparathyroidismus final-korr.pdf](https://www.schilddruesengesellschaft.at/sites/osdg.at/files/upload/Therapie%20strategien%20Postoperative%20Hypoparathyroidismus%20final-korr.pdf)
 42. Guo Z, Yu P, Liu Z, Si Y, Jin M. Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(5):739–46.
 43. Jansson L, Vrolix K, Jahraus A, Martin KF, Wraith DC. Immunotherapy with apitopes blocks the immune response to tsh receptor in HLA-dr transgenic mice. *Endocrinology*. 2018;159(9):3446–57.
 44. Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, Barrell K, Olive N, Jansson L, et al. Antigen-Specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase i Study. *Thyroid*. 2019;29(7):1003–11.
 45. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):1–13.
 46. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748–61.
 47. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: A pilot study. *Eye*. 2005;19(12):1286–9.
 48. Bunevičius R, Prange AJ. Thyroid disease and mental disorders: Cause and effect or only comorbidity? *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(4):363–8.
 49. Depression (F32) [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: [https://www.amboss.com/de/library#xid=PP0WUT&anker=Z992ea889338ba ceb63e016ee83bfc473](https://www.amboss.com/de/library#xid=PP0WUT&anker=Z992ea889338ba%20ceb63e016ee83bfc473)

50. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Affektive Störungen. In: Rothenhäusler H-B, Täschner K-L, editors. Kompendium Praktische Psychiatrie. 2. Auflage. Wien: Springer Vienna; 2012. p. 298–312.
51. ICD-10-GM-2020 F32.- Depressive Episode - ICD10 [Internet]. [cited 2020 Dec 21]. Available from: <https://www.icd-code.de/icd/code/F32.-.html>
52. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie / Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression Langfassung, 2. Auflage, Version 5. 2015; Available from: www.depression.versorgungsleitlinien.de
53. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Neurotische-, Belastungs- und somatoforme Störungen. In: Rothenhäusler H-B, Täschner K-L, editors. Kompendium Praktische Psychiatrie. 2. Auflage. Wien: Springer Vienna; 2012. p. 338–47.
54. Angststörungen und Phobien (F40 - F41...) [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.amboss.com/de/library#xid=kP0mUT&anker=Z057ccb1bbb3d0d735bafa11bd2b5cdd7>
55. Bandelow B;, Wiltink J;, Alpers GW; Behandlung von Angststörungen. 2014; Available from: www.awmf.org/leitlinien.html%0Ahttps://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/0c2fc607fa678377a9efb4f13d5ce7007f2c43d0/S3-LL_Lang_Angststörungen_2014.pdf
56. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Affektive Störungen. In: Rothenhäusler H-B, Täschner K-L, editors. Kompendium Praktische Psychiatrie. 2. Auflage. Wien: Springer Vienna; 2012. p. 322–6.
57. Bipolare affektive Störung (F31) [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.amboss.com/de/library#xid=4P03UT&anker=Z8de4c35b2933bf b87188380327fb552b>
58. Carl U, Carus G. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer

Störungen. 2012;(038).

59. Ritchie M, Yeap BB. Thyroid hormone: Influences on mood and cognition in adults. *Maturitas* [Internet]. 2015;81(2):266–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.03.016>
60. Lee I Te, Sheu WHH, Liau YJ, Lin SY, Lee WJ, Lin CC. Relationship of stressful life events, anxiety and depression to hyperthyroidism in an Asian population. *Horm Res*. 2003;60(5):247–51.
61. Engum A, Bjøro T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function - A clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(1):27–34.
62. Gussekloo J, Van Exel E, De Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *J Am Med Assoc*. 2004;292(21):2591–9.
63. Bunevicius R. Thyroid disorders in mental patients. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(4):391–5.
64. Kathol RG, Turner R, Delahunt J. Depression and anxiety associated with hyperthyroidism: Response to antithyroid therapy. *Psychosomatics*. 1986;27(7):501–5.
65. Kathol RG, Delahunt JW. The relationship of anxiety and depression to symptoms of hyperthyroidism using operational criteria. *Gen Hosp Psychiatry*. 1986;8(1):23–8.
66. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. Graves' disease: An analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med*. 1989;87(5):558–61.
67. Fukao A, Takamatsu J, Arishima T, Tanaka M, Kawai T, Okamoto Y, et al. Graves' disease and mental disorders. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2020;19(October 2019):100207. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100207>
68. Trzepacz PT, McCue M, Klein I, Greenhouse J, Levey GS. Psychiatric and

- neuropsychological response to propranolol in Graves' disease. *Biol Psychiatry*. 1988;23(7):678–88.
69. Riguetto CM, Neto AM, Tambascia MA, Zantut-Wittmann DE. The relationship between quality of life, cognition, and thyroid status in Graves' disease. *Endocrine* [Internet]. 2019;63(1):87–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1733-y>
70. Holmberg MO, Malmgren H, Berglund P, Bunketorp-Käll L, Heckemann RA, Johansson B, et al. Structural brain changes in hyperthyroid Graves' disease: protocol for an ongoing longitudinal, case-controlled study in Göteborg, Sweden -the CogThy project. *BMJ Open*. 2019;9(11).
71. Brancatella A, Viola N, Brogioni S, Montanelli L, Sardella C, Vitti P, et al. Graves' Disease Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Review of the Literature. *Eur Thyroid J*. 2019;8(4):192–5.