Herbstfortbildung 2017
Austrian Thyroid Association
Schilddrüsen Institut Gleisdorf

Morbus Basedow und Stressful Life Events

Michael Weissel
Wien

Morbus Basedow und Stressful Life Events

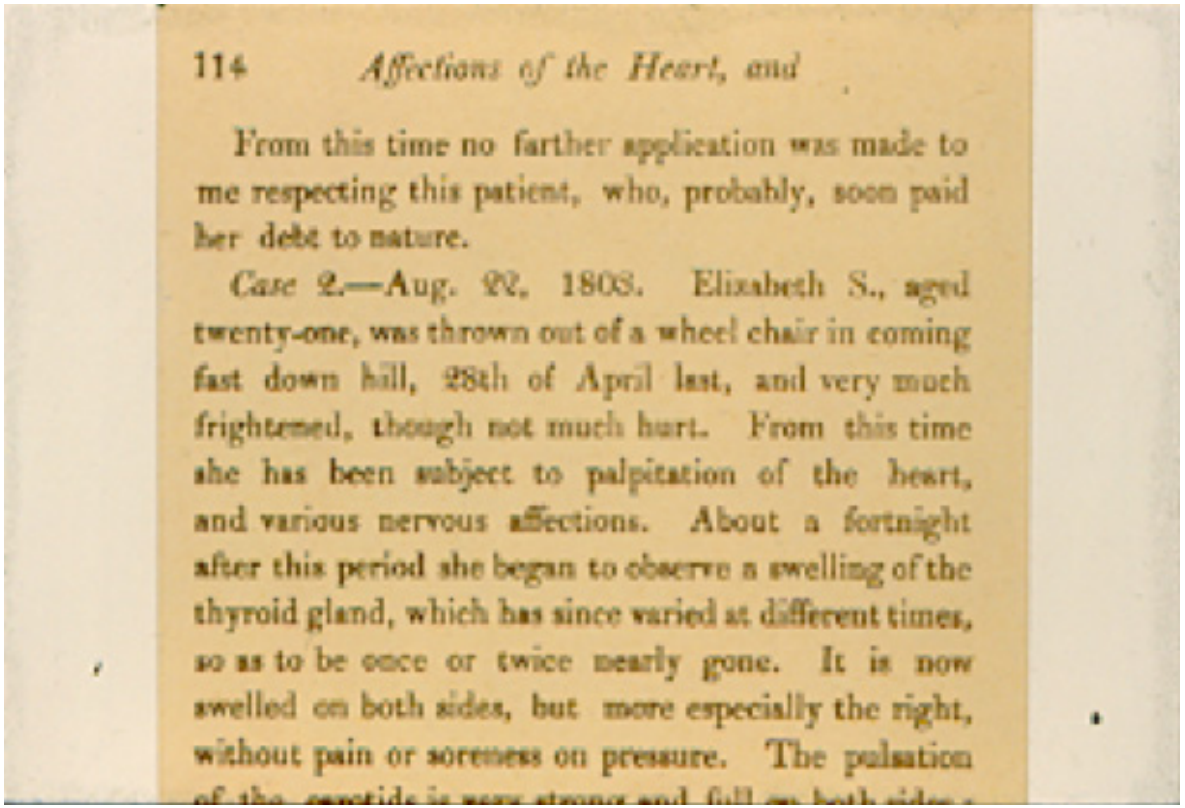
- Akuter Stress
- Chronischer Stress
- Fall-Kontroll Studien
- Besonderheiten des durch Stress ausgelösten Morbus Basedow
- Bedeutung von Stress in der Ätiologie des Morbus Basedow

Morbus Basedow und Stressful Life Events

- **Akuter Stress**
- Chronischer Stress
- Fall-Kontroll Studien
- Besonderheiten des durch Stress ausgelösten Morbus Basedow
- Bedeutung von Stress in der Ätiologie des Morbus Basedow

Spontane Hyperthyreose nach Stress. 1825

Case Elizabeth S 1808



114 *Affections of the Heart, and*

From this time no farther application was made to me respecting this patient, who, probably, soon paid her debt to nature.

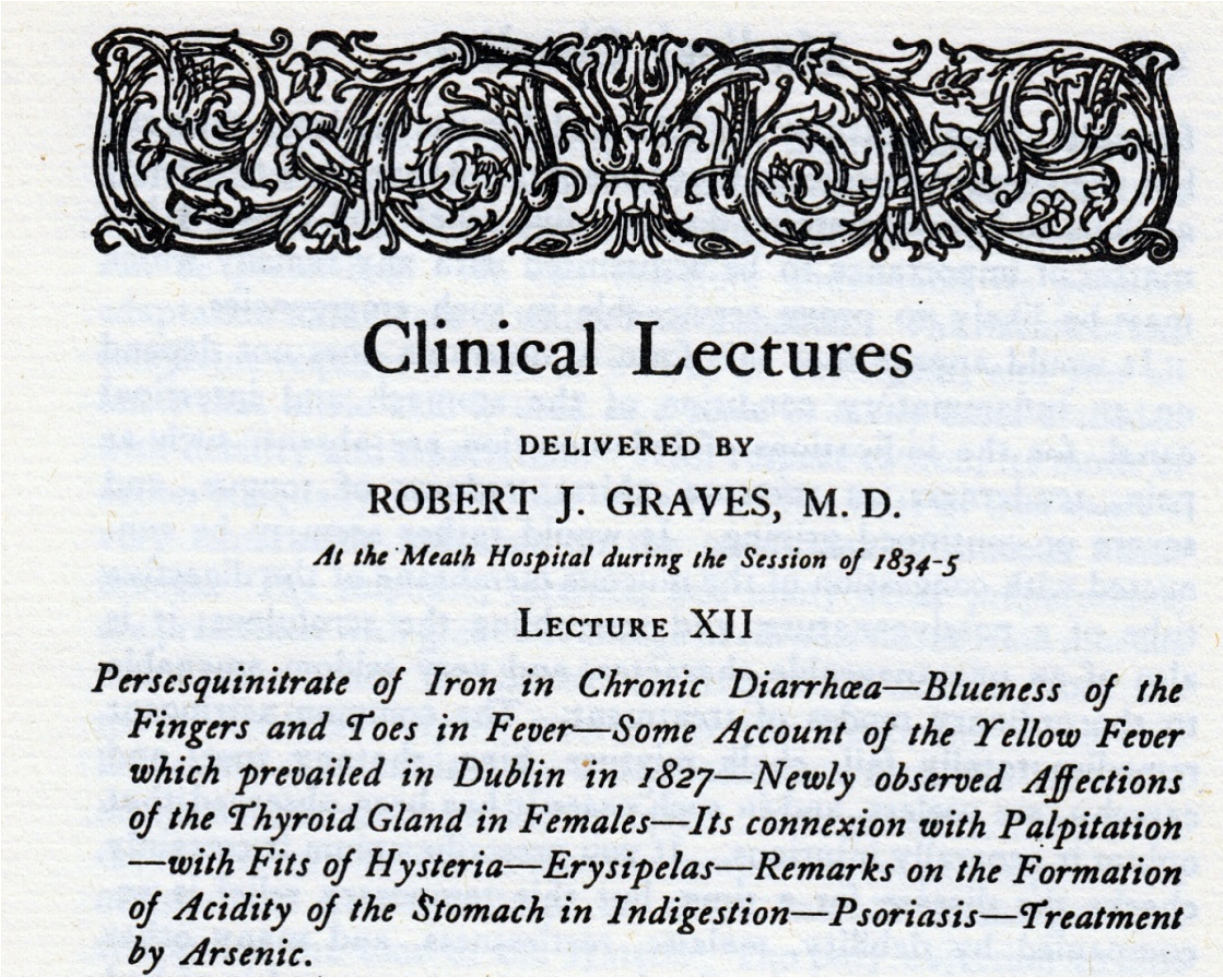
Case 2.—Aug. 22, 1808. Elizabeth S., aged twenty-one, was thrown out of a wheel chair in coming fast down hill, 28th of April last, and very much frightened, though not much hurt. From this time she has been subject to palpitation of the heart, and various nervous affections. About a fortnight after this period she began to observe a swelling of the thyroid gland, which has since varied at different times, so as to be once or twice nearly gone. It is now swelled on both sides, but more especially the right, without pain or soreness on pressure. The pulsation

Caleb Hillier Parry
1755 - 1822

Parry CH: Collections from the unpublished medical writings.
London, Underwood 1825: 111

http://www.brainimmune.com/images/stories/KZ_images/history/Caleb2.jpg

„Erste“ Beschreibung der Hyperthyreose (1834)



Clinical Lectures

DELIVERED BY

ROBERT J. GRAVES, M. D.

At the Meath Hospital during the Session of 1834-5

LECTURE XII

Persesquinitrate of Iron in Chronic Diarrhœa—Blueness of the Fingers and Toes in Fever—Some Account of the Yellow Fever which prevailed in Dublin in 1827—Newly observed Affections of the Thyroid Gland in Females—Its connexion with Palpitation —with Fits of Hysteria—Erysipelas—Remarks on the Formation of Acidity of the Stomach in Indigestion—Psoriasis—Treatment by Arsenic.

Robert J. Graves
1796 - 1853

Robert J. Graves

Clinical Lecture (Lecture XII: 1834)

- Eine bis dahin gesunde 20 jährige Frau entwickelte Symptome der Hysterie
- Nach 3 Monaten wurde ein erhöhter Puls (nie < 120/min) festgestellt
- Danach wurde sie schwach bei Belastung, blass und dünn
- Nach 1 Jahr traten die Augen hervor, der Lidschluß war nicht mehr möglich

1796 - 1853

Spontane Hyperthyreose nach Stress.

Wochenschr ges Heilkunde Berlin 1840

Sanitätsrat Dr. med.
Carl Adolf von Basedow
1799 Dessau – 1854 Merseburg

Exophthalmos **durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle.**

Mitgetheilt

vom Dr. *v. Basedow*, pract. Arzte in Merseburg.

(Schluss.)

Herr *M.*, jetzt 50 Jahre alt, kleine Figur, war als Kind rachitisch, lernte erst spät laufen, stotterte, litt als Knabe viel an *Angina tonsillaris*, als Jüngling an Pollutionen, war später immer blassen Ansehens, mager, aber dennoch gliederkräftig.

Als Materialist hatte er Geschäfte, die mit häufigen nächtlichen Reisen über die nahe Grenze und zurück, mit Aufwand körperlicher Anstrengungen, und weil dabei immer viel auf dem Spiele stand, mit nicht wenig Herzensbeängstigungen verbunden waren. In diesen Geschäften erlitt er grosse Verluste, welche den erwerbslustigen Mann immer leidenschaftlicher machten.

1832 erkrankte Herr *M.* ernstlich an einem Brechdurchfalle, will darnach nicht wieder gesund geworden sein, sondern seitdem viel an allgemeiner Hitze des Blutes, starken Schweissen und anfangenden Brustbeklemmungen gelitten haben, wobei er sich leidenschaftlich gern der kalten Zugluft aussetzte und eine angenehme Abkühlung darin fand, die Brustbekleidung gegen kalten Regen, Wind und Schneegestöber zu öffnen und sich Brust und Leib mit ganz kaltem Wasser zu waschen.

1835 wurde ich mit dem Patienten bekannt und glaubte in seinem Zustande eine chronische *Carditis* oder *Aortitis* zu erkennen, er hatte einen metallplattenartig klingenden starken Herzschlag, das zweite Geräusch war von einem Sausen gefolgt, der Puls unordentlich, in den Carotiden war Sägegeräusch hör- und fühlbar, er hatte ein bleiches buffiges (?) Antlitz, hervorgetriebene Augen, ein heftiges hastiges Benehmen und dergleichen Sprache, die

Israel Bram, M.D.:

Psychic Trauma in Pathogenesis of Exophthalmic Goiter

Präsentiert am 17.5.1927 bei der Jahrestagung der Association of Internal Secretions in Washington, DC

- **Eine genaue Anamnese von Patienten mit Struma und Exophthalmus ergibt zumeist 3 wichtige Tatsachen:**

The taking of a careful history in patients with exophthalmic goiter commonly yields three important facts: (1) Information to the effect that one or more blood relatives is or had been suffering with "nervousness," exophthalmic goiter, or diabetes mellitus; (2) the patient has been of more or less "nervous" temperament, characterized by irritability, impatience, fractiousness, and emotionalism, usually since childhood; (3) the onset of the symptoms of the disease followed soon after the occurrence of a psychic trauma.

1) **Die Information, dass 1 oder mehrere Blutsverwandte an „Nervosität", Struma mit EO, oder D.m. leiden oder litten**
2) **Dass der Patient zumeist seit Kindheit ein mehr oder minder „nervöses Temperament" (leicht gereizt, ungeduldig, zänkisch, emotionell) hat**
3) **Dass der Beginn der Erkrankung bald nach einem psychischen Trauma eintritt**

Endocrinology 1927

Zitat aus:
Thyroid and its Diseases
J.H.Means 1948 (2.ed.) Seite 314

Dr. AW Reggio:
Ein 33jähriger Herr, bei bestem Wohlbefinden, arbeitsfähig, und von ruhigem Gemüt hatte am 8.3.1936 einen Autounfall. Der Doktor, der ihn 30 Minuten später sah, berichtete, dass der Patient nur die nach einem Autounfall zu erwartende Aufregung und Nervosität aufwies. Nach 4-5 Tagen war der Pat. komplett beruhigt. 10 Tage nach dem Unfall , sahen seine Frau, sein Arzt und seine Freunde, dass seine Augen hervortraten, dass er extrem nervös und reizbar - ganz anders als sonst - war. Er klagte über Palpitationen, sein Puls war bei 110/min. Sein Blutdruck, der früher bei 130/60 war, stieg auf 160/80 an. Am 31 März hatte er eine deutlich vergrößerte Schilddrüse , einen Tremor, und einen deutlichen Exophthalmus.
Es bestand kein Zweifel, dass der Patient eine klassische Struma mit Exophthalmus („exophthalmic goiter“)hatte, der nach – und in aller Wahrscheinlichkeit als Folge von – dem Autounfall aufgetreten war.

Means JH: The Thyroid and its Diseases 1948 (Seite 315):

„Ein psychisches Trauma kann bei verschiedenen Individuen Verschiedenes auslösen“:

- Manisch-depressive Psychose
- Schizophrenie
- Peptische Ulcera
- Thyreotoxikose („toxic goiter“)
- Diabetes mellitus
- Und Gar Nix!

Emotional Factors in the Etiology of Hyperthyroidism

	% mit emotionellem Faktor als Auslöser der Hyperthyreose	Gesamtzahl
Maranon G (1921)	28 %	159
Wallace H L (1931)	62%	440
Bram I (1927)	85%	2842

Theodore Lidz (Psychiater an der Johns Hopkins Univ.)
read by title at the Annual Meeting of
The Society for Research of Psychosomatic Problems, 1948

Emotional Factors in the Etiology of Hyperthyroidism

- Beispiele:
  - Eine 40 jährige Lehrerin radelt in einem engen Tunnel. Einer Bierkutsche hinter ihr gehen die Pferde durch. Sie flüchtet so rasch als möglich aus dem Tunnel. Kollabiert erschöpft. – und entwickelte einen Morbus Basedow.
  - Ein 29-jähriger Bauer sieht seinen Hof abbrennen, wissend, dass seine Frau und sein kleines Kind im Haus sind. Er kann sie nicht retten. – und entwickelte eine Hyperthyreose

(**T.Lidz read by title at the Society for Research of Psychosomatic Problems, 1948**)

Morbus Basedow und Stressful Life Events

- Akuter Stress
- **Chronischer Stress**
- Fall-Kontroll Studien
- Besonderheiten des durch Stress ausgelösten Morbus Basedow
- Bedeutung von Stress in der Ätiologie des Morbus Basedow

Chronischer Stress:
Incidence of thyrotoxicosis among refugees from Nazi prison camps.

Weisman SA: Ann Intern med 1958: 48:747-52

- Untersuchung aller zwischen 1951-54 an die Schilddrüsenamb. des Cedars of Lebanon Hosp. (L.A.) zugewiesenen Patienten
- Inzidenz von „toxic goiter“ bei Holocaust Überlebenden Emigranten (25% aller Untersuchten) mehr als 3 x so hoch als in der „non-refugee group“

„Krieg-Basedow“

- Kriege in denen erhöhtes Auftreten von Thyreotoxikose beschrieben wurde:
  - Burenkrieg
  - 1. Weltkrieg
  - 2. Weltkrieg (Dk: 1942 höhere Inzidenz von MB als 1940)
  - Jugoslawien Bürgerkrieg

Standardisierte Inzidenz / 100 000 von M. Basedow und toxischem Schilddrüsen- Adenom in Ost-Serbien während des Bürgerkriegs (1992-95)

Inzidenz v. M. Basedow:

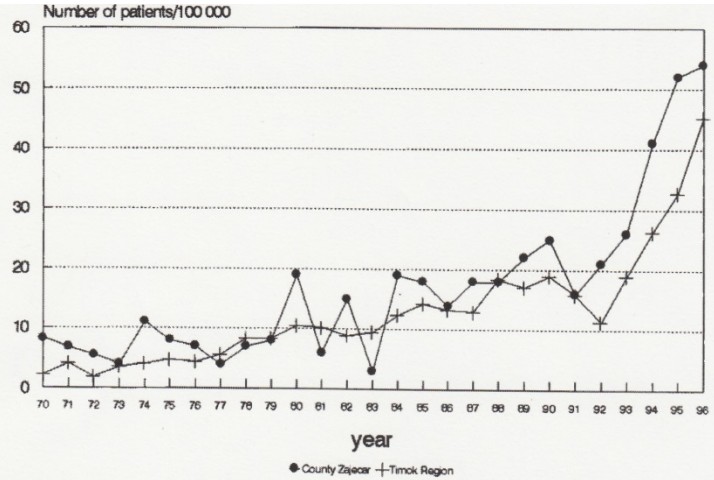


FIG. 3. Standardized incidence (number of newly diagnosed patients per 100,000 people) of Graves' disease for Timok Region and County Zajecar.

Caveat:
Salzjodierung wurde 1993 während des Krieges v. 10 auf 20mg/kg geändert!

Inzidenz von toxischer multi- uni-nod. Struma:

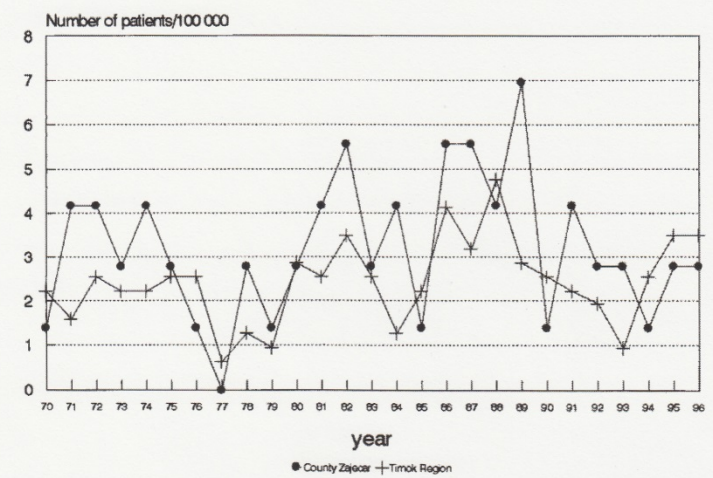


FIG. 4. Standardized incidence of toxic adenoma (Plummer's disease) for Timok Region and County Zajecar.

Paunkovic et al
Thyroid 1998

Hadden DR & McDevitt DG (Lancet 1974):

Environmental stress and thyrotoxicosis. Absence of association

- Bürgerkrieg in Nordirland:
  - Kein Unterschied in der Inzidenz von behandelten Thyreotoxikosen im Zeitraum 3 Jahre vor dem Bürgerkrieg und im Zeitraum 3 Jahre nach Ausbruch der Unruhen.

„Krieg-Basedow“

- Kriege in denen erhöhtes Auftreten von Thyreotoxikose beschrieben wurde:
  - Burenkrieg
  - 1. Weltkrieg
  - 2. Weltkrieg (Dk: 1942 höhere Inzidenz von MB als 1940)
  - Jugoslawien Bürgerkrieg
- Kriege bei denen Thyreotoxikose Inzidenz anscheinend <u>nicht</u> anstieg:
  - Nordirland Bürgerkrieg
  - Belgien während deutscher Besatzung

Morbus Basedow und Stressful Life Events

- Akuter Stress
- Chronischer Stress
- **Fall-Kontroll Studien**
- Besonderheiten des durch Stress ausgelösten Morbus Basedow
- Bedeutung von Stress in der Ätiologie des Morbus Basedow

Fragebögen nach Stressful Life Events

zitiert nach Vos XG et al: Europ J Endocr 2009: 160:193

- Angabe der Gesamtzahl stressauslösender Lebensereignisse in den letzten 12 Monaten (Checkliste von 60 möglichen Ereignissen)
- Benotung (0-4) des Grades des Genusses für jedes erlebte Ereignis. (Positive Stressful Life Events)
- Benotung (0-4) des Grades der Missempfindung für jedes erlebte Ereignis. (Negative Stressful Life Events)
- Separate Addition der positiven und negativen stressful life events (max. Punktezahl jeweils 240)

Beispiele für Stressful Life Events:

Negativ

- Major:
  - Scheidung
  - Verlust des Arbeitsplatzes
  - Tod des Partners
  - Große finanzielle Probleme
  - Naturkatastrophen
- Minor:
  - Täglicher Ärger

Positiv

- Hochzeit
- Geburt eines Kindes

Risiko, einen M. Basedow zu entwickeln in Abhängigkeit von Stress und anderen Faktoren

208 Pat. vs 372 Kontrollen	Odds Ratio	95% Confidence Interval
„Negative Stressful Life Events“ bis 12 Monate vor Diagnose von M.Basedow	6,3	2,7 – 14,7
Verwandte 1.- und 2. Grades mit M. Basedow	3,6	2,2 – 5,9
Geschiedene	1,8	1,0 – 3,3
Häufiger Alkohol Konsum	0,4	0,2 – 0,8

→ **Negative Lebenserlebnisse und genetische Faktoren scheinen Risikofaktoren des Morbus Basedow zu sein**

Winsa et al Lancet 1991: 338: 1475 -9

Risiko für Frauen (n=182), einen M. Basedow zu entwickeln in Abhängigkeit von Stress und Rauchen

	Patients n	Controls n	Odds Ratio	95 % Confidence Interval	P value
Life event scores					
151-179	14	6	7,5	1,7 - 32	P<0,01
≥180	31	8	7,7	2,2 – 27	P<0,01
Zigaretten/Tag					
1-10	25	11	3,7	1,3 -11	P<0,05
11-20	29	15	3,5	1,2 - 10	P<0,05
21-40	8	3	5,1	1,0 - 27	P<0,01

Bei den 46 an M Basedow erkrankten Männern konnte keine Korrelation gefunden werden

Yoshiuchi K et al Psychosomatic Med 1998; 60: 182-5

Wirkung von Stress bedingter CRF Ausschüttung ist bei Männern und Frauen unterschiedlich

D.A. Bangasser and R.J. Valentino

Annual Conference of Neuroscience (17.-21. October 2015, Chicago) und Valentino & Bangasser in Dialogues Clin Neurosci 2016: 385

Man glaubt , dass Frauen sich weniger gut als Männer an chronischen Stress gewöhnen können

Anzahl stressreicher Ereignisse bei Hyperthyreose

Matos Santos A et al Clin Endocrinol 2001: 55: 15-19

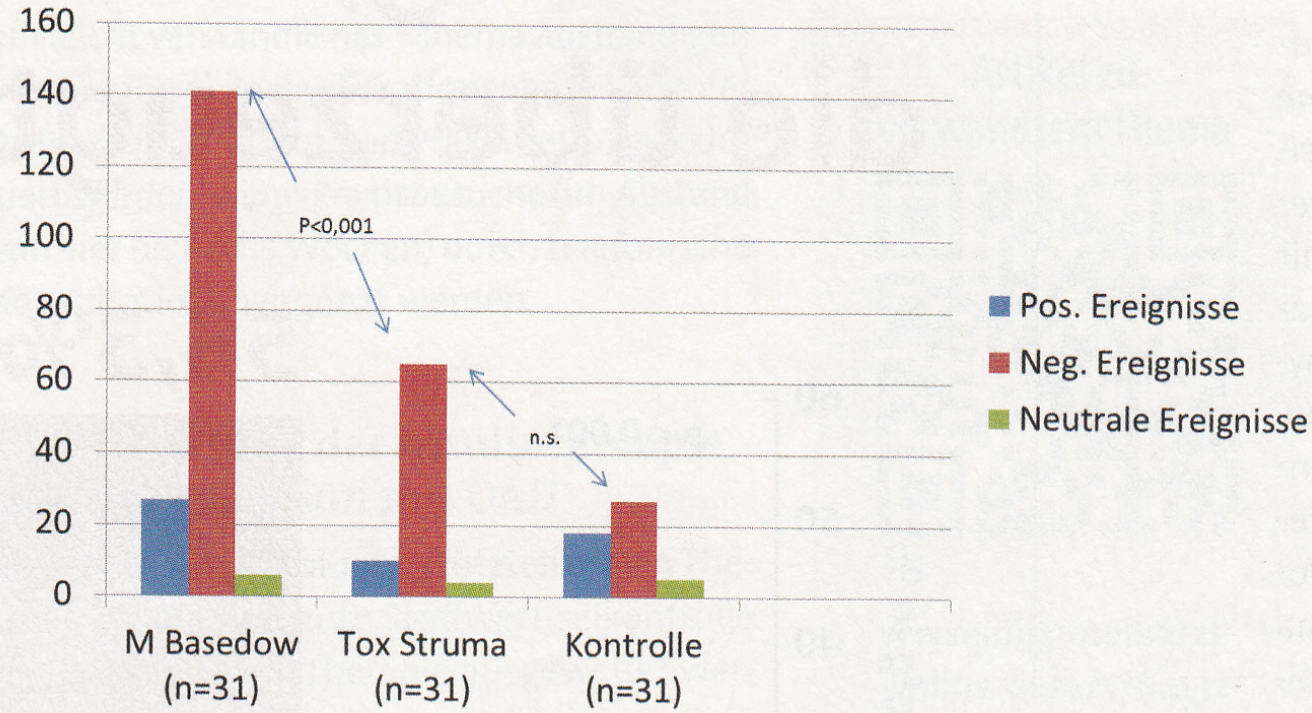


Abb. 1: Stressreiche Ereignisse bei Hyperthyreose [6]

(aus M.Weissel : Der Allgemeinarzt 15.Jg/2016)

Beziehung zwischen Stress und Morbus Basedow in retrospektiven klinischen Case Control Studien

	Winsa et al. [28]	Sonino et al. [29]	Kung [30]	Radosavljevic et al. [31]	Yoshiuchi et al. [32]	Martin-du Pan [34]	Matos-Santos et al. [33]
Patients	208	70	95 (15 M, 80 F)	100 (7 M, 93 F)	228 (46 M, 182 F)	98 (12 M, 86 F)	31
Healthy controls	372	70	95	100	228	97	31
Function controls	0	0	0	0	0	0	31
Evaluation period	12 months	12 months	12 months	12 months	12 months	6 months	12 months
Correlation with stressful events	yes	yes	yes	yes	yes (F)	no	yes
Correlation with positive events	no	NR	no	NR	NR	no	NR
Correlation with negative events	yes	NR	yes	NR	NR	no	yes

NR = Not related.

Bagnasco et al Neuroimmunomodulation 2006

Auswirkung von „Stressful Life Events“ auf Auslösung eines M Basedow

	Zahl der neg. Stress- Erlebnisse	Bedeutung der neg. Stress-Erlebnisse
Basedow (n=45) versus Toxische Noduläre Struma (n=24)	n.s.	n.s.
Basedow (n=45) versus Kontrolle (n=36)	P=0,015	P<0,001

Topcu et al .; Int J Psychiatr 2012: 16: 307

Argumente gegen Evidenz durch retrospektive „Case Control Studies“:

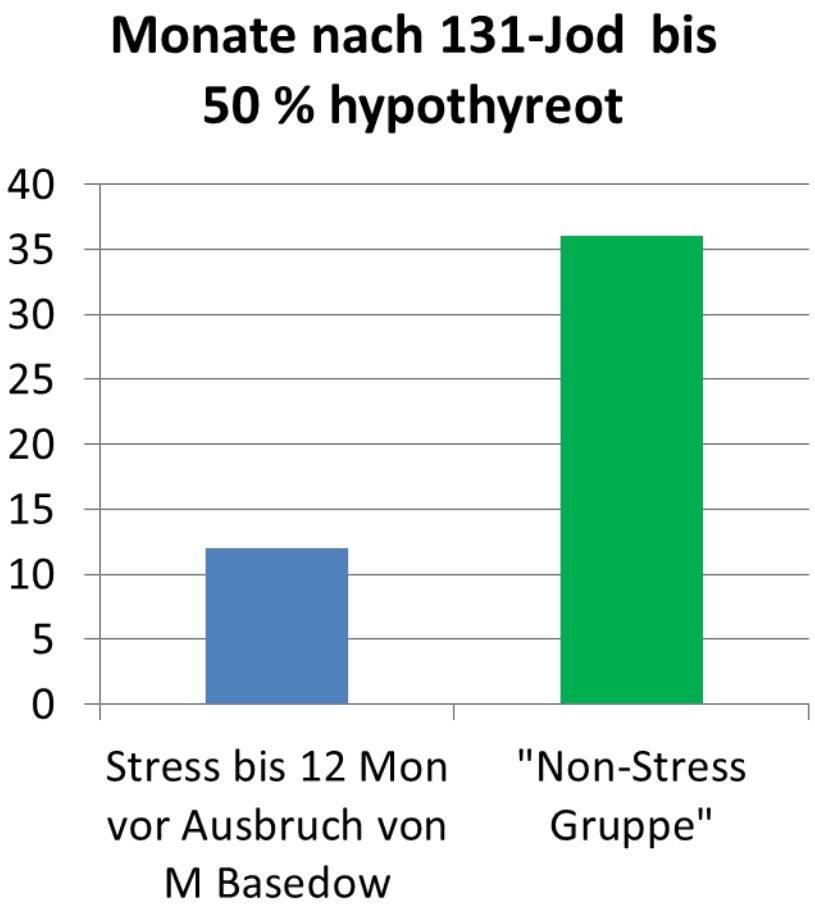
- Die Wirkung eines stressreichen Ereignisses kann bei verschiedenen Individuen verschieden sein
- Die Wertigkeit des Ausfüllens eines Fragebogens kann im emotionalen Zusammenhang begrenzt sein
- Das Datum des Beginns der Erkrankung ist schwierig zu definieren
- Eine bereits begonnene – noch milde - Hyperthyreose zum Zeitpunkt des Stressereignisses ist möglich
- Kein Beweis, dass die Erkrankung im Zusammenhang mit dem stressreichen Ereignis steht.

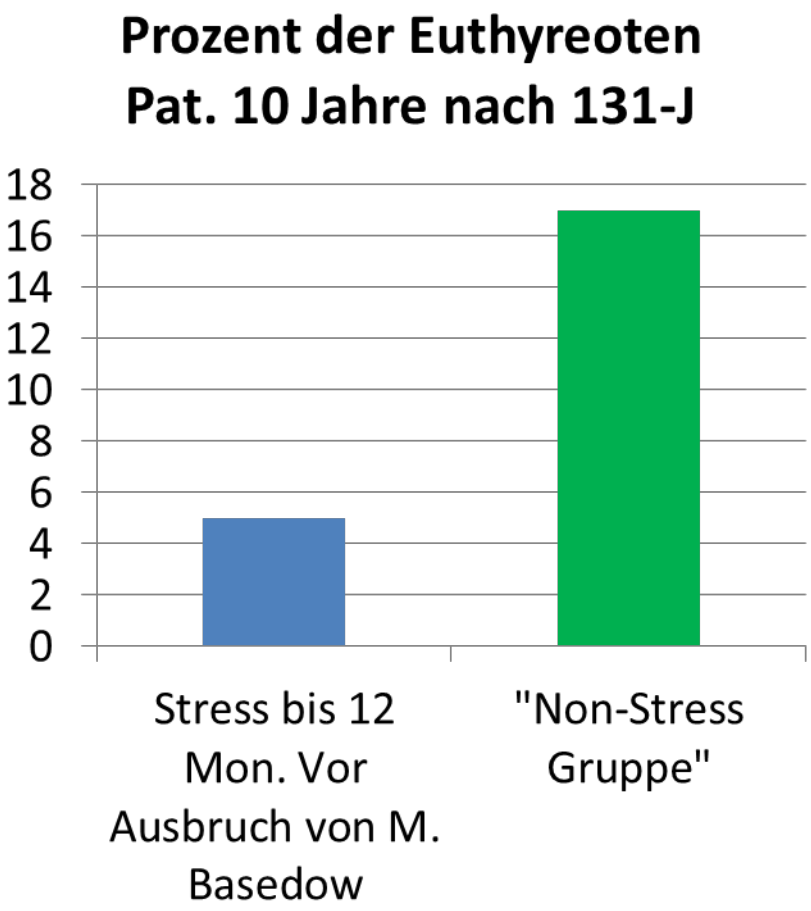
Morbus Basedow und Stressful Life Events

- Akuter Stress
- Chronischer Stress
- Fall-Kontroll Studien
- **Besonderheiten des durch Stress ausgelösten Morbus Basedow**
- Bedeutung von Stress in der Ätiologie des Morbus Basedow

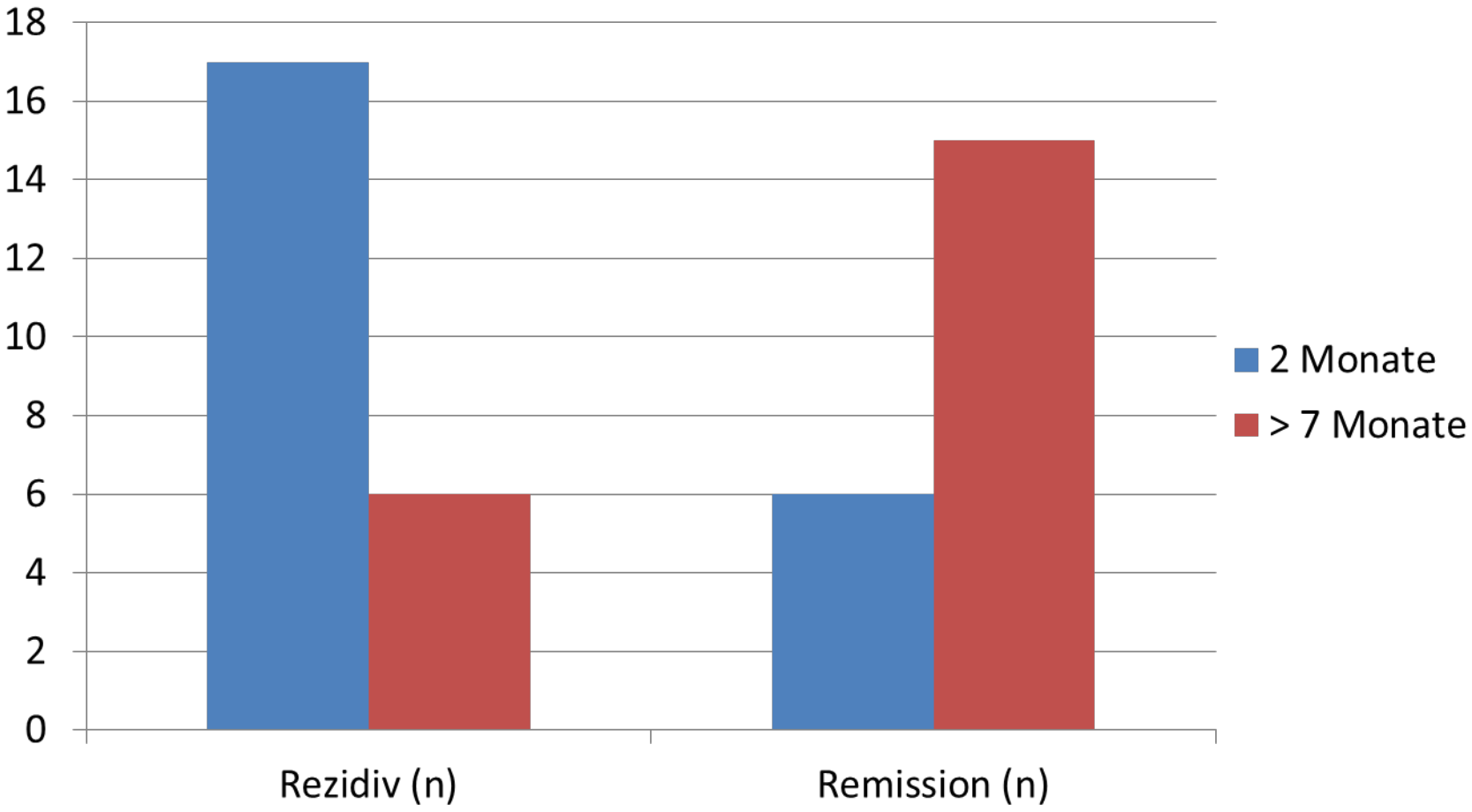
Korrelation von Stress und 131-J- Therapie Outcome bei 293 Patienten mit M. Basedow (81 davon nach Stress)

(Stewart T et al J Nucl Med 1985: 592)



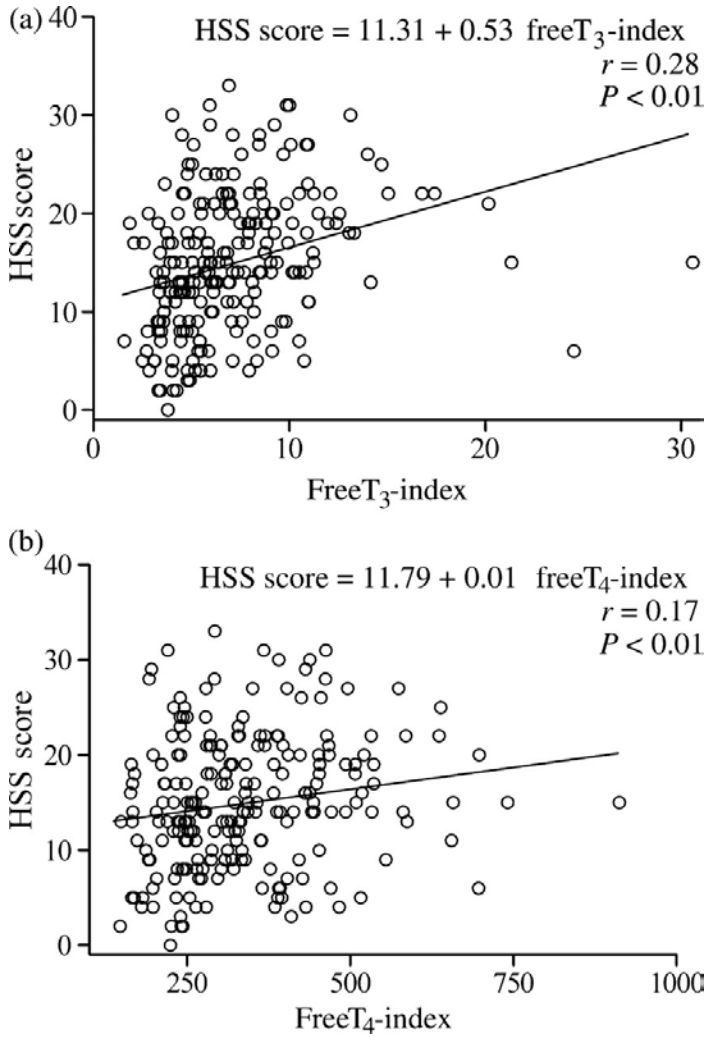


Einfluss der Dauer einer unterstützenden Bromazepam Therapie auf die Rezidivrate von M. Basedow



Benvenga S.:Thyroid 1996

Correlation between biochemical severity ((a) freeT3-index and (b) freeT4-index) and clinical severity (HSS score) of thyrotoxicosis in untreated Graves' hyperthyroidism.



„Stress scores are only related to clinical severity but not to biochemical severity of Graves‘ disease“

© 2009 European Society of Endocrinology

Xander G Vos et al. Eur J Endocrinol 2009;160:193-199

Stressful Life Events und Morbus Basedow (MB):

- Viele Einzelbeobachtungen für akute Wirkung
- Chron. Stress (Krieg, Holocaust): erhöht Inzidenz von MB (?)
- Case Control Studien:
  - Neg stressful events bis 12 Monate vorher vor allem bei Frauen als Trigger?
- Stressinduzierter MB rezidiviert häufiger
- Längere Gabe von Bromazepam vermindert Rezidiv Inzidenz und erhöht Remissions Chance
- 131-Jod Therapie löst bei stress induzierten MB früher Hypothyreose aus, nach 10 Jahren sind weniger euthyreot
- Stress Ausmaß korreliert mit klinischem aber nicht mit biochemischen Schweregrad des MB

Morbus Basedow und Stressful Life Events

- Akuter Stress
- Chronischer Stress
- Fall-Kontroll Studien
- Besonderheiten des durch Stress ausgelösten Morbus Basedow
- **Bedeutung von Stress in der Ätiologie des Morbus Basedow**

Ätiologie des Morbus Basedow

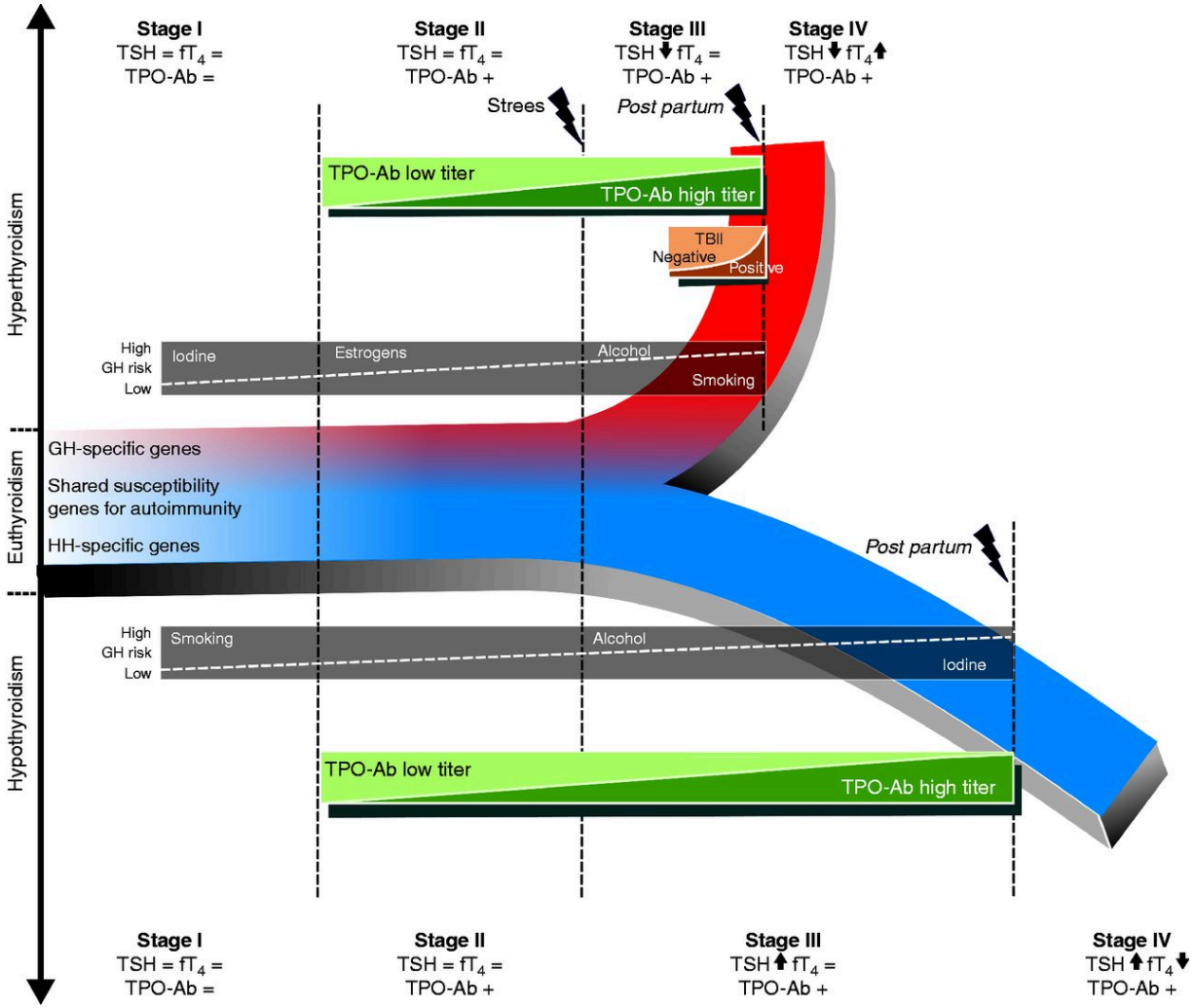
(aus M.Weissel : Der Allgemeinarzt 15.Jg/2016)

Abb. 2: Multifaktorielle Ätiologie der autoimmunen Erkrankungen der Schilddrüse

Betroffene Gene bzw. Abkürzungen: TSH-R: TSH-Rezeptoren, TG: Thyreoglobulin, immunregulatorische Gene: HLA Klasse II, CTLA 4, PTPN 22, CD 40: ist ein Kostimulator von Antigenpräsentierenden Zellen, FCRL3: Fc Rezeptor-like 3 Gene, IL2RA und FOXP3 sind Gene, die in die Immuntoleranz involviert sind.

Natürlicher Verlauf der autoimmunen Erkrankung der Schilddrüse.

GH:
Graves‘ Hyperthyroidism
HH:
Hashimoto‘s Hypothyroidism



Grigoris Effraimidis, and Wilmar M Wiersinga
Eur J Endocrinol 2014;170:R241-R252

© 2014 European Society of Endocrinology

Winston Churchill

- A speech should be like a woman‘s shirt:
- Long enough to cover the subject and short enough to create interest

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Correlation between biochemical severity (freeT3-index and freeT4-index) and clinical severity (HSS score) of thyrotoxicosis in untreated Graves' hyperthyroidism.

„Stress scores are only related to clinical severity but not to biochemical severity of Graves‘ disease“

Xander G Vos et al. Eur J Endocrinol 2009;160:193-199

Werner & Ingbar‘s : The Thyroid

A fundamental and clinical text

Nummer der Auflage (Jahr)	Anzahl der Seiten, die Zusammenhang Stress-Basedow gewidmet sind	Kommentar
4. (1978)	3,5	
5. (1986)	2	
6. (1991)	3	
7.(1996)	2	
8. (2000)	1,5	
9. (2005)	0,75	
10. (2013)	0,75	Stress kommt im Index nicht mehr vor – nur im Text

Wiederholter Stress-induzierter M. Basedow bei einer 18-jährigen Patientin

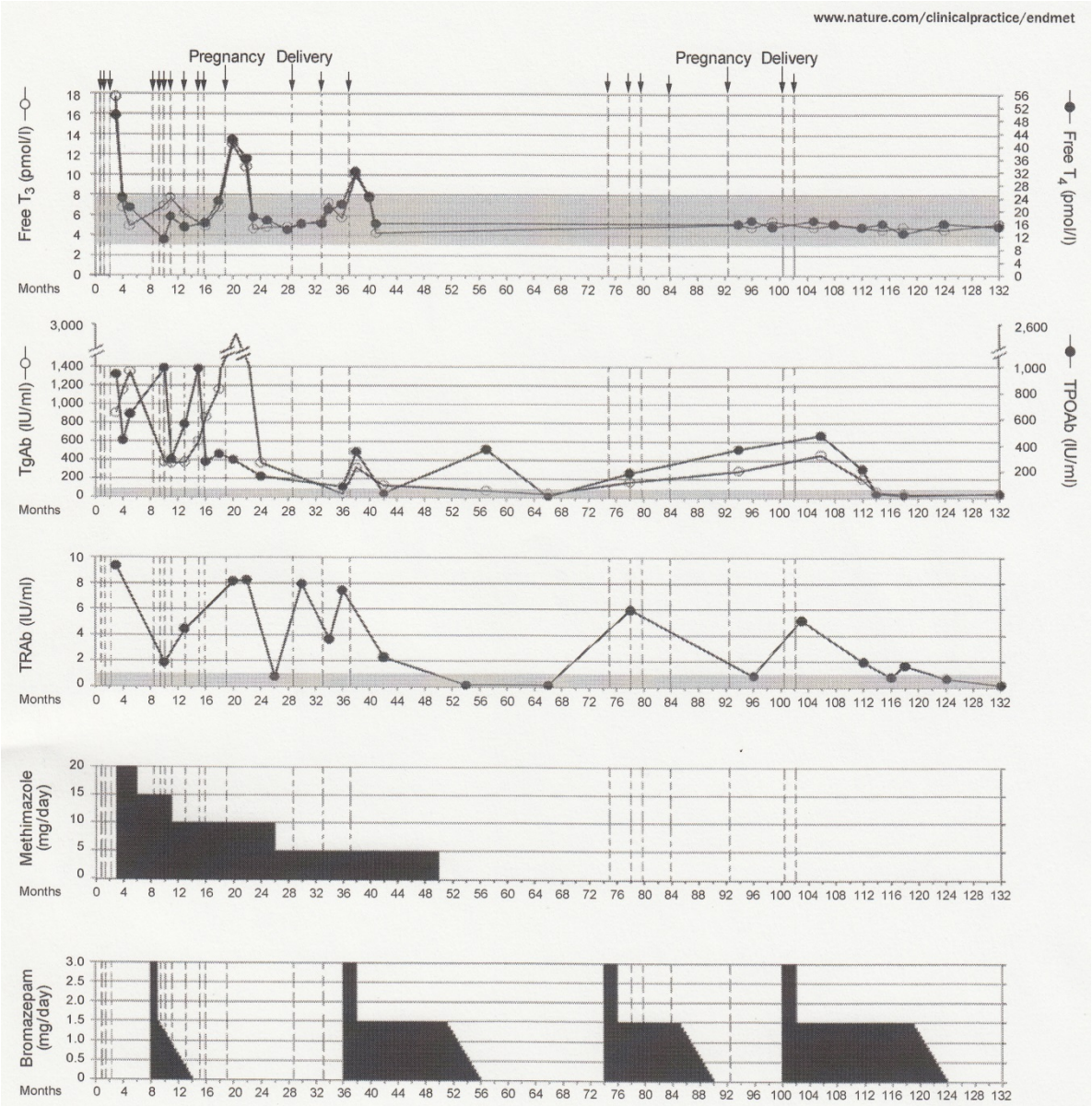
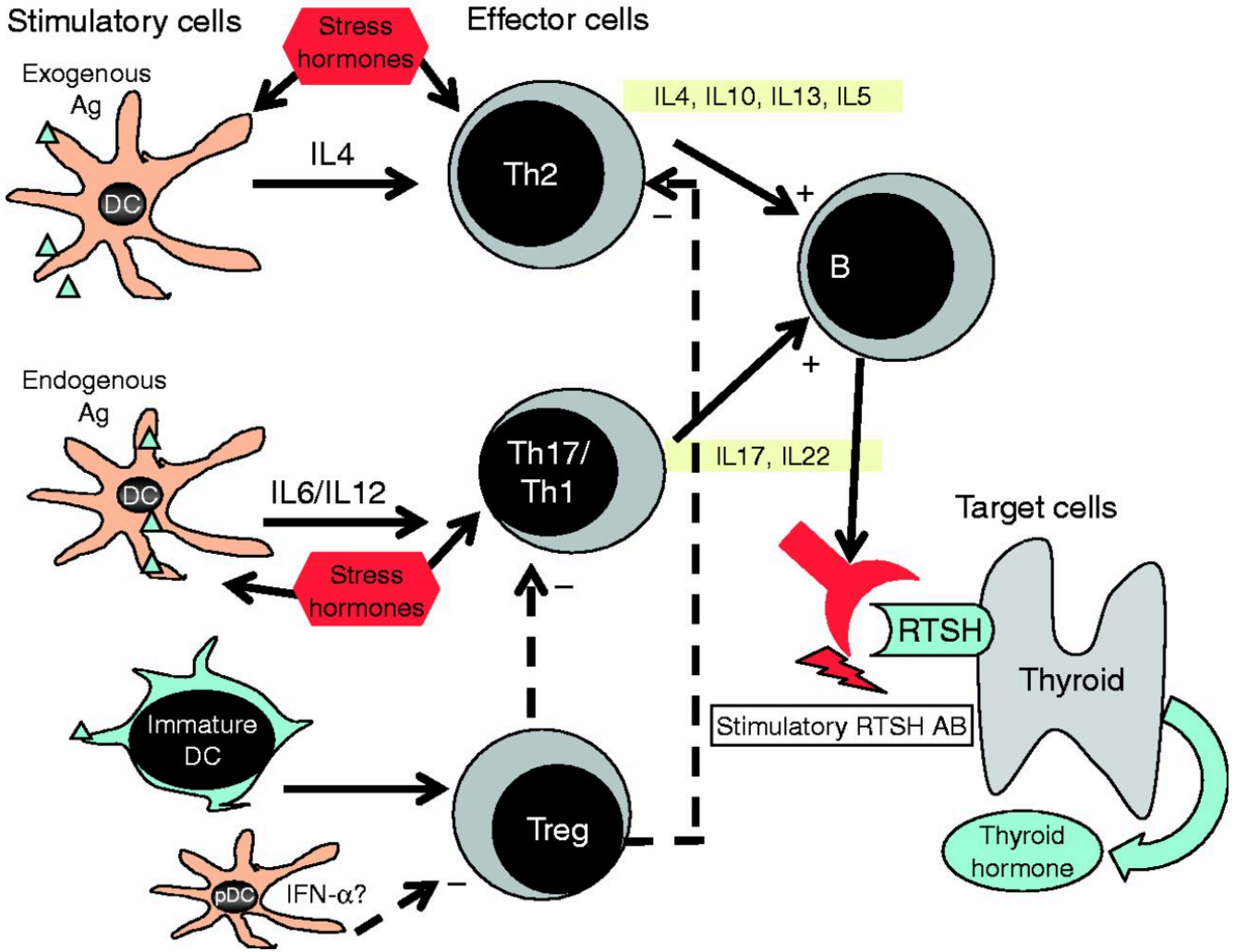


Figure 1 Stressful life events (indicated by arrows), changes in serum free T_3 and free T_4 levels, thyroid autoantibodies (TgAb, TPOAb, TRAb) and pharmacological treatment in the patient described. The grey areas indicate the reference values. Onset of hyperthyroidism (at month 3) and its two exacerbations (at month 21 and month 38) are indicated by the peaks of serum free T_3 and free T_4 levels. Abbreviations: TgAb, anti-thyroglobulin antibody; TPOAb, anti-thyroperoxidase antibody; TRAb, anti-TSH-receptor antibody.

R. Vita et al 2009
Nature Clinical Practice
Endocr & Metab 55-61

Vermutete Rolle der Stress Hormone bei der Pathophysiologie des Morbus Basedow



© 2013 European Society of Endocrinology

Géraldine Falgarone et al. Eur J Endocrinol 2013;168:R13-R18

Morbus Basedow (MB) genetisch bedingt

Evidence for a Major Role of Heredity in Graves' Disease: A Population-Based Study of Two Danish Twin Cohorts*

THOMAS HEIBERG BRIX, KIRSTEN OHM KYVIK, KAARE CHRISTENSEN, AND LASZLO HEGEDÜS

Department of Endocrinology, Odense University Hospital (T.H.B., L.H.); and The Danish Twin Registry, Epidemiology, Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Odense University (T.H.B., K.O.K., K.C.), DK-5000 Odense, Denmark

ABSTRACT

The etiology of Graves' disease (GD), affecting up to 2% of a population in iodine-sufficient areas, is incompletely understood. According to current thinking, the development of GD depends on complex interactions among genetic, environmental, and endogenous factors. However, the relative contributions of the genetic and environmental factors remain to be clarified.

In this study we report probandwise concordance rates for GD in a new cohort of same sex twin pairs born between 1953 and 1976 (young cohort), ascertained from the nationwide population-based Danish Twin Register. To elucidate the magnitude of the genetic and environmental influence in the etiology of GD, these new twin data were pooled with our previously published twin data on GD (old cohort). The old cohort consisted of 2338 same sex twin pairs born between 1870 and 1920 who had participated in questionnaire surveys during the 1950s, 1960s, and 1970s. The young cohort included 6628 same sex twin pairs born between 1953 and 1976 who had participated in a questionnaire survey in 1994.

In the young cohort there were four monozygotic (MZ) pairs and one dizygotic (DZ) pair concordant for clinically overt GD, giving an overall probandwise concordance rate of 0.35 [95% confidence interval (CI), 0.16–0.57] for MZ pairs and 0.07 (95% CI, 0.01–0.24) for DZ pairs ($P < 0.02$). In the combined twin cohorts there were eight MZ pairs and one DZ pair concordant for clinically overt GD, giving a crude concordance rate of 0.35 (95% CI, 0.21–0.50) for MZ pairs and 0.03 (95% CI, 0.01–0.12) for DZ pairs ($P < 0.02$). Model-fitting analysis on the pooled twin data showed that 79% of the liability to the development of GD is attributable to genetic factors. Individual specific environmental factors not shared by the twins could explain the remaining 21%. In conclusion, our study strongly supports the idea that genetic factors play a major role in the etiology of GD and suggest that a further search for susceptibility genes is worthwhile. (*J Clin Endocrinol Metab* **86:** 930–934, 2001)

- **35% Konkordanz des Auftretens eines MB bei monozygoten und nur 3% bei dizygoten Zwillingen**
- **„Modell fitting Analysis“ -> 79% der Ätiologie des MB genetisch → REST ?**

„Gute“ Ratschläge um den Morbus Basedow zu vermeiden:

- Hören Sie auf zu Rauchen !
- Trinken Sie Alkohol (nicht zu viel!)
- Werden Sie nicht schwanger !
- **Vermeiden Sie Stress!**

Zitat aus:

Thyroid and its Diseases

J.H.Means 1948 (2.ed.) Seite 314

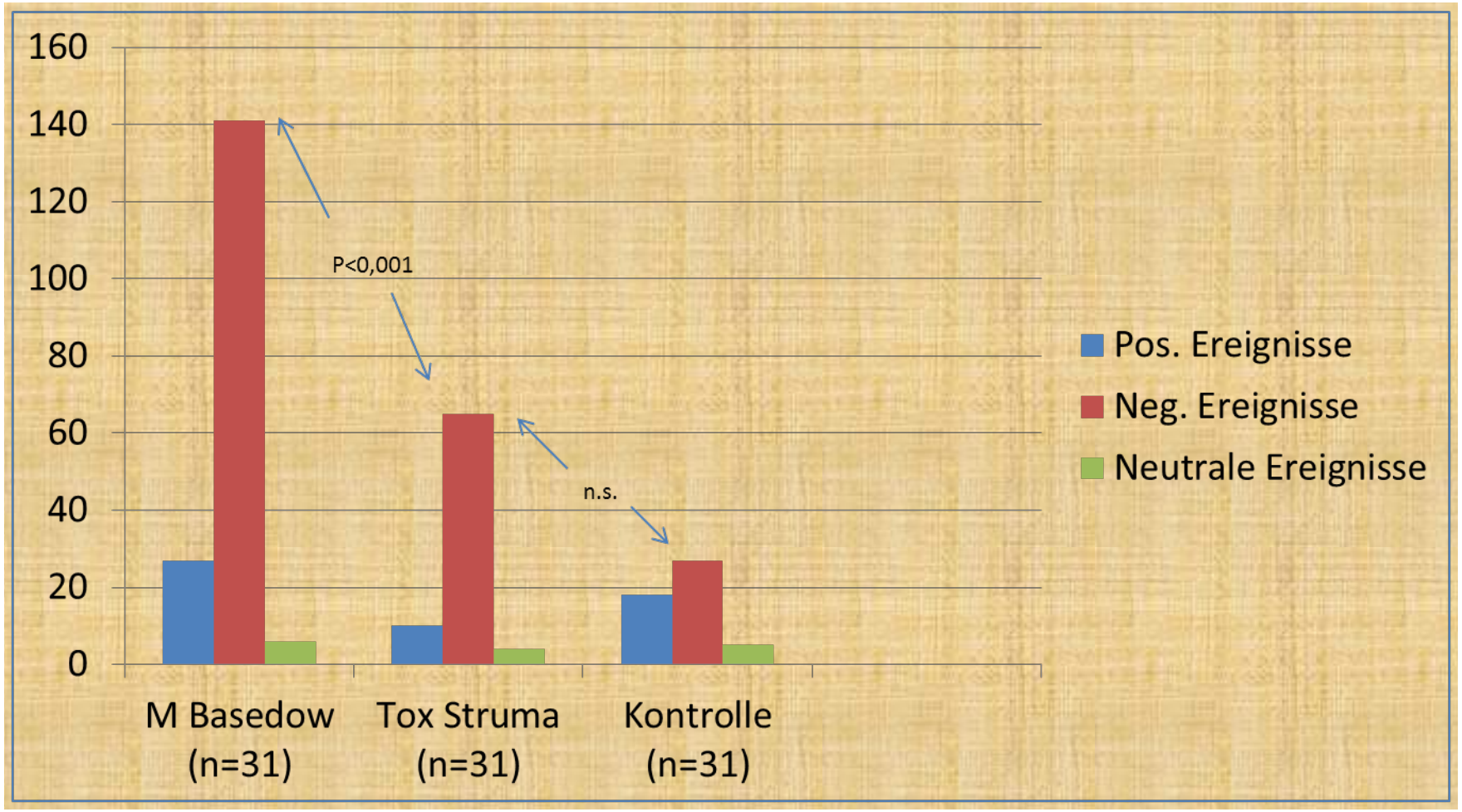
* A good example of the fulminating variety will be found in Means and Richardson (1929), Case No. 3947, page 167. Another has been brought to our attention by Dr. A. W. Reggio, to whom we are indebted for the following information. A Jewish businessman of 33, absolutely well, able to do his work, and of a calm disposition, was in an automobile accident on March 8, 1936, in which his car was overturned by the impact of the other car. When seen by his physician one-half hour later (so the doctor stated) he merely manifested the usual excitement and nervous reaction which might be expected to follow an automobile accident. This passed off completely in 4 or 5 days. Ten days after the accident his wife, his physician and his friends all noticed that his eyes had become prominent, that he was extremely nervous and irritable, quite unlike his former self, and had palpitation of the heart and tachycardia up to 110. His blood pressure, which had previously been 130/60, had risen to 160/80. By March 31 he had developed a noticeably enlarged thyroid and tremor, and his exophthalmos had increased steadily since its first appearance. There was no doubt that he had classic exophthalmic goiter, and that it had developed since, and in all probability because of, the automobile accident.

Vergleich Morbus Basedow (n=69): Rezidiv (n=41) gegen Remission (n=28)

Stressful life events	r	p
TSH-Rezeptor Ak Aktivität	0,424	<0,001
Schilddrüsen Volumen	O,480	<0001
Hypochondrie		<0,015
Depression		<0.005
Paranoia		<0,013
Psychasthenie („Mental Fatigue“)		<0,019

Fukao et al, Clinical Endocrinology 2003: 58: 550

Anzahl stressreicher Ereignisse bei Hyperthyreose



Matos Santos A et al Clin Endocrinol 2001: 55: 15-19

Stress:
Akute Wirkung auf SD-Hormonsekretion im Tierversuch:

TABLE 12–1. Stress Situations That Cause Inhibition of Hormone Release from the Thyroid in Animals

Rabbit	Rat	Guinea pig
Emotional stress, electric shocks	Thermal injury	Noise
Restraint	Skin removal	Tissue damage
Changes of lighting		Electroconvulsions
Hemorrhage		Epinephrine
Surgical operations		Pitressin
Injections of turpentine		Typhoid vaccine, diphtheria toxin

Aus:
The Thyroid. A fundamental and clinical text, 4. Auflage, 1978
Gregerman RI und Davis PJ:
Intrinsic physiologic variables Seite 233

Stress ist bei euthyreoten Frauen nicht mit TPO-Antikörpern assoziiert

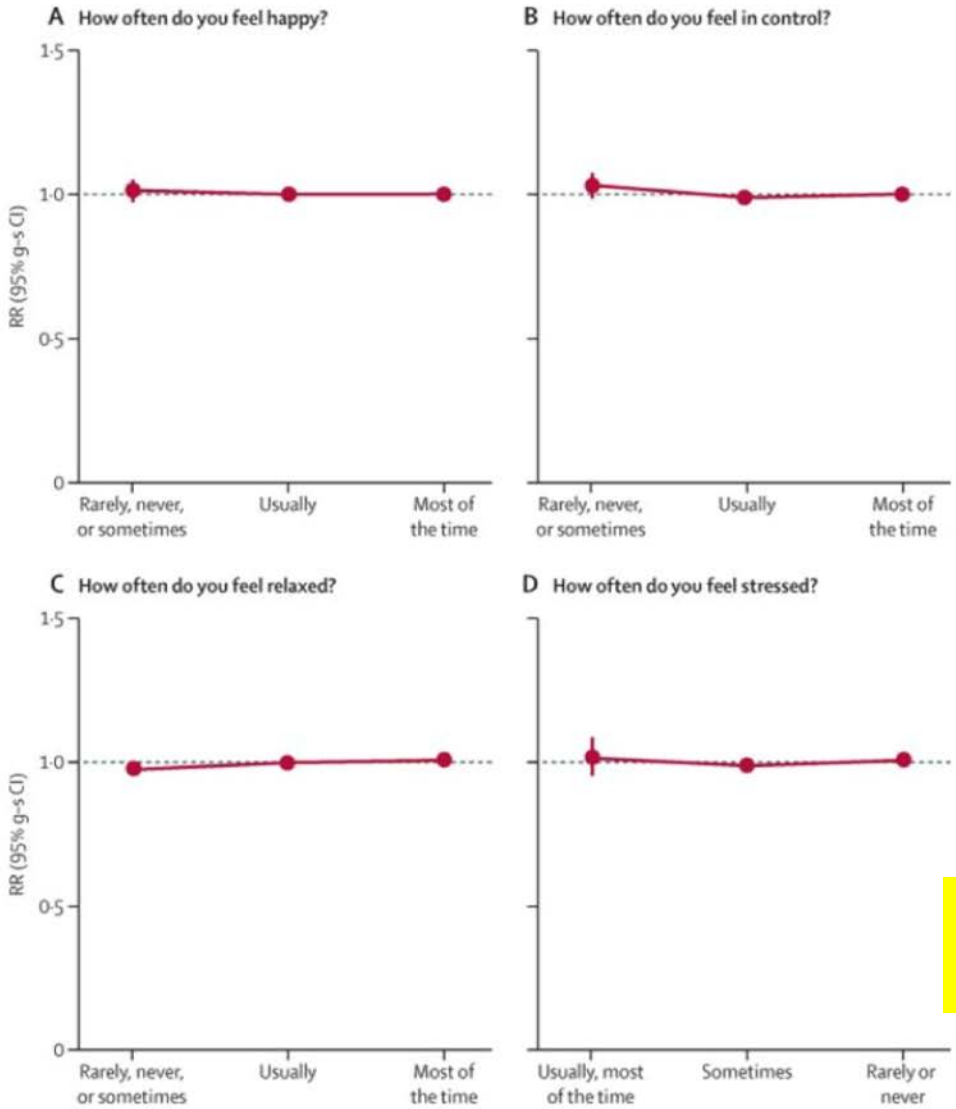
Experienced stress in TPO-Ab positive and TPO-Ab negative euthyroid subjects (values as mean with SD between parentheses)

	TPO-Ab pos		TPO-Ab neg	*p* Value	
N	183		576		
Recent Life Events	Observed	Corrected*	Observed	Observed	Corrected**
Total number of life events	10.3 (6.1)	11.2	11.2 (6.2)	.09	.97
Number of unpleasant events	4.6 (3.5)	4.9	4.7 (3.4)	.68	.68
Number of pleasant events	4.5 (3.5)	5.1	5.2 (3.5)	.02	.66
Amount of total unpleasantness	15.1 (11.0)	16.2	16.7 (12.4)	.13	.68
Amount of total pleasantness	15.9 (11.4)	16.2	18.9 (12.6)	.01	.38
Daily Hassles					
Total number of daily hassles	23.8 (13.6)	25.0	25.2 (14.1)	.24	.83
Intensity per hassle	1.3 (0.4)	1.3	1.3 (0.4)	.52	.64
Total intensity of all hassles	32.3 (22.9)	34.2	35.4 (25.5)	.15	.57
Positive and Negative Affect Schedule Scale					
Tendency to report negative feelings	22.1 (7.4)	22.1	22.2 (7.3)	.89	.88
Tendency to report positive feelings	38.2 (5.1)	38.3	38.3 (5.3)	.91	.91

* Corrected for age by linear regression analysis.
** *p* Value after correction for age.

Thea Strieder et al. : Brain Behav Immun 2005: 19: 203 -6

Bette Liu et al: ***Does happiness itself directly affect mortality?***
***The UK Million Women Study*. Lancet 2016: 387: 874**



Das relative **Gesamtmortalitäts-Risiko** bei zu Beginn gesunden Frauen ist unabhängig (RR=1.0) von
A. Glücksgefühl,
B. Ausgewogenheit,
C. Entspanntsein oder
D. Stress

(Fig. 5 in Lit. 1)

Rekrutierungsphase: 1996-2001
720 000Frauen, mittleres Alter 59

Schilddrüse und Stressful Life Events - die Renaissance des Schreckbasedow?

Michael Weissel

Wien

Copyright des Titels:

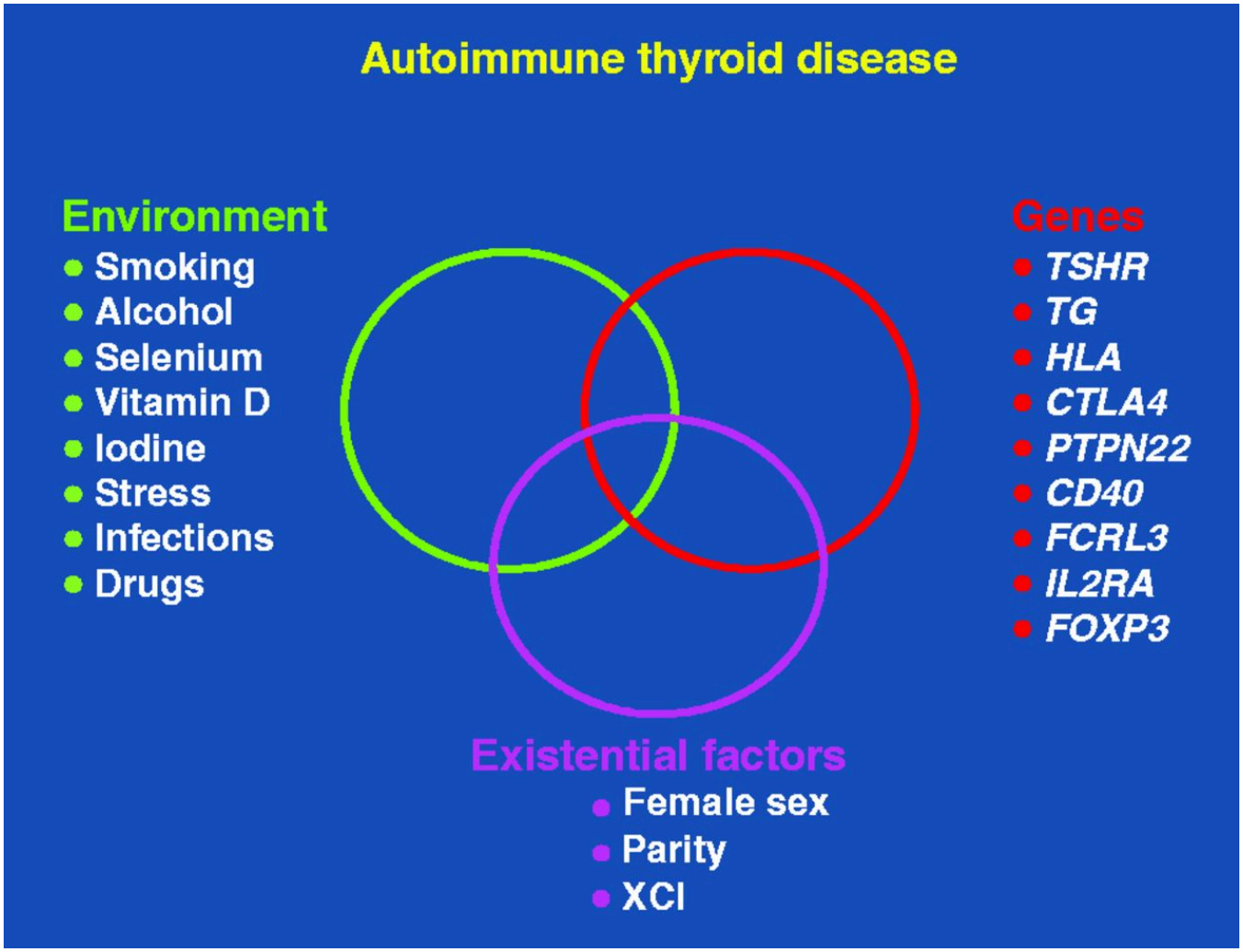
Die Veranstalter des Schilddrüsendialogs 2016!

Mögliche präventive Maßnahmen, gegen Risiko eine AIT zu entwickeln:

Intervention	Risiko TPO Ak	Risiko Hashimoto Hypothyreose	Risiko Basedow Hyperthyreose
Rauchen aufhören	steigt	steigt	verringert
Moderater Alkoholkonsum	0 Auswirkung	verringert	verringert
Selen	?	?	?
Vitamin D	?	?	?
Schwangerschaft vermeiden	verringert	verringert	verringert
Stress vermeiden	0 Auswirkung	0 Auswirkung	verringert

Adaptiert nach Effraimidis G & Wiersinga W: Eur. J. Endocrinol. 2014

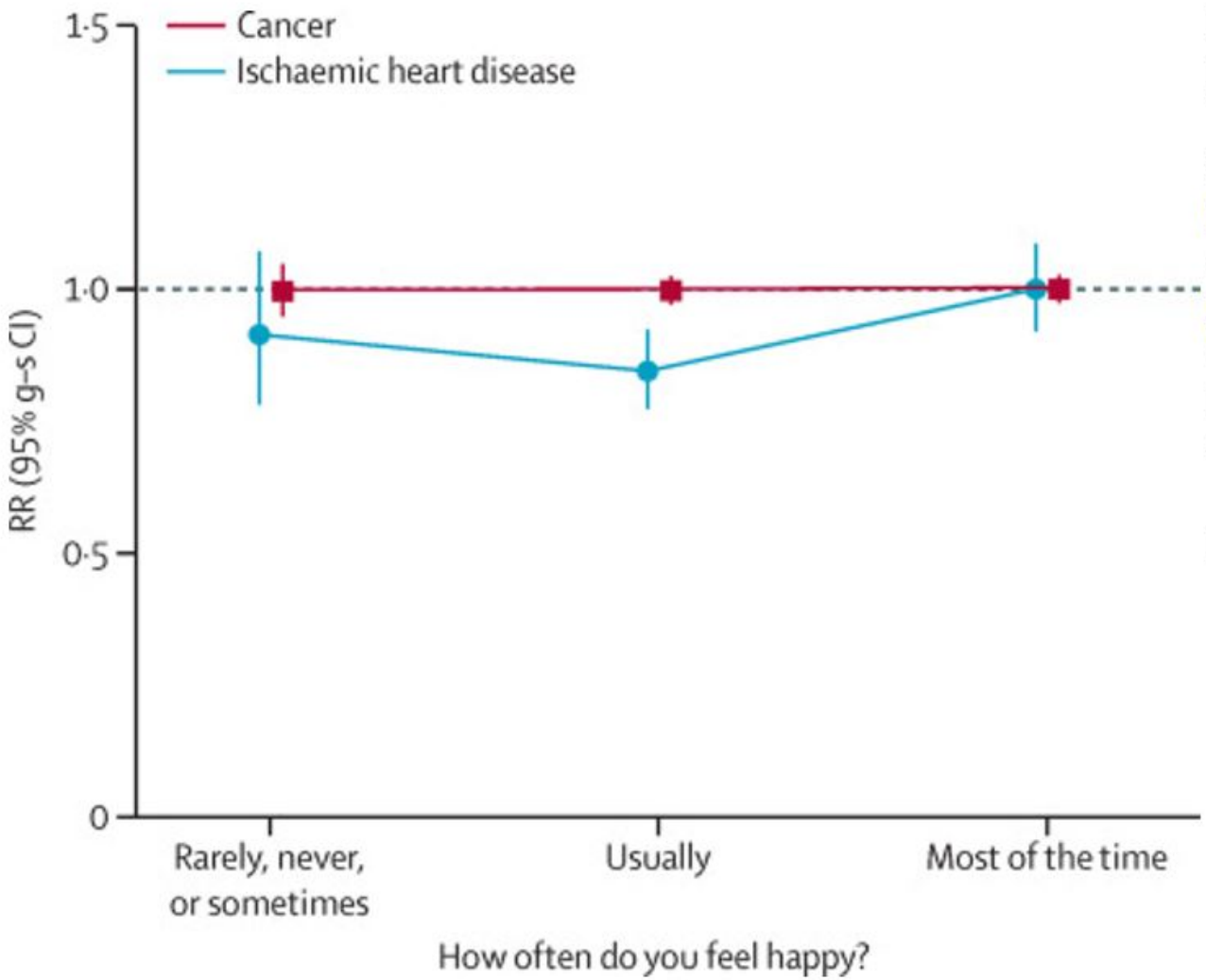
Venn diagram illustrating the multifactorial etiology of autoimmune thyroid disease.



© 2014 European Society of Endocrinology

Grigoris Effraimidis, and Wilmar M Wiersinga
Eur J Endocrinol 2014;170:R241-R252

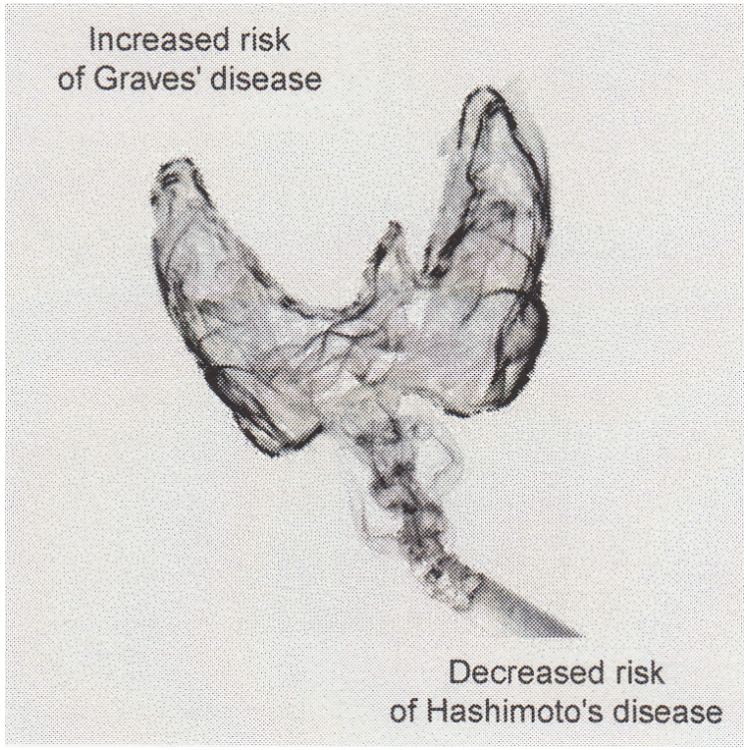
Bette Liu et al: *Does happiness itself directly affect mortality? The UK Million Women Study*. Lancet 2016: 387: 874



Basal gesunde Frauen: Mortalitätsrisiko für **Ischämische Herzerkrankung** (Herzinfarkt) und **Krebs.** Auch hier kein Einfluss vom Glückszustand

Fig. 4 aus Lit.1

Rauchen



Effraimidis G & Wiersinga W: Eur. J. Endocrinol. 2014

Wirkung von Stress auf Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen Achse

- Suppression der basalen und TRH-stimulierten TSH-Sekretion
  - Glukokortikoide supprimieren TSH Sekretion
- Konversion von T4 zu T3 herabgesetzt

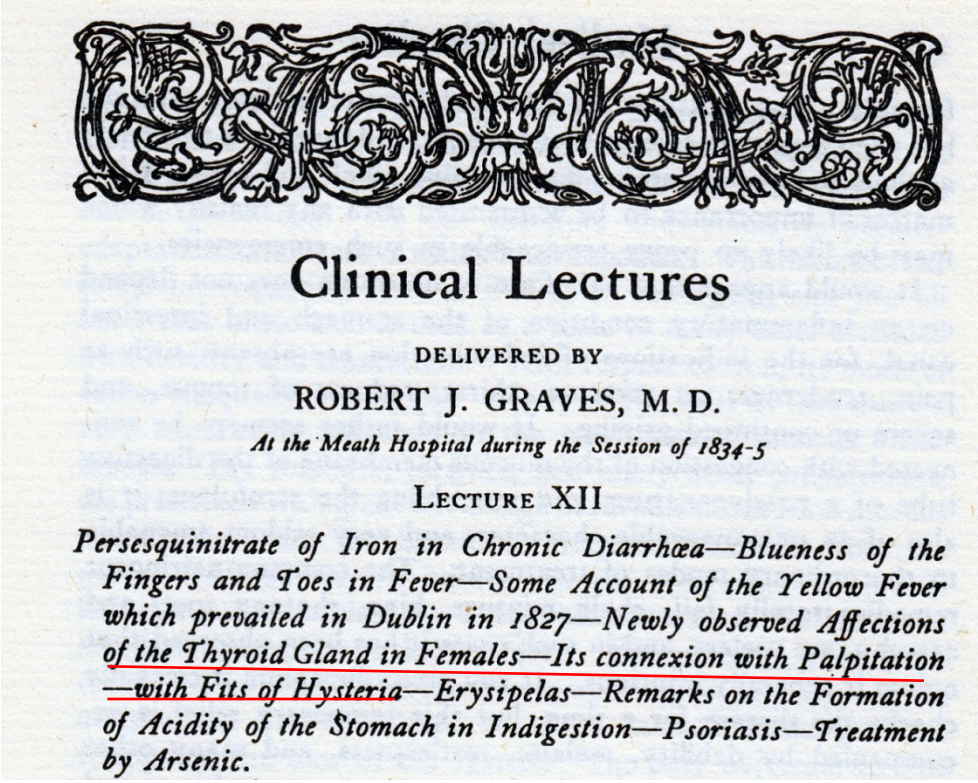
- T4 und T3 Potenzieren die Wirkung von Glukokortikoiden und Katecholaminen

„Cross-Talk“ zwischen beiden Achsen -> Thyreotoxikose führt zu Circulus vitiosus zwischen SD-Homöostase und Immunantwort

Stress und Schweregrad des Morbus Basedow:

- Vos XG et al : Europ J Endocrinol 2009:
  - „Stress scores are only related to clinical severity but not to biochemical severity of Graves‘ disease“

„Erste“ Beschreibung der Hyperthyreose (1835)



Clinical Lectures

DELIVERED BY

ROBERT J. GRAVES, M. D.

At the Meath Hospital during the Session of 1834-5

LECTURE XII

Persesquinitrate of Iron in Chronic Diarrhœa—Blueness of the Fingers and Toes in Fever—Some Account of the Yellow Fever which prevailed in Dublin in 1827—Newly observed Affections of the Thyroid Gland in Females—Its connexion with Palpitation —with Fits of Hysteria—Erysipelas—Remarks on the Formation of Acidity of the Stomach in Indigestion—Psoriasis—Treatment by Arsenic.

Robert J. Graves
1796 - 1853

Ca 1/3 der Beschreibung des Falls wird der möglichen Beziehung zur Hysterie gewidmet

Wirkung von Stress bedingter CRF Ausschüttung ist bei Männern und Frauen unterschiedlich

D.A. Bangasser and R.J. Valentino

Annual Conference of Neuroscience (17.-21. October 2015, Chicago)

While anyone can suffer from depression, new research is suggesting that women and men have inherently different reactions to stress. Scientists believe this could mean females have less ability to adapt to chronic stress than males

Die Reaktion auf Stress ist Frauen und Männer unterschiedlich. Man glaubt , dass

Wirkung von Stress auf Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen Achse

- Suppression der basalen und TRH-stimulierten TSH-Sekretion
  - Glukokortikoide supprimieren TSH Sekretion
- Konversion von T4 zu T3 herabgesetzt

- T4 und T3 Potenzieren die Wirkung von Glukokortikoiden und Katecholaminen

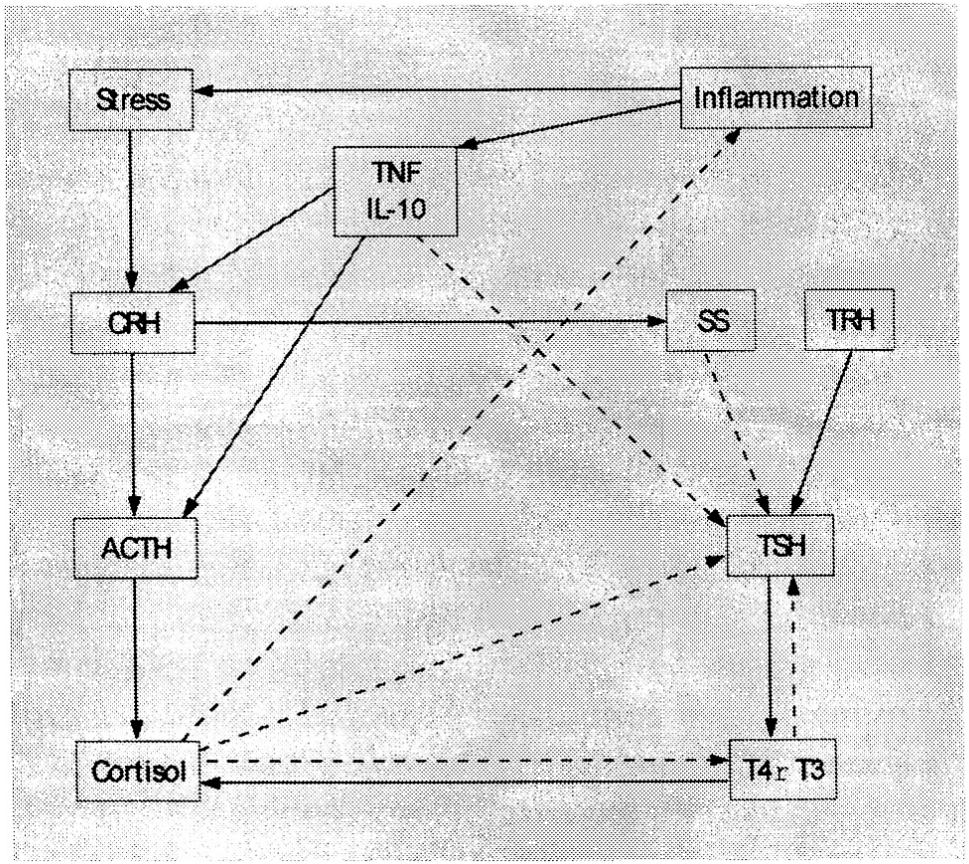
Stress und Morbus Basedow

2) Durch akuten Stress ausgelöster
Morbus Basedow :
Fallberichte

Mögliche Beziehungen zwischen akutem Stress, Entzündung und der HPA-Achse

HPA: Hypothal.- Pituitary - Adrenal

Gestrichelte Linien: Hemmung
Ausgezogene Linien: Stimulierung



Bognasco et al . Neuroimmunomodulation 2006: 13: 309

Multifaktorielle Ätiologie der autoimmunen Erkrankungen der Schilddrüse

Genetisch

TSH-R, TG,

HLA,

CTLA4,
PTPN22,

CD40

FCRL3,

IL2RA FOXP3

Weibliches Geschlecht

Weibl iches Geschlecht,
„Parity“
X Chromosom Inaktivierg.?

Umwelt

Rauchen,

Alkohol,

Selen, ?

Vitamin D ?

Jod,

Stress

Infektion

Medikamente

Adaptiert nach Effraimidis & Wiersinga EJE 2014