

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Stress und Schilddrüsendysfunktion

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Cornelia Anna Dorothea Bittmann

aus Mainz

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ-Prof. Dr. med. Ulrich Förstermann

1. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Kahaly

2. Gutachter: Prof. Dr. med. K. Petrowski

Tag der Promotion: 05.06.2023

Meinen Eltern

Dr. Horst Bittmann und Barbara Bittmann

sowie

Tamara Hill

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1 Einleitung	9
2 Literaturdiskussion	10
2.1 Stressarten	10
2.1.1 Psychischer Stress.....	10
2.1.2 Physischer Stress.....	22
2.1.3 Durch die Umwelt ausgeübter Stress.....	36
2.1.4 Chemischer Stress.....	56
3 Material und Methoden	65
4 Ergebnisse	69
4.1 Stressarten	69
4.1.1 Psychischer Stress.....	69
4.1.2 Physischer Stress.....	71
4.1.3 Durch die Umwelt ausgeübter Stress.....	73
4.1.4 Chemischer Stress.....	77
5 Diskussion	83
5.1 Psychischer Stress.....	83
5.2 Physischer Stress.....	84
5.3 Durch die Umwelt ausgeübter Stress.....	85
5.4 Chemischer Stress.....	86
6 Zusammenfassung	87
7 Literaturverzeichnis	89
8 Anhang	93
9 Danksagungen	94
10 Curriculum vitae	95

Abkürzungsverzeichnis

T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
HHS-Axe	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
PC	Prohormonkonvertasen
Freies T4	nicht an ein Trägerprotein gebundenes T4 -> aktives T4
Freies T3	nicht an ein Trägerprotein gebundenes T3 -> aktives T3
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
TBG	Thyroxin - bindendes Globulin
HHN-Axe	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- Achse
MHC	major histocompatibility complex
APC	antigen presentation cell
PVN	Nucleus paraventricularis
OFT-D	Open field test in Dunkelheit
TFI	thyroid function index
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
mmol	Millimol
AIRE-Gen	Autoimmunregulatorgen
Tg	Thyreoglobulin
IL-2 Rezeptor alpha (CD25), FOXP3, FCLR3, CTLA4, PTPN22, CD40, HLA-DR	Modulatoren des Immunsystems
MB	Morbus Basedow

OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
nCPAP	nasal continuous positive airway pressure
PVN	Nucleus paraventricularis
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
pCREB	Bindungsprotein und Element der cAMP-Antwort
D2	Deiodinase 2
HSP	Heat Shock Protein
ünN	über normal Null
BMI	Body-mass-index
HDL	high density lipoprotein
LDL	low density lipoprotein
CART	Kokain – und amphetaminregulierte Transkripte
NPY	Neuropeptid Y
adenylatcyclase-aktivierendes Polypeptid der Hypophyse	
LPS	bakterielle Lipopolysaccharide
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
TRE	thyroid response element
SR	nukleärer Schilddrüsenrezeptor
SNP	sodium Nitropussid
NO	Stickstoffoxid
KG	Körpergewicht
SSRI	selektiver Serotonin – Reuptake – Inhibitor
TPO	Thyreoperoxidase
Kc	Gleichgewichtskonstante
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Abbildungsverzeichnis

a) Seite 68: 3 Flussdiagramm „Material und Methoden“

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 (Seite 17):	verwendete Studien zu psychologischem Stress, Verfasser: Cornelia Bittmann
Tabelle 2 (Seite 29):	Werteentwicklung bei Anwendung des Therapiekonzeptes von R. Moncayo und H. Moncayo /BBA Clinical 3 (2015) 113 - 122
Tabelle 3 (Seite 32):	Immune-related genes and thyroid-specific genes associated with Basedow`s Disease, P. Leporati et al., Page 205, Translation: Cornelia Bittmann
Tabelle 4 (Seite 33):	verwendete Studien zu physischem Stress, Verfasser: Cornelia Bittmann
Tabelle 5 (Seite 37):	Hauptsächliche Veränderungen der Hormone bei Fettleibigkeit und OSAS, Lanfranco et al., <i>nur in Ausschnitten übernommen</i> , Übersetzung: Cornelia Bittmann
Tabelle 6 (Seite 38):	Basale Plasmakonzentrationen bestimmter Hormone auf n.N. und in der Höhe, Richalet et al. 2010, nur teilweise Übernommen, Übersetzung: Cornelia Bittmann
Tabelle 7 (Seite 44):	Kälte aktiviert die HHT-Axe und die Prohormonkonvertasen im hypothalamischen PVN der Ratte, Perello et al. 2007, Übersetzung: Cornelia Bittmann
Tabelle 8 (Seite 42):	Schilddrüsenhormone im Serum vor und nach Aufenthalt in der Antarktis, Chengli et al., 2003, nur in Ausschnitten übernommen, Übersetzung: Cornelia Bittmann
Tabelle 9 (Seite 48):	Umweltfaktoren, die mit MB assoziiert sind, Leporati et al., 2015, Übersetzung: Cornelia Bittmann
Tabelle 10 (Seite 52):	Vergleich von Schilddrüsenfunktionstests und Schilddrüsendurchmessern zwischen den Gruppen, Kunt et al. 2016, Übersetzung: Cornelia Bittmann
Tabelle 11 (Seite 52):	verwendete Studien zu Umweltstress
Tabelle 12 (Seite 62):	verwendete Studien zu chemischem Stress
Tabelle 13 (Seite 79):	Ergebniszusammenfassung

1 Einleitung

In der heutigen Zeit haben immer mehr Arten von Stress Einfluss auf die Physiologie des Menschen. Diese Stressarten werden je nach Persönlichkeitsmerkmalen oder Biologie, aber auch Genetik unterschiedlich empfunden und verarbeitet. Die Stressoren wirken sich wiederum auf unterschiedlichste Organsysteme different aus. Hierbei spielt die Schilddrüse - sowie insgesamt die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HHS-Achse) - eine entscheidende Rolle in der Stressantwort und -verarbeitung.

Krankheiten der Schilddrüse, die als Komorbiditäten auftreten werden oft nicht adäquat behandelt oder fallen in der Behandlung gar ganz unter den Tisch. Jedoch hat die Ermittlung von Schilddrüsenparametern bei der Routinediagnostik im Blut - wie zum Beispiel TSH, T3 oder T4 - immer mehr Einzug gehalten in die Diagnostik jeder medizinischen Disziplin. Vor allem in der Allgemeinmedizin hat man die Schilddrüse bzw. das „System Schilddrüse“ als beeinflussbares und frühreagibles System für sich entdeckt. Auch die Verfahren zur Schilddrüsendiagnostik, wie z.B. die Ermittlung der Höhe des TSH-Spiegels oder des TRH-Spiegels haben sich verbessert, sind unkomplizierter und kostengünstiger geworden (1). Auch weitere Enzyme der Produktion, sowie Verarbeitung und Weiterleitung im Signalweg bzw. Kreislauf der HHS-Achse, wie z.B. Prohormon-Convertasen sind bekannt geworden und es wurde viel auf biochemischer Ebene geforscht (2). Diese Forschung wurde durch die Wichtigkeit dieses Kreislaufes und weiterhin neu-entdeckter Verbindungen zu anderen physiologischen Stell- und Regelkreisen sehr forciert betrieben (3, 4). Man ist momentan besser in der Lage dieses komplexe System, sowie die von außen einwirkenden Stellglieder und ihr Outcome zu verstehen. Da die Veränderung der Schilddrüsenparameter eine häufig vorkommende Auffälligkeit in Blutbildern, sowie ein häufig vorkommendes Krankheitsbild ist, wird der Einfluss von äußeren Faktoren auf dieses Regelsystem immer interessanter.

In der vorliegenden Arbeit soll ein Überblick vermittelt werden über die derzeitige Studienlage in Bezug auf verschiedenste Stressarten und ihren Einfluss auf das komplexe Regelsystem der HHS-Achse, sodass es das Ziel dieser Arbeit ist, möglichst adäquat formulieren zu können wie verschiedene Arten von Stress sich auf die HHS-Achse unterschiedlichster Personengruppen auswirken. Hierbei sind zum Beispiel deutliche Unterschiede in Bezug auf die Einwirkdauer des Stressses zu erkennen. In das Spektrum dieser Analyse sollen außerdem eingehen: unterschiedliche Ergebnisse aus Tier- und Menschenstudien.

Ziel ist es darüber hinaus einen Überblick über die aktuelle Studienlage zu verschaffen, welche es ermöglichen soll die Schilddrüse bzw. das ganze Organsystem der HHS-Achse

mit in die Therapie einer Grunderkrankung miteinzubeziehen bzw. mögliche Folgeerkrankungen besser beurteilen, oder Folgeschäden abwenden zu können und dem Arzt eine bessere Beurteilungsmöglichkeit zu bieten.

2 Literaturdiskussion

2.1 Stressarten

2.1.1 psychischer Stress

Die Literatur zum Stresseinfluss auf die Schilddrüse (**Tabelle 1**) wirft - im Ganzen betrachtet - einige Fragen auf und ist sich zunächst nicht einig, in Bezug auf die Fragestellung, wie sich der psychologische Stress nun in messbaren Werten ausdrückt.

So fanden zum Beispiel Bould et al. (5) keinen Beweis ($p = 0,78$) für eine Verbindung zwischen psychischem Distress oder Depression und der Schilddrüsenfunktion – gemessen an den Parametern TSH und T4. Jedoch sollte man bei dieser Studie die, für eine valide Aussage, zu geringe Patientenanzahl beachten, sowie, dass in gegebener Studie Patienten mit vorbekannter Schilddrüsenerkrankung ausgeschlossen wurden. Auch Daten der Patienten zur Vorbehandlung fehlten hier.

Diese Studie steht in völligem Widerspruch zu dem Review von Arem et al. (1) worin behauptet wird, dass eine psychische Dekompensation mit Erhöhung des Indexes von totalem T4 und freiem T4, sowie – weniger oft – auch mit Hypothyroxinämie einhergehen kann. Eine psychiatrische Erkrankung kann zudem auch zu verminderten TSH – Leveln, sowie einer verzögerten TSH – Antwort auf TRH, aber auch erhöhten TSH - Werten führen. Für diese Veränderungen macht Arem eine Fehlfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Funktion verantwortlich. Diese Arbeit führt hierzu noch an, dass TRH - Tests bei psychischer Morbidität als veraltet zu werten sind, da sie eine geringe Spezifität und Sensitivität aufweisen und ist klinisch nicht nutzbar. TRH - Tests dürften bald durch hoch - sensitive basale TSH – Level Assays ersetzt werden.

Arem et al. rät zu weiterer, gezielterer Schilddrüsendiagnostik und -behandlung erst bei Veränderung des TSH.

Ebenfalls für eine Veränderung auf Schilddrüsenebene durch Stresseinfluss spricht die Studie von Moncayo et al. (6). Diese Studie befasst sich mit einem ganzheitlichen Therapiekonzept, in Form von schulmedizinischer Therapie ergänzt durch orthopädische und psychologische Langzeitbetreuung (2-4 Jahre). In Folge dieser Behandlung ergab sich eine Normalisierung in der Schilddrüsenmorphologie - ersichtlich im Ultraschall -, eine Reduktion der Perfusionsintensität, sowie eine Senkung der Schilddrüsenantikörper in der Hauptanzahl

der Fälle. Diese Ergebnisse durchbrechen das Dogma des destruktiven, unaufhaltsamen, „autoimmunen“ Prozesses der Drüse, laut Moncayo et al. Hier ist vor allem die herausragende Compliance der Patienten herauszuheben. Die Motivation der Patienten in dieser Studie ist dem hohen Leidensdruck zuzuschreiben, der wohl nicht effizient genug durch den schulmedizinischen Therapieplan bekämpft wird.

Welche Veränderungen in den Schilddrüsenparametern hat man aber jetzt bei diagnostizierten psychischen Erkrankungen, also bei psychischem Stress - ausgelöst durch Krankheit - festgestellt?

Zunächst sagt eine Studie von Yang et al. folgendes zur Depression als Erkrankung (7): Vor Ausbruch der ersten Symptomatik unterscheiden sich die T3 - Level im Haar der Probanden erheblich von denen der gesunden Kontrollgruppe. Darüber hinaus fand man im Verlauf der Erkrankung ebenfalls einen signifikanten Unterschied in den Haar - T3 - Leveln zwischen Erstauftreten der Erkrankung und rekurrenten Fällen, sowie der gesunden Kontrollgruppe. Außerdem unterschieden sich die Haar - T4 - Level signifikant (Abfall) zwischen den Fällen des wiederholten Auftretens der Depression und der Kontrollgruppe. Man nimmt hier an, dass T4 durch Antidepressiva beeinflusst wird. Deiodinasen werden in ihrer Funktion, T4 zu T3 umzubauen, begünstigt. Die Studie verdeutlicht also, dass die Krankheitsdauer und Episodenanzahl Haar-Schilddrüsenwerte beeinflussen kann.

Dagegen besagt die Studie von Wang et al. zu PTBS (Posttraumatisches Belastungssyndrom) von Kriegsveteranen des zweiten Weltkrieges, das T3, fT3 sowie die T3 / fT4- Rate bei Veteranen mit bereits diagnostiziertem PTBS signifikant erhöht sind und ein - ebenfalls signifikanter - Zusammenhang zwischen diesen beiden Schilddrüsenparametern und der PTBS - typischen Übererregbarkeit besteht (8). Dazu wurde ermittelt, dass T4 und TBG (Thyroxin - bindendes Globulin) nicht erhöht waren. Trotz der geringen Probandenzahl repräsentierte diese Studie eine Aufbereitung der bereits bekannten Ergebnisse vorhergehender Studien von Mason et al. mit Veteranen anderer Nationalitäten (9). Sie soll hier nur kurz Erwähnung finden, da sie als einzige Studie aus den - im Methodikteil erwähnten - Kriterien herausfällt, weil sie 1994 angefertigt wurde. In dieser vorangestellten Studie wurde allerdings noch der Parameter T4 als erhöht gefunden, jeweils zu den anderen Veränderungen der vorhergenannten Studie. Die Replizierbarkeit der Ergebnisse in weiteren Studien, mit Probanden anderer Nationalitäten sowie längerem Zeitabstand zwischen Ereignis und Studienbeginn, spricht für die Validität der Ergebnisse. Jedoch weisen die beiden Studien den Makel auf, dass man nicht sicher ausschließen kann, dass eine Erkrankung nicht schon vorher vorgelegen hat, oder erst nach dem Kriegseinsatz unabhängig entstanden ist. Außergewöhnlich war zusätzlich noch, dass es sich bei den PTBS-Symptomen augenscheinlich um eine Chronifizierung handelt, da diese auch bis fünfzig Jahre nach Kriegsende noch persistieren. Interessant zu nennen ist auch, dass

weitere Studien hervorheben sollen, dass Veteranen, die unter PTBS leiden aufgrund von Gefangennahme, nicht dieselben erhöhten T3- und fT3- Werte aufweisen, wie ihre Kameraden, die direkt in das Kriegsgeschehen eingebunden waren. Denn anders als diese haben sie T3- und fT3-Werte unter der Norm.

Das Kindheitstraumata die psychische Gesundheit eines Menschen beeinflussen ist hinreichend bekannt, man fragt sich jedoch ob diese Traumata und ihre psychischen Folgen Einfluss auf die HHS-Achse haben. Dieser Fragestellung soll sich anhand der folgenden Arbeiten angenähert werden: Plaza et al. behaupten in ihrer Studie (10), dass bei Vorliegen einer Kindbettdepression nach kindlichem sexuellem Missbrauch in der Vorgeschichte das Risiko für Schilddrüsenfehlfunktion, HHS-Achsen-Störungen doppelt so hoch und das Risiko für hohe Schilddrüsenautoantikörper sogar vier Mal so hoch ist. Diese Studie konnte keinen Zusammenhang erkennen zwischen aktuellen Lebensumständen und einer HHS-Achsen-Störung nach Geburt. Jedoch zeigt das Studiendesign Schwächen, als das eventuelle vorhergehende Veränderungen der Schilddrüsenparameter nicht erfasst werden konnten und eine Erinnerungs-Bias, durch die lange Zeit zwischen Vorfall und Studie, nicht zuverlässig ausgeschlossen werden kann. Als Ergebnis besagt diese Studie jedoch, dass der sexuelle Missbrauch in der Kindheit als klarer Risikofaktor für HHS-Achsen-Fehlfunktionen zu sehen ist.

Daraufhin fertigten Plaza et al. eine weitere Studie an (11), welche herausstellte, dass durch körperliche Misshandlung im Kindesalter - also nicht nur isoliert sexuelle Misshandlung im Kindesalter - das Risiko für Schilddrüsenfehlfunktion um das Vierfache erhöht wird (Schilddrüsenfehlfunktion wurde hier anhand veränderter TSH- bzw. TSH- und fT4-Werten festgemacht). Hier wurde außerdem noch festgestellt, dass das Risiko für depressive Symptome der Mutter nach Geburt eines Kindes um das Fünffache steigt in den ersten 24-48 Stunden postpartum. Erneut ließ sich kein Zusammenhang zwischen aktuellen Lebensumständen und Schilddrüsenfehlfunktion nachweisen. Als Mechanismus vermuten Plaza et al. jedoch eine Sensibilisierung der HHS-Achse, welche zu einer „Shutting-down“ Antwort der Schilddrüse führen kann, oder einen entsprechenden Einfluss der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse), der dieselbe Konsequenz zur Folge hat. Der Stress der Geburt könnte diesen Mechanismus aktivieren. Auch in der vorliegenden Studie konnte jedoch eine Erinnerungs-Bias nicht ausgeschlossen werden und aufgrund von finanziellen Limitationen sind Schilddrüsenwerte (TSH und fT4) nur zu einem Zeitpunkt bestimmt worden. Aber dennoch ist die Probandenanzahl die größte jemals in Bezug auf diese Fragestellung. Die nachgewiesene Verbindung zwischen körperlichem Missbrauch im Kindesalter und einer möglichen Schilddrüsenfehlfunktion sollte der behandelnde Arzt in seine Kalkulation miteinbeziehen.

Nun kann psychischer Stress auch in die Immunregulation eingreifen und die Frage ist berechtigt, ob hierdurch Autoimmunitäten der Schilddrüsen ausgelöst werden können - zum Beispiel in Form der basedowschen Krankheit oder der Hashimoto Thyreoiditis. Leporati et al. (12) sehen den Auslöser der Basedowschen Krankheit multifaktoriell. Sie behaupten, dass eine gewisse genetische Veranlagung vorhanden sein muss, nachgewiesen in Leporati et al. vorliegenden Zwillingsstudien. Hier sind Gene beteiligt, welche für den TSH-Rezeptor, MHC (major histocompatibility complex), Thyroglobulin, Thymustoleranzgene, sowie die Immunantwort regulierende Gene (IL2-rezeptor alpha, FOXP3, CTLA 4, CD 40 z.B.) und komplexe Inaktivierungsmechanismen am X-Chromosom kodieren. Die genetische Veranlagung wird dann durch äußere Faktoren ergänzt, und das Risiko eine Autoimmunreaktion der Schilddrüse auszulösen steigt. Die hier genannten äußeren Faktoren sind in Gruppen unterteilt. So vermutet man diätetische Ernährungsänderung als einen Risikofaktor. Iodexzesse, Selendefizite und Vitamin D - Mangel sind solche. Auch steht Tabakrauch und radioaktives Iod, welches in der Schilddrüsenthherapie eingesetzt wird, in der Vermutung Autoimmunitäten auszulösen. Als risikoreich werden auch hormonelle Ursachen, wie die Schwangerschaft und die Post-Schwangerschaft genannt. Jedoch stehen die Hormone des weiblichen Geschlechts schlechthin unter Verdacht, da die Erkrankung wesentlich häufiger bei Frauen als bei Männern auftritt. Auch Infektionen mit *Yersinia Enterocolitica* und *Helicobacter pylori* wirken mit der Genetik risikoverstärkend. Jedoch können sich selbst Medikamente negativ auswirken, hier im speziellen Interferon - alpha und beta, Lithium, Amiodaron, Alemtuzumab, sowie die bei AIDS-erkrankten eingesetzte HAART-Therapie (highly active antiretroviral therapy). Selbst die Knochenmarkstransplantation kann eine Autoimmunität begünstigen. Psychischer Stress wird hier ebenfalls als, unter Klinikern bekannter Auslöser, genannt. Eine Epidemie der Basedowschen Krankheit trat zuletzt im serbischen Bürgerkrieg auf, aber wurde vorher schon „Kriegsbasedow“ genannt. Die Studie sieht den Grund für die Basedowsche Erkrankung in einer vermehrten thyroidalen CXCL 10-Bildung, welche über CXCR 3 T-Helferzellen des Types 1 aktiviert wird, welche wiederum den TSH-Rezeptor pathologisch aktivieren. Bei Gabe von Methamizol, welches über Interferon - gamma den CXCL 10 - Spiegel senkt, verbessert sich auch die Symptomatik des Basedow.

Die Arbeit von Tsatsoulis (13) stimmt mit Leporati et al. insofern überein, als dass er ebenfalls das Zusammenwirken von genetischer Prädisposition und äusseren Faktoren als Auslöser für eine mögliche Autoimmunität der Schilddrüse sieht. Aber Tsatsoulis sieht den immunologischen Grund für den Ausbruch der Basedowschen Krankheit in den - über APCs (antigen - presentation - cells) aktivierten T-Helferzellen des Types 2 und somit in der humoralen Antwort des Immunsystemes. Tsatsoulis sieht in den, durch APCs überschüssend, aktivierten T-Helferzellen des Typs 1 eher den pathogenen Mechanismus

für die Autoimmunthyroiditis. Er sieht die APCs als Angriffspunkt des Stresses. Also wird laut Tsatsoulis durch die APCs quasi entschieden welche Art von Immunerkrankung an der Schilddrüse ausgelöst werden kann, bei entsprechender genetischer Prädisposition - je nachdem welche Art von Helferzelle bevorzugt aktiviert wird. Tsatsoulis betont, dass der kausale Zusammenhang von Stress zu Morbus Basedow empirisch eher bewiesen ist, als der zu Autoimmunthyroiditis, aber beides nicht als hundertprozentig erwiesen anzusehen ist. Die Studie von Frick et al. (14) beschäftigt sich ebenfalls mit dem Thema Schilddrüsenhormone und Immunsystem, hier wird zum ersten Male eine nahe Beziehung der beiden im Tumorwachstum, bis hin zur Beeinflussung der T-Zell-vermittelten Immunität nahegelegt. Die Studie behauptet, dass Schilddrüsenhormone wichtige Vermittler des beschleunigten Tumorwachstums sind. Anders als bei Katecholaminen und Glukokortikoiden zeigen sich Auswirkungen auf die HHS-Axe erst nach langer Einwirkdauer von Stress. Parallel zu diesem Phänomen verhielt sich die T-Zell-Reaktivität auf Mitogene. Schilddrüsensystem und Immunsystem arbeiten also vermutlich synchron. Im Umkehrschluss stellte man fest, dass bei Beginn der Thyroxinverabreichung - um eine latente Hypothyreose zu therapieren – die stressbedingten Veränderungen im Immunsystem, sowie die Tumorprogression aufgehalten werden. Eine abnormale Funktion der Schilddrüse ist immer gepaart mit Dysfunktion des Immunsystems laut dieser Studie und sollte deshalb auf jeden Fall in ein neoadjuvantes Therapiekonzept miteinbezogen werden.

Es wurden außerdem diverse Forschungen auf biochemischer Ebene durchgeführt, welche den Einfluss von psychischem Stress auf kleinster Ebene reflektieren. In diesem Sektor war Frau Joseph-Bravo et al. sehr aktiv und fertigte diverse Studien an.

Hierunter auch das Review (15), indem bezeichnend erklärt wird, dass auf Ebene der TRH-Neuronen auf Energieverbrauch schnell zum Beispiel in Form von Thermoregulation oder körperlicher Aktivität reagiert wird. Zum ersten Mal in einer Studie wurde auch die Verarbeitung von verschiedenen Stressarten durch verschiedene Gehirnregionen angesprochen und somit die unterschiedlichen Effekte angedeutet. So werden physiologische Stressreize, wie zum Beispiel Kälte, Schmerz und Krankheit primär auf Ebene des Hirnstammes verarbeitet, während psychologische Stressoren eher in der Amygdala, dem Hippocampus und im frontalen Kortex verarbeitet werden. Jedoch sind beide Ebenen mit dem PVN (Nucleus paraventricularis) über Neuronen verbunden. Akuter Stress (1-2 Stunden Immobilisation) inhibiert die HHT-Axe auf Ebene der TRH-mRNA im PVN der Ratte. Glukokortikoide extern zugeführt, sowie im Körper selber bei Morbus Cushing im Übermaß produziert, können auf lange Sicht die TRH-Expression im PVN reduzieren - festgestellt post mortem im Gehirn bei Morbus Cushing Patienten. Die Reaktionen auf multiple äußere Stressarten sind jedoch keinesfalls zu pauschalisieren, sondern abhängig

von Stressart, Glukokortikoidleveln bzw. der HHN-Achse, Geschlecht, sowie anderen noch nicht identifizierten Faktoren.

Die Forschung von Gutierrez-Mariscal et al. (16) befasste sich nun mit besagten TRH-Neuronen in der Amygdala und ihrer Funktion. Sie fanden im OFT-D-Test (Open field test in Dunkelheit) heraus, dass in der Amygdala zur Anxiolyse ein Zusammenspiel von CRH- und TRH-Neuronen stattfindet. Genauer gesagt sind CRH- und TRH-Neuronen negativ korreliert miteinander, was heißen mag, dass TRH-Neuronen inhibiert werden, sobald CRH-Neuronen in der Amygdala aktiviert werden. Im OFT-D wurde eine Aktivierung von TRH-ergen Neuronen in Zusammenhang mit weniger Angst und mehr Lokomotion gebracht. In einer anderen Studie – ebenfalls von Gutierrez-Mariscal et al. (17) kam man zu identischen Ergebnissen, eine Reproduzierbarkeit ist also gegeben. Ergänzend zeigte sich, dass TRH-Neuronen im PVN des Hypothalamus aktiviert werden können durch physische Aktivität und durch jegliche Art von Stress gehemmt werden können. Dies legt eine Beziehung zu Angsterkrankungen nahe. Stress erzeugt hohe Cortisollevels, welche durch erhöhte CRH-Neuronstimulation bedingt sind. Dies wiederum führt zu einer Hemmung der HHS-Achse im PVN des Hypothalamus, da - wie bereits erläutert - CRH- und TRH-Neuronen sich gegenseitig hemmen. In dieser zweiten Studie wird außerdem ein „Konzept des Stresses“ genannt, was bedeuten soll, dass für eine Stressantwort ein Zusammenspiel vieler Regelmechanismen, wie zum Beispiel der HHS-Achse, der HHN-Achse und des sympathoadrenergen Systems auf neuronaler Ebene von Nöten ist.

Nun stellt sich die berechnigte Frage nach konkreten Beispielen der Auswirkungen von psychischem Stress auf die Schilddrüse, welche in diesem Absatz geliefert werden sollen. Zunächst möchte ich die Auswirkung von neonataler Trennung von der Mutter auf die Schilddrüse darstellen, hierzu betrachten wir eine Studie von Jaimes-Hoy et al. (18), die sich mit den Auswirkungen auf die Expression von TRH und dem TRH-abbauenden Ektoenzym im Rattenhypothalamus beschäftigt. Daneben beschäftigt sich diese Studie ebenfalls mit der Antwort der HHS-Achse auf Hungern, worauf später in dieser Arbeit eingegangen wird.

Die Studie fand heraus, dass die Trennung von der Mutter - langfristig gesehen - die basale Aktivität der HHS-Achse, in Abhängigkeit zum Geschlecht des Versuchstieres, beeinflusst. Dies verändert die Energie-Homöostase und beeinflusst die neuroendokrine Antwort des Versuchstieres auf einen metabolischen Stressor. In weiblichen Ratten verursacht die maternale Trennung die erhöhte Expression von TRH im Nucleus Paraventricularis. Die weiblichen Tiere nahmen schneller zu und generierten mehr weisse Fettmasse, als regulär aufgezogene Tiere. Man zog deshalb in dieser Studie auch in Betracht, dass die weisse Fettmasse endokrinologisch die TRH-mRNA (messenger ribonuclein-acid) im PVN hochreguliert. Dies erwies sich jedoch als verwerflich, da die Leptinlevel nicht signifikant

anstiegen (Leptinlevel korrelieren mit der Masse an weißem Fettgewebe und sind damit ein Indikator für die Menge).

In männlichen Tieren zeigte sich eine Erhöhung des TRH-abbauenden Ektoenzym in Tanyzyten nach Trennung von der Mutter. Dies vermindert wiederum die Menge des TRHs, welches in die Hypophyse gelangt. Hinzu kommt bei den männlichen Ratten noch eine leichte sekundäre Hypothyreose im Erwachsenenalter, welche sich durch vermindertes TSH und T3 auszeichnet. Das erhöhte TRH-abbauende Ektoenzym gepaart mit einer Essensrestriktion verhindert im Männchen ein „Zurückfahren“ der HHS-Achse in Hungerperioden, welches wiederum zu lebensbedrohlichen Situationen führen könnte. Im Weibchen erkennt man in gleicher Situation nur eine Verstärkung des „Zurückfahrens“ der HHS-Achse.

Die nächste Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss der Variable „Beziehungszufriedenheit“ auf die Schilddrüse, unter dem Aspekt der genetischen Anfälligkeit. Das im Fokus stehende Allel bei Lei et al. (19) ist die s-Form (short-form) des Genes 5-HTTLPR. Die Forscher untersuchten die Auswirkungen von Stress und Genetik kombiniert in einem Vulnerabilitäts-Stress-Modell - auf die Schilddrüse. Die Erwartungen der Forscher bestanden darin, dass Beziehungsstress gepaart mit der entsprechenden Genetik die Schilddrüse in ihrer Funktion negativ beeinflusst. Die Schilddrüsenfunktion wurde hier anhand der Relation der Parameter TSH zu fT4 gemessen, im sogenannten „thyroidal function index“ (TFI). (Der TFI wird nach einer Gleichung von Jostel, Ryder und Shalet (2009) ermittelt: $TFI = \log TSH + 0,1345 \times fT4$). Die Studie fand heraus, dass die Testpersonen (ausschließlich Frauen) mit der Genvariante 5-HTTLPR in der s-Form anfälliger für äußere Stressoren sind. Dies kann unter anderem auch Beziehungsstress sein. Sie reagieren mit diesem Gen auf negative Stressoren mit einer Anfälligkeit, die eine Verschlechterung ihrer psychologischen Verfassung bedingt und auf positive Stressoren mit derselben Anfälligkeit, die eine Verbesserung ihrer psychologischen Verfassung bedingt. Sie reagieren also im Grossen und Ganzen betroffener auf Stressoren, ihre psychische Reaktion wird extrem verstärkt. Da sich ihre psychische Reaktion verstärkt, verändert sich auch ihr TFI. Der TFI erhöht sich signifikant, sobald ein negativer Stressor auftaucht.

Interessant wäre nun auch zu erfahren, wie sich mentaler Stress bei einer ohnehin vorbelasteten Schilddrüse auswirkt. Hierzu wenden wir uns einer brasilianischen Studie von Ghetti Fde et al. zu (20). Diese Studie beschäftigt sich mit der Auswirkung von mentalem Stress auf Patientinnen mit subklinischer Hypothyreose. Die Auswirkungen sollen hierbei mit Hilfe von Unterarmgefäßleitfähigkeit und Muskelblutfluss objektivierbar werden, die Messungen hierfür fanden im Pletysmographen statt, während zusätzlich regelmäßig der Blutdruck gemessen wurde. Ein Vorteil dieser Studie ist die Messung am vitalen Patienten in

Echtzeit, also während der Stressoreinwirkung. Als Nachteil wäre zu nennen, dass sich Stress je nach Persönlichkeitsmerkmalen und Genetik unterschiedlich und in unvorhersehbarer Stärke auf die jeweiligen Probanden auswirken kann. Objektivierbarer und übertragbarer wäre dies zum Beispiel mithilfe von mehrmals - ermittelten Kortisonleveln gewesen, diese wurden jedoch nicht abgenommen. Die Studie fand dennoch heraus, dass die Frauen mit einer subklinischen Hypothyreose in der ersten und zweiten Minute nach Einwirkung des mentalen Stressses unter signifikant erniedrigte Unterarmgefäßleitfähigkeit, sowie ebenfalls signifikant erniedrigten Muskelblutfluss litten, während die Werte für beide Messgrößen zum Zeitpunkt 0 noch mit den Werten der Kontrollgruppe übereinstimmten. Zusätzlich fanden die Forscher noch einen signifikant erhöhten TSH-Spiegel, welches durchaus zum Bild der subklinischen Hypothyreose passt. Diese Studie schlussfolgert aus ihren Ergebnissen, dass eine erhöhte kardiale Mortalität für ihr Patientenkollektiv besteht, da die gesamte vasale Reagibilität eingeschränkt sein könnte und im Allgemeinen, dass Frauen mit subklinischer Hypothyreose eine reduzierte vasodilatatorische Antwort haben, wenn sie mentalem Stress ausgeliefert sind.

Als letztes Review muss hier zur Thematik noch solches von Klingenberg et al. benannt werden, welches sich mit verschiedenen Studien zum Thema Einfluss der Schlafdauer auf den Energiestoffwechsel beschäftigt (21). In Bezug auf die Schilddrüsenhormone fanden sie heraus, dass wohl verschiedene Studien eine Hochregulation bei verkürzter Schlafdauer bemerkten, diese aber nicht spezifisch der Schlafdauer zuzuschreiben sei, sondern auch durch hormonelle Interaktion bedingt sein kann, da andere Hormonsysteme (z.B. HHN-Achse) ebenfalls variieren in diesem Zustand. Einig war sich die Studienlage in Bezug darauf, dass eine kurze Schlafdauer einen Zustand von Stress erschaffen hat. Jedoch sehen Klingenberg et al die Weiträumigkeit und teilweise Widersprüchlichkeit der Studienlage in den extrem variierenden Studiendesigns. So unterschieden sich die Abläufe der Studien wesentlich zum Beispiel in den Punkten Schlafstörungs- oder Schlafentzugsdauer, sowie in puncto Probenentnahmezeitpunkt im Bezug zur Schlafphase. Sie verweisen außerdem auf die unzureichende Qualität der modernen Messmethoden, welche zu unsensibel für kleinste Schwankungen der Messergebnisse seien.

Im Folgenden eine Aufstellung der für dieses Kapitel analysierten Studien in tabellarischer Form:

Tabelle 1: verwendete Studien zu psychologischem Stress:

Nummer	Titel	Stressart	Experimentart	Anzahl Probanden	Kurzzusammenfassung	Retro-/Prospektiv	Stressdauer	gemessene Schilddrüsenparameter	Autoren
1	Untersuchung der SD-Funktion in psychiatrisch-erkrankten	psychischer Stress (Erkrankung)	Menschenexperimente	/	Erhöhung von FT3-Index (vorübergehend) und rT3 strenge Untersuchung nach Algorithmus bei Symptomen -> Bonus fraglich, da HPT-Werte variabel	Retro	verschiedene Erkrankungs-dauer	FT3-Index erhöht (vorübergehend), rT3 erhöht	R. Arem, K. Cusi
5	Fragestellung: Ist Schilddrüsenendysfunktion häufiger bei Patienten mit psychologischen Erkrankungen	psychischer Stress (Erkrankung)	Menschenexperiment	455 Männer und Frauen	Es besteht kein Zusammenhang zwischen psychischem Distress und SD-Dysfunktion	Retro	Je nach Erstdiagnose-zeitraum (nicht einheitlich)	TSH-Spiegel hängt mit Schilddrüsen-symptomen bei psychisch erkrankten zusammen	H. Bould, V. Panicker, D. Kessler, C. Durant, G. Lewis, C. Dayan, J. Evans
6	Beweis des WOMED-Modells der benignen Schilddrüsenkrankheiten: Wiederherstellung der Schilddrüsenmorphologie nach Behandlung von psychischen und psychischen Stressoren sowie Mgt-Gabe	psychischer UND physischer Stress	Menschenexperiment	8 Patienten	Nach Behandlung der Stressoren kann die Morphologie wiederhergestellt werden	Pro	2-4 Jahre Behandlung	Schilddrüsen-morphologie normalisiert Perfusion verringert Schilddrüsen-antikörper verringert	R. Moncayo, H. Moncayo
7	Vergleich von SDH in Haaren zwischen erkrankten und wiederholt-erkrankten weiblichen Chinesen mit Depression	psychischer Stress (Erkrankung/Depression)	Menschenexperiment	30 Patientinnen	Schwere korreliert mit verringertem T3-Level bei Ersterkrankten T3-Level erhöht vor Ersterkrankung T4 verringert in Wiederholungsperiode T3 verringert während Erkrankung	Retro	Zeit seit 2 depressiven Episoden/unterschiedlich	T3 verringert, bei chronischen Episoden: T4 verringert	X. Yang, G. Sun, J. Wei, B. Huang, L. Zhao, Y. Wang, B. Zhou, L. Tao, X. Ma
8	Erhöhung von Serum-T3 und der Zusammenhang zu Symptomen bei WW2-Veteranen mit kriegsbedingtem PTBS: Replikation von Funden in Vietnamveteranen	psychischer Stress (Kriegsfolgen)	Menschenexperiment	30 Veteranen	T3, FT3, T3/FT4-Quotient erhöht bei PTBS -> mehr periphere Umwandlung zu T3 länger andauernde Sympathikusaktivierung bedingt Erhöhung in T3/FT3-Quotient	Retro	Erkrankungs-dauer seit Vietnamkrieg	T3, FT3, T3/FT4-Quotient, T3/FT3-Quotient erhöht	S. Wang, J. Mason

Nummer	Titel	Stressart	Experimentart	Anzahl Probanden	Kurzzusammenfassung	Retro-/Prospektiv	Stressdauer	gemessene Schilddrüsenparameter	Autoren
9	Erhöhung von T3, fT3, T4 und TBG in Kriegsbedingter PTBS	psychischer Stress (Kriegsfolgen)	Menschenexperiment	120 Personen, (24 davon in Kontrollgruppe)	T3, fT3, T4, T3/fT4-Quotient erhöht bei PTBS -> mehr periphere Umwandlung zu T3	Retro	Erkrankungsdauer seit Vietnamkrieg	T3, fT3, T4, T3/fT4-Quotient	J. Mason, S. Southwick, R. Yehuda, S. Wang, S. Riney, D. Bremner, D. Johnson, H. Lubin, D. Blake, G. Zhou, F. Gusman, D. Charney
10	Kindesmisshandlung und HPT-Axe in nachgeburtlicher Depression (Wochenbettdepression)	psychischer Stress (Kindheits-trauma)	Menschenexperiment	103 Frauen	2x so hohes Risiko für SD-Dysfunktion nach Vergewaltigung 4x so hohes Risiko für Schilddrüsenantikörpererhöhung (TPOAb) oder Axendysfunktion (TPOAb oder TGAb erhöht mit jeweils FT3	Retro	max. 6 Monate nach Entbindung	TSH verringert, FT4 erhöht bei Dysfunktion TPOAb bzw TGAb erhöht bei Autoimmun-krankheiten	A. Plaza, L. Garcia-Esteve, C. Ascaso, E. Gelabert, P. Navarro, M. Valdes, R. Martin-Santos, I. Halperin
11	körperliche Gewalt in der Kindheit als Risikofaktor für Depression und SD-Dysfunktion direkt nach der Geburt	psychischer Stress (Gewalt in der Kindheit)	Menschenexperiment	236 Frauen	Körperliche Gewalt im Kindesalter erhöht 4x das Risiko für Schilddrüsenfunktionsstörungen	Retro	24-48 h nach Geburt	FT4 erhöht, TSH erhöht (kombiniert oder allein stehend)	A. Plaza, L. Garcia-Esteve, A. Torres, C. Ascaso, E. Gelabert, M. L. Inaz, P. Navarro, M. Valdes, R. Martin-Santos
12	Ätiopathogenese der basedowischen Krankheit	verschiedene Stressarten (Strahlung, Bakterien, etc.)	verschiedene /		Schwangerschaft, Östrogen, überstimuliertes Immunsystem, Iodüberfluss, Vitamin-D-Mangel, Selenmangel, oxidativer Stress, Rauchen, Infektionen und psychischer Stress begünstigen TSH-Rezeptor-Antikörperproduktion bei M. Basedow	Retro	verschieden	Schwangerschaft, Östrogen, überstimuliertes Immunsystem, Iodüberfluss, Vitamin-D-Mangel, Selenmangel, oxidativer Stress, Rauchen, Infektionen und psychischer Stress begünstigen TSH-Rezeptor-Antikörperproduktion bei M. Basedow	P. Loporati, G. Gropelli, F. Zerbini, M. Rotondi, L. Chiovato

Nummer	Titel	Stressart	Experimentart	Anzahl Probanden	Kurzzusammenfassung	Retro-/Prospektiv	Stressdauer	gemessene Schilddrüsenparameter	Autoren
13	Die Rolle von Stress in der Klinik der autoimmunen Schilddrüsen-erkrankungen	Stress jeder Kategorie	verschiedene /	/	Stress sowie Stresshormone verursachen TH-1-vermittelt Hashimoto und TH-2-vermittelt M. Basedow bei entsprechender genetischer Verwundbarkeit	Retro	verschieden	Stress verändert TH1-TH2-Balance zu TH2 (-> Begünstigung von M. Basedow) oder TH1 (-> Begünstigung von Hashimoto)	A. Tsatsoulis
14	Die Beteiligung von Schilddrüsenhormonen an der Veränderung der T-Zellimmunität und Tumorprogression - induziert durch chronischen Stress	Psychisch (Aufenthalt in Plastikröhre)	Tier-experiment (Maus)	60 Tiere (4 Gruppen)	Langzeitstress beeinflusst SDH negativ; SDH sind in T-Zell vermittelte Immunität verwickelt und sollten bei adjuvanten Therapien bedacht werden	Pro	a) 2h einmalig b) 6h für 3 Wochen	T3 und T4 verringert (chronischer Stress)	L. Frick, M. Rapanelli, U. Bussmann, A. Klecha, M. Arcos, A. Genaro, G. Cremaschi
15	Regulation von TRH-Neuronen und energiehomöostase-abhängigen Signalen unter Stress	verschiedene	verschiedene /	/	Stress beeinflusst TRH-Neuronen	Retro	verschiedene	T3 hemmt TRH-Transkription, pCREB, SP1/KPL, GR-cJun, STAT3 begünstigen TRH-Transkription	P. Joseph-Bravo, L. Jaimes-Hoy, J.-L. Charli
16	Die Akutantwort des Amygdala-TRH-systems auf psychische Stressoren variiert in Abhängigkeit zum Paradigma und zur zirkadianen Rhythmik	psychischer Stress (Wasser/Licht/Immobilisierung)	Tier-experiment (männliche Ratten)	15-18 Ratten	TRH-Neuronen in der Amygdala wirken nach Stresserfluss anxiolytisch TRH-Neuronen spielen zusammen mit CRH-Neuronen in der Amygdala	Pro	3 h	wenig pro-TRH und TRH bei viel Angst	M. Gutierrez-Mariscal, E. Sanchez, A. Garcia-Vazquez, D. Rebolledo-Solleiro, A. Cote-Velez, C. Acasuso-Rivero, J.-L. Charli, P. Joseph-Bravo
17	Akute Antwort von hypophysiotropischen TRH-Neuronen und TSH-Abgabe auf Verhaltensparadigmen, welche verschiedene Intensitäten von Stress und körperlicher Aktivität produzieren	psychischer Stress (Angst) UND physischer Stress (Training)	Tier-experiment (Ratten)	keine Angabe	psychische Stressoren inhibieren HPT-Axe, physische Stressoren aktivieren HPT-Axe, System des Stressorenzusammenspiels von beiden	Pro	5 min EPM oder OFT 30 min nichts (Kontrollgruppe)	Pro-TRH verringert, TRH-Abgabe und TSH erhöht bei psychischem Stress Erregung von TRH-Neuronen bei physischem Stress	M. Gutierrez-Mariscal, E. Sanchez, A. Garcia-Vazquez, D. Rebolledo-Solleiro, J.-L. Charli, P. Joseph-Bravo

Nummer	Titel	Stressart	Experimentart	Anzahl Probanden	Kurzzusammenfassung	Retro-/Prospektiv	Stressdauer	gemessene Schilddrüsenparameter	Autoren
18	Trennung Neugeborener von der Mutter (nach Geschlecht), die Expression von TRH und TRH-Ektoenzym im Rattenhypothalamus und die Antwort der SD-Axe auf Hungern	psychischer Stress (Trennung von Mutter) UND physischer Stress (Hungern)	Tierexperiment (Ratten)	ca. 40 Ratten (in 2 Experimenten)	Trennung von Mutter verändert HPT-Axe Hunger verändert die Veränderungen ausgelöst durch Trennung von Mutter	Pro	3 h täglich für 19 Tage (Lebensstag 2 bis 21) Trennung von Mutter 48 h Hungern am 75. Lebensstag	Trennung: male: TSH, T3, T4 verringert female: TRH erhöht, TSH verringert, T3 erhöht Hungern: male: TRH, TRHde, TSH, T4 verringert female: TRH, TSH, T3, T4 verringert	L. Jaimes-Hoy, M. Gutierrez-Mariscal, Y. Vargas, A. Perez-Maisonado, F. Romero, E. Sanchez-Jaramillo, J.-L. Charli, P. Joseph-Bravo
19	Stress, Beziehungszufriedenheit und Gesundheit bei afrikanischen-amerikanischen Frauen: Beeinflussung der Effekte	Beziehungsstress (psychisch)	Menschenexperiment	889 Frauen	Beziehungsstress und 5-HTTLPR-s-Gen sorgen für Schilddrüsendysfunktion	Retro	im Beziehungszeitraum (unterschiedlich)	TSH erhöht, FT4 verringert	M.-K. Lei, S. R. H. Beach, R. L. Simons, A. B. Barr, C. E. Cutrona, R. A. Philibert
20	Beeinträchtigung der Muskelgefäßweite während mentalem Stress bei Frauen mit subklinischer Hypothyreose	psychischer Stress	Menschenexperiment	41 Frauen (2 Gruppen)	Bei mentalen Stress haben Frauen mit subklinischer Hypothyreose ein reduziertes vasodilatatorisches Potenzial	Pro	3 min	TSH erhöht	F. de Faria Ghetti, R. Pinheiro Lacerda, F. Zaccaron Wernek, E. Filipino Coelho, M. Vaisman, J. R. P. de Lima, D. G. Martinez, M. C.
21	Kurzschlaf und die Assoziation zur Energieverarbeitung	physischer UND psychischer Stress (Schlafentzug)	verschiedene	/	Schilddrüsenhormone erhöht nach Schlafentzug	Retro	verschiedene	T3, T4 erhöht	L. Klingenberg, A. Sjödin, U. Holmbäck, A. Astrup, J.-P. Chaput

2.1.2 physischer Stress

Unter dem Oberbegriff „physischer Stress“ sind viele Stressarten zusammengefasst, die durch Einfluss auf den Körper die Schilddrüse, sowie ihre Tätigkeit und Regelkreise beeinflussen. Wobei der Begriff „Stress“ hierbei nicht rein negativ behaftet sein muss. So reden wir mit dem Begriff „Trainingsstress“ von einer durchaus positiven Stressart zum Beispiel. In diesem Kapitel soll es nun vorrangig um physischen Stress in Form von Training, Krankheit, Schlafentzug sowie Hungern und die hierzu durchgeführten Studien gehen.

Zum Thema „körperliches Training“ wurden drei hier angeführte Studien durchgeführt, die ich nun näher betrachten möchte.

Zunächst wäre hier die Studie von Gonzalez et al. (22) zu nennen, welche sich mit der Veränderung der Schilddrüsenparametern 5 Minuten nach einem Rennen mit maximaler Schnelligkeit befasst. Diese Studie wurde anhand von englischen Vollblutpferden durchgeführt. Es sollte anhand dieser Studie der Einfluss von Trainingsstress auf die Parameter T3, T4 sowie auf die β -adrenergen Rezeptoren untersucht werden. Man fand heraus, dass sich 5 Minuten nach der Übung T3-Level signifikant erhöhten, wobei T4-Level unberührt blieben. Diese Veränderung fand man sowohl bei eher langsamen Pferden, als auch in schnelleren Pferden – gemessen an ihren vorherigen Rennleistungen. Die Erhöhung der T3-Level kann nun durch eine tatsächliche Erhöhung der Ausschüttung erreicht worden sein, oder durch eine Erhöhung der peripheren 5'-Deiodinaseaktivität. Die 5'-Deiodinase wandelt peripher T4 in aktiveres T3 um.

Schilddrüsenhormone beeinflussen jedoch zusätzlich, genauso wie Katecholamine, die β -adrenergen Rezeptoren auf Erythrozyten. Hierdurch haben wir eine zweite Wirkebene der thyroidalen Hormone, wobei erneut eine Zusammenarbeit mit einem anderen Hormonregelkreis nachgewiesen wurde: Wenn sich die Konzentration von Katecholaminen und Schilddrüsenhormonen nach dem Training erhöht, muss sich der Körper an die veränderte katabole Stoffwechsellage anpassen, um nicht zu viele Ressourcen zu verschwenden. Dies tut er durch das Runterregulieren von β -adrenergen Rezeptoren auf dem Erythrozyten zum Beispiel.

Die Studie von R.M.Uribe et al. (23) verdeutlicht, dass verschiedene Reize die HHT-Achse auf unterschiedliche biochemische Wege beeinflussen. So wirkt sich freiwilliges Rennen - über einen längeren Zeitraum - im Rad bei Ratten über andere Wege aus, als etwa einfache Nahrungsbeschränkung oder wiederholter Stress. Auf Ebene der Hypophyse agieren TRH-Neuronen als Integratoren des Stoffwechsels. Sie reagieren auf den Leptinspiegel und neuronale Afferenzen des Nucleus Arcuatus, welcher ein Sensor des Energiespiegels ist.

Auf diesem Wege erhöhen Kältesituationen oder kurzfristige körperliche Betätigung über Zwischenstufen die TRH-, TSH- und Schilddrüsenhormonausschüttung, während die Ausschüttung durch akuten psychischen Stress gebremst wird. So kann man also andersherum formulieren, dass der Körper nur mit körperlicher Ertüchtigung umgehen kann, weil er sich durch Hypothyreodismus oder Hyperthyreodismus auf die veränderte Situation einstellen kann, und Durchhaltevermögen sowie die Erholungsfähigkeit erhöht. In Abhängigkeit von der Intensität der chronischen Übungen vermindern sich die TSH und Schilddrüsenwerte.

Ein Energiedefizit, welches durch Fasten entsteht erzeugt dagegen einen tertiären Hypothyreodismus mit reduzierter pro-TRH Expression, TRH-Ausschüttung, Serum TSH und T3-Level. T3-Level waren in der Fasten-Gruppe sogar ein Jahr nach Versuchsende noch erniedrigt, während T4-Level unberührt bleiben. T3-Level werden hier über die verringerte Aktivität der hepatischen Deiodinase 1 und der Deiodinase 2 des braunen Fettgewebes beeinflusst. Nach zwei Wochen hypokalorischer Ernährung wird die pro-TRH Expression, TRH- und TSH-Ausschüttung vornehmlich durch erhöhte Serum-Cortisolspiegel gehemmt. Dies ist ein erneutes Beispiel für interhormonelle Zusammenarbeit.

Diese zwei grundlegend-anderen Funktionszustände der Schilddrüsen-Axe (bei Training vs. Fasten) legen eine Adaptation an äußere Umstände nahe. Man nimmt an, dass Moleküle und Enzyme, die an der Produktion der Hormone der Schilddrüsen-Axe beteiligt sind, für dieses unterschiedliche Ergebnis verantwortlich sind. Einer dieser Stoffe ist vermutlich CRH (Corticotrophin Releasing Hormon). Die Ergebnisse könnten mit Menschen mit einem aktiven Lebensstil vereinbar sein. Bei diesen Individuen könnte eine intermittierende Aktivierung des sympatho-adrenerge Systems - damit auch der HHN-Axe – zu einer Anpassung der Schilddrüsenhormonlevel führen und hierüber zu einer adäquaten Energieverteilung, sowie einer verringerten Fett-Akkumulation.

Als nächstes betrachten wir die Arbeit von Gutierrez-Mariscal et al. (17). Diese beschäftigt sich unter anderem mit der Antwort von hypophysären TRH-Neuronen und der TSH-Ausschüttung auf akute körperliche Aktivität. So erhöhen sich zum Beispiel die Level von proTRH mRNA im Nucleus paraventricularis (Ncl. PV) des Hypothalamus nachdem die Ratten das Labyrinth durchquerten oder den Open-Field-Test (OFT) in Dunkelheit absolvierten. TSH und T4 erhöhten sich jedoch nur nach dem OFT in Dunkelheit, nicht bei Helligkeit. Der Open-Field-Test ist ein Viereck von 1 Meter im Quadrat, in dem Klotzhindernisse eingelassen sind. Die Ratte erhält 5 Minuten zur Gewöhnung, damit im Anschluss die Laufweite anhand einer definierten Zeit bestimmt werden kann und Rückschlüsse auf den Antrieb des Tieres gezogen werden können.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen den Rückschluss zu, dass die hypophysiotropischen TRH-Neuronen im Ncl. PV aktiviert werden durch kurze physische Aktivität, aber, dass diese Antwort durch Stress verhindert werden kann. Hier lässt sich erneut ein „Konzept des Stresses erkennen“, in das auch andere Systeme, wie zum Beispiel die HHN-Axe und Cortison mit reinspielen.

Auch erkannte man, dass kurze körperliche Übungen TSH und die Level der Schilddrüsenhormone im Blut steigert, wobei sie sich bei dauerhaften Übungen eher verringern. Diese Abnahme nach langer Belastung schreibt man der Energie-Homöostase zu. Aufgefallen ist außerdem, dass die TSH- und T4-Werte im Open-Field-Test variierten, je nachdem, ob er im Dunklen oder im Hellen durchgeführt wurde. Beide Werte waren höher, als der Test im Hellen durchgeführt wurde. Als der Test im Dunklen durchgeführt wurde, erkannte man einen signifikanten proTRH mRNA-peak nach 15 Minuten Testdauer.

Beim Open-Field-Test in Dunkelheit ergab sich eine positive Korrelation von proTRH-Expression, TRH-Ausschüttung und TSH-Serumleveln mit der Geschwindigkeit in der Peripherie des OFT. Betrachtet man nun die Dauer der Aktivierung der TRH-Neurone im Ncl. PV, legt dies die Vermutung nahe, dass selbige aktiviert werden zu Beginn körperlicher Aktivität oder Bewegung.

„Training“ ist eine Form von physischem Stress, jedoch kann man sich auch den „Schlafentzug“ als physische Stressart in einigen Studien betrachten.

So fertigten Harbeck et al. (24) eine Studie an, welche sich mit der Wirkung von Schlafmangel auf die Arbeitsqualität beschäftigt. Das Team fand heraus, dass erstaunlicherweise nach 24h Rufbereitschaftsschichten, TSH ein früher und sensitiver biochemischer Marker von Stress sein kann, im Gegensatz zu klassischen Markern, wie Epinephrin oder Kortisol. TSH war signifikant höher ($p=0,049$) nach 24h Rufbereitschaftsschichten, wobei sich die anderen endokrinologischen Parameter nicht änderten. Jedoch - bedenke man die interhormonelle Zusammenarbeit - haben die anderen Hormone Einfluss auf das TSH und somit ist auch auf dieser Ebene Stress durch andere Systeme integriert. Es handelt sich also nicht ausschließlich um eine Reaktion der HHT-Axe. Bei dieser Studie gilt es anzumerken, dass es sich um eine kleine Personentestgruppe handelt und, dass die Hauptanzahl an Probanden über mehr als 4 Jahre Berufserfahrung verfügen, also die Arbeitssituation gewohnt sind. Man fand jedoch später auch heraus, dass das angegebene Stresslevel nicht mit Alter oder Arbeitserfahrung korrelierte. Männer erfuhren jedoch eher höhere Stresslevel, als ihre weiblichen Kollegen. Es gilt aber selbst zu bewerten, ob diese Ergebnisse die natürliche Masse abbilden.

Im Großen und Ganzen ist die endokrine und metabolische Antwort aber abhängig von der Intensität des Stimulus und hängt hauptsächlich von den individuellen Empfindungen potentiell stressiger Situationen ab.

Erhöhtes TSH zeigt eine Stressreaktion des Sympathikus nach dem „Fight-and-Flight-Typ“ an, bei der eine Kombination an Reaktionen stattfindet. Es ist hinreichend bekannt, dass wiederholter Stress – also auch durch 24h Rufbereitschaften - einen negativen Einfluss auf mentale und körperliche Gesundheit hat und sich leichter metabolische Erkrankungen entwickeln. Hormonelle Rhythmen, wie z.B. der Tag-und-Nacht-Rhythmus beeinflussen ebenfalls die TSH-Ausschüttung. Schlaf hat einen Inhibitorischen Effekt auf die TSH-Ausschüttung, was die erhöhten Messwerte nach 24h-Schichten erklären könnte. Hinzu kommt, dass TSH-Werte sich nach stressvollen Events steigern. Auf die Werte haben durch den Sympathikus und den Parasympathikus aber dazu noch andere Regelkreise Einfluss. Einige Langzeitstudien legen ein erhöhtes Risiko für das „Burn-out-Syndrom“ nahe, welches durch chronischen Stress verursacht wird.

Die Resultate zeigen einen Unterschied zwischen subjektiv-empfundene Stress und objektiv-gemessenem, im Vergleich zu vor Anbeginn der Schicht. TSH ist der früheste Marker für Stress, alle anderen Marker sind noch nicht reagibel. Neurokognitive Funktionen werden durch Schlafentzug nicht eingeschränkt, bei einigen sogar verbessert. Es ist offensichtlich, dass der Körper der Ärzte sich an die besonderen Anforderungen einer 24h Rufbereitschaft anpasst.

Mit der verkürzten Schlafdauer und ihrem Einfluss auf die Schilddrüse beschäftigt sich wiederum auch die Arbeit von Klingenberg et al. (21). Hierbei betrachtet man jedoch eher die Seite des Energieverbrauchs. Klingenberg et al sahen, bei jedoch limitierter Studienlage, Indikationen für die Unterstützung der Theorie der Hochregulierung der Schilddrüsenhormone bei totalem oder zeitweiligem Schlafdefizit. Sie sehen hier den Schlafentzug als einen Faktor, an dem zwar nicht an sich ein kalorischer Wert festzumachen ist, der jedoch das Essverhalten und die Mechanismen zur Energieverarbeitung maßgeblich beeinflusst. Kurzer Schlaf beeinflusst die hormonelle Regulation des Stoffwechsels – also des Energieverbrauches - bei Schlaf oder bei Entspannung, jeweils entweder zu erhöhtem oder verringertem Energieaufwand durch Anpassung an die Bedürfnisse des Körpers. Klingenberg et al. trafen die Aussage, dass die erhöhte Wärmeableitung im Schlafentzugsstadium von Tieren eine hormonelle Antwort des Hypothalamus triggerte, welche zu einem erhöhten Energieaufwand führte, der wiederum das braune Fettgewebe involvierte um einen Temperaturabfall auszugleichen. Sie fanden außerdem eine Studie, die eine Hochregulierung der Schilddrüsenhormone T3 und T4 bei Schlafentzug erkannte und

damit deutlich zeigte, dass ein Effekt auf den Stoffwechsel, durch Veränderungen in den Schilddrüsenhormonkonzentrationen nicht von der Hand zu weisen ist.

Jedoch wurde hier darauf verwiesen, dass es sich jeweils um kleine Probandengruppen handelte und teils widersprüchliche Ergebnisse erschienen. Es werden weitere Studien mit höheren Probandenzahlen benötigt. Auch sind diese Studien sehr störanfällig, zum Beispiel durch Störungen in den Hormonsystemen, die ja untereinander vernetzt sind. Der Schlafentzug an sich erzeugt eben solche hormonellen Störungen, zum Beispiel durch die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol. Da verschiedene Individuen auch unterschiedlich auf Schlafentzug reagieren (entweder durch Rückzug oder durch aufputschende Mittel z.B.), muss man die persönliche Komponente hier auch berücksichtigen. Hierzu gibt es auch für den Körper verschiedenen Methoden Energie und damit Temperatur zu gewinnen; zum einen durch Aktivierung des muskulo-skelettalen Systems, durch Stimulation der Thyroxinausschüttung der Schilddrüse, oder durch Hochregulierung von Energieverbrauchenden Hormonen wie TSH.

Während zu Thema „Schlafentzug“ noch dringend weiterführende Studien benötigt werden, konnte man zum Thema physischer Stress durch Krankheiten schon einiges herausfinden, obwohl dieses Gebiet sehr heterogen aufgestellt ist.

Zunächst geht es um die diesbezüglich angefertigte Arbeit von Dousdampanis et al. (3). Der Autor postuliert hier, dass ein primärer sowie subklinischer Hypothyreoidismus, sowie ein Low-T3-Syndrom gängige Begleiterscheinungen bei Patienten mit chronischem Nierenleiden seien. Er schreibt, dass die Niere an der Umwandlung von T4 in T3 durch das Enzym T4-5-Deiodinase beteiligt ist und sich die Prävalenz von klinischem und subklinischem Hypothyreoidismus, sowie Low-T3-Syndrom bei fortgeschrittenem, chronischem Nierenleiden erhöht. Eine gestörte Deiodierung ist außerdem das Resultat einer begleitenden Mangelernährung und sich-entwickelnden metabolischen Azidose. Dazu vermittelt das Renin-Angiotensin-System der Niere viele hämodynamische, strukturelle und funktionale Veränderungen, die in Schilddrüsenfunktionsstörungen beobachtet werden können. Die Plasmalevel von Angiotensin I und II, sowie Aldosteron sind eng mit den Plasmaspiegeln der Schilddrüsenhormone verknüpft.

Die Kausalität der ganzen Vorgänge konnte noch nicht gänzlich herausgearbeitet werden, jedoch scheinen die geringen Schilddrüsenhormonspiegel einen adaptiven, oder maladaptiven Prozess einer chronischen Krankheit widerzuspiegeln, der charakteristisch ist für Patienten mit chronischem Nierenleiden. Dousdampanis et al. postulierten, dass eine Schilddrüsenunterfunktion mit verringerter Transportfunktion der tubulären Ionentransporter assoziiert ist und – andersherum, eine Schilddrüsenüberfunktion mit einer erhöhten tubulären Transportfunktion.

Durch ein nephrotisches Syndrom verringern sich die Plasmakonzentrationen der Schilddrüsenhormone T3 und T4, durch Verluste der Plasmabindungs- bzw. -transporteiproteine, wie Albumin und TBG über den Urin. Sie verringern sich in Abhängigkeit zur Albuminkonzentration. Erstaunlicherweise verbleiben die fT3- und fT4-Plasmalevel konstant, wahrscheinlich aufgrund von Anpassungsprozessen.

Man vermutet, dass Fallberichte, die Patienten mit nicht-autoimmuner Schilddrüsenunterfunktion bei gleichzeitigem chronischem Nierenleiden beschreiben, auf eine verringerte Reserve der Schilddrüsenfunktion und dadurch auf einen verminderten Anpassungsprozess zurückgehen. In einigen Fällen wird sogar eine euthyreote Stoffwechsellage nach vorherigem Hypothyreoidismus beschrieben, sobald ein parallelbestehendes, nephrotische Syndrom erfolgreich behandelt wurde. Primäre Schilddrüsenunterfunktion wurde auch assoziiert mit dem kongenitalem nephrotischen Syndrom. Um genauer zu sein sind viele Schilddrüsenfunktionsstörungen, wie Über- oder Unterfunktion, oder auch Autoimmunthyroiditis, mit vielen spezifischen Nierenerkrankungen assoziiert. Diese reichen von Glomerulonephritis, membranöser Nephropathie, fokalesegmentale Glomerulosklerose, minimal-change Glomerulopathie, membranproliferative Glomerulonephritis, Ig-A Nephropathie bis zur Amyloidose. Mit den autoimmunen Schilddrüsenenerkrankungen im speziellen sind noch die ANCA-assoziierte (Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper) Vaskulitis und die Lupus Nephritis verbunden. Forscher fanden entlang der Basalmembran in thyroidealem Follikelepithel und der Basalmembran der Glomeruli in der Niere die gleichen Antigen-Antikörperkomplexe bei einem Patienten mit Hashimoto und membranöser Glomerulonephritis.

Im Großen und Ganzen kann man sagen, dass die Prävalenz für Schilddrüsenunterfunktion in Patienten mit chronischem Nierenleiden höher ist, als in der Normalbevölkerung, genauer noch steigt sie mit sinkender glomerulärer Filtrationsrate. Auch die Häufigkeit des Low-T3-Syndroms ist erhöht bei Patienten mit chronischem Nierenleiden und mit reduzierter glomerulärer Filtrationsrate. Hierbei sind fT3-Werte jedoch erhöht, weil die Niere keine angepasste Filtrationsleistung liefert.

Während der Hämodialyse eingesetzte Medikamente, wie Heparine und die Toxine des Harnstoffs, sowie die beginnende metabolische Azidose bremsen die Proteinbindung von T4. Hierzu können jedoch auch Amiodaron, Steroide, β -Blocker, chronische Entzündungen im Allgemeinen, Hepatitis-C-Infektionen und allgemein ein hohes Alter führen. Chronische Nierenerkrankungen sind ein hyperkataboler Zustand, ein Stressfaktor, auf den die Schilddrüse adaptiv mit einer Unterfunktion reagiert. Ziel ist es, den Energieverlust zu minimieren, jedoch sichert diese Methodik nicht das Überleben des Patienten. Die Assoziation von geringem Plasmaschilddrüsenhormonspiegeln mit Entzündung und erhöhter

Mortalität, suggeriert, dass dieses Verfahren eher maladaptiv ist. Schlussendlich gibt es zu sagen, dass der Kausalzusammenhang der Beeinflussung der beiden Organsysteme keine Einbahnstraße ist. Geringe Schilddrüsenhormonplasmalevel erhöhen bei chronischen Nierenerkrankungen das Risiko an zusätzlichen Krankheiten, wie zum Beispiel Hypertonie oder Artherosklerose zu erkranken. Die Entscheidung, ob nun eine Schilddrüsenersatztherapie stattfinden sollte, obliegt der Einzelfallentscheidung und entscheidet sich je nach Symptomatik der Unterfunktion. Leider ist hierzu auch die Studienlage noch nicht gut-genug um dies abschließend zu beurteilen.

Die Studie von Keller et al. (25) wiederum befasst sich mit dem Stress, der von onkologischen Krankheiten auf die Schilddrüse ausgeübt wird. Die Probanden waren in ihren onkologischen Erkrankungen nicht gleich, sondern es wurden Gruppen gebildet, je nach Grunderkrankung. So gab es die Gruppe „Leukämie“, eine Gruppe „Lymphome“, sowie die Gruppen „Tumore des ZNS“ und „Tumore des Bewegungsapparates“, sowie die Gruppe „sonstige Tumore“. So fand man bei 91 % der Probanden eine Erhöhung des Plasma-TSH und einen Abfall des freien Thyroxins. Bei einigen Probanden war sogar eine kurz- oder langfristige Substitution von Schilddrüsenhormonen angezeigt, bei anderen musste eine endokrinologische Funktionsdiagnostik eingeleitet werden. Man fand heraus, dass durch die Erkrankung, sowie durch die Behandlung Veränderungen im endokrinologischen System zustande kamen. Insbesondere konnten Schilddrüsendysregulationen beobachtet werden. Durch engmaschige Kontrollen und interdisziplinäre Zusammenarbeit wären Störungen jedoch frühzeitig diagnostizierbar und therapierbar. Zu diesem Schluss kamen die Verfasser, weil sie eine Veränderung des TSH, sowie des fT4, im Sinne einer Hypothyreose wahrnahmen im Verlauf der Behandlung. Initial beschreibt man normale Werte, die sich jedoch im Verlauf des Krankheitsgeschehens zunächst zu einer Abnahme des fT4 entwickelten, woraufhin sich ein kompensatorischer Anstieg des TSH-Spiegels bemerkbar macht. Dies verhielt sich aber signifikant anders bei den verschiedenen Krankheitsbildern, sodass zwei von dreiundfünfzig Probanden L-Thyroxin auch nach Beendigung der Dauertherapie noch erhalten mussten. In Zahlen ausgedrückt konnte man also bei 44% der Probanden Auffälligkeiten feststellen. Diese Rate erhöht sich auf 53% in Bezug auf die überlebenden Probanden. Eine behandlungswürdige endokrinologische Erkrankung zeigte sich bei 13%. Die gefundenen endokrinologischen Störungen resultieren durch den Tumor, die Chemo- oder Strahlentherapie, aber auch durch emotionale Störungen wie Angst und Schmerz. Die Veränderungen sind also als ganzheitliches Bild zu betrachten. Dafür sprechen auch vorherige Studien, bei denen ebenfalls eine Absenkung des fT4 sowie eine Erhöhung des TSH bei Unfällen oder in Stresssituationen beobachtet wurden. Der prolongierte Verlauf der Plasmalevel dieser beiden Hormone erklärt sich im Falle einer onkologischen Erkrankung mit einem medikamenteninduzierten Effekt durch Chemo- oder

Strahlentherapie. Die Veränderung der Schilddrüsenwerte ist jedoch nur temporär. Sie ist nach Abschluss der Therapie bei den meisten Probanden rückläufig. Abschließend kann man sagen, dass die regelmäßig – durchgeführten, einfachen und kostengünstigen Messungen der Körperhöhe, des Gewichts und des Kopfumfanges den sichersten Hinweis auf entstehende endokrinologische Krankheiten geben, ausgenommen der Schilddrüsenfunktionsstörung. Daher ist die Empfehlung für die klinischen Alltag die Kontrolle eben genannter Parameter, sowie der Plasmaparameter für die Schilddrüsenfunktion bei allen Kindern und Jugendlichen mit malignen Tumoren während der Therapie.

In der Studie von Moncayo und Moncayo (6) setzt man nun im Feldversuch das Gefundene erstmals in ein Therapiekonzept um. Man nimmt an, dass alle obengenannten Ergebnisse der Wahrheit entsprechen und therapiert also die Auslöser der Schilddrüsenenerkrankung mit, neben dem schulmedizinischen Standardtherapiekonzept. Genauer gesagt beruht die Studie auf folgendem Konzept: Der Proband hat bereits eine gutartige Schilddrüsenenerkrankung, welche nach Betrachtung eines ganzheitlichen Therapiekonzeptes, an allen seinen Ursachen angegangen wird. Dies bedeutet, dass die regelrechte schulmedizinische Therapie verabreicht wird, jedoch zusätzlich muskuloskelettaler und psychologischer Stress behandelt wird, sowie Magnesium, Selenium und Coenzym Q10 verabreicht werden. 2014 fanden die Forscher heraus, dass ein Magnesiumdefizit, welches ebenso durch physischen oder psychischen Stress ausgelöst werden kann, ein gemeinsamer Nenner von Hypo- und Hyperthyroidismus ist. Magnesium wurde nur dann regelmässig verabreicht, wenn man Veränderungen im muskuloskelettalen System feststellte, wie zum Beispiel seitlichen Verspannungen, idiopathisch sich-bewegende Zehen und Blockaden der Beckenbewegung. Die Dosis: Magnesiumcitrat drei- bis viermalig am Tag, jeweils zu 1,4 mmol pro Tag. Nach vier bis sechs Wochen wurden diesem Konzept manuelle medizinische Behandlungen, sowie Akupunkturbehandlungen hinzugefügt. Gleichzeitig wird der psychologische Stress ermittelt und behandelt, diese Behandlung bestand aus drei bis vier Sitzungen Psychotherapie. Die Magnesiumbehandlung wurde über eine Zeit von vier Jahren fortgesetzt. Moncayo und Moncayo beobachteten während der Magnesiumsubstitution und der Stressorenbehandlung eine Wiederherstellung der natürlichen Schilddrüsenmorphologie. Außerdem verschwand die initiale Hyperperfusion, was jedoch alles bis zu vier Jahren dauerte.

Laborwerte zur Veranschaulichung in **Tabelle 2**: Werteentwicklung bei Anwendung des Therapiekonzeptes von R. Moncayo und H. Moncayo (/BBA Clinical 3 (2015) 113 – 122):

Date	Mg	ft3	ft4	TSH	TgAb	TSH-R-Ab	TPO Ab
04.07.2008		4,5	17	1,1	102,1	<0,3	>1300
28.04.2011	0,76	4,9	29	<0,01	125	<0,3	>1300
05.05.2014	0,88	6,3	20	0,2	136,5		652,4
18.09.2014	0,82	5,6	13,4	0,3	55,1		221,2

Mg = Magnesiumwert, ft3 = freies Trijodthyronin, ft4 = freies Tetrajodthyronin, TSH = Thyreoidea-stimulierendes-Hormon, TgAb = Thyreoglobulin-Antikörper, TSH-R-Ab = TSH-Rezeptor-Antikörper, TPO Ab = Thyreoperoxidase-Antikörper

Sie erkannten jedoch auch, dass eine zum Diagnosezeitpunkt zu-ausgeprägte Thyreoiditis, und infolgedessen Fibrose, in zwei Fällen nicht verbessert werden konnte.

Interessant ist vor allem Dingen jedoch, dass die Ergebnisse maßgeblich die therapeutischen Richtlinien für, sowohl die Basedow'sche, als auch die Hashimoto'sche Krankheit gleichermaßen verändern.

Nun hat diese Studie auch Schwachpunkte, die erwähnt werden müssen. Da die Probandenanzahl mit acht Probanden sehr gering war, gilt es weitere Studien durchzuführen. Die Anzahl musste jedoch so geringgehalten werden, da man nicht alle anfänglichen Probanden mit in die Auswertung einschließen konnte, weil eine erhöhte Compliance nötig war, um sechs bis acht Monate lang Magnesium zu supplementieren. Es muss auch genannt werden, dass die Probanden alle eine große persönliche Motivation mitbrachten, und sich somit außergewöhnlich engagierten in der Studie, da sie alle selbstständig zusätzliche therapeutische Hilfe suchten, damit die – neben der schulmedizinischen Therapie verbliebenen - Symptome ausgemerzt werden konnten. Wichtig in dieser Studie für die Auswertung der Veränderungen in der Schilddrüse war die Qualität der Ultraschallbilder und die Erfahrung des Untersuchers mit dieser Technik.

Auf biochemischer Ebene sehen die Verfasser der Studie die Integrität des Komplexes V der oxidativen Phosphorylierung durch Magnesium maßgeblich unterstützt. Ein Mangel würde daher die stoffwechselaktiven Zellen, besonders die der Schilddrüse, zur malignen Entwicklung anregen.

Die Studie kommt zu dem Schluss, dass bei Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen ohne Knoten ein Therapieversuch mit Magnesium, Selenium und Coenzym Q10, sowie objektiver Ultraschalluntersuchung das dogmatische Modell der Autoimmunität ersetzen soll.

Weitestgehend zum physischen Stress zählen kann man auch die Genetik der Schilddrüsenerkrankungen, auf die ich hier kurz eingehen möchte. Wenn man sich die Studie von Leporati et al. (12) erneut betrachtet, so spricht er von einer polygenen, multifaktoriellen Erkrankung in Bezug auf Morbus Basedow. Für eine genetische Komponente spricht die hohe Anzahl, in der die Erkrankung in Familien auftaucht. Studien mit Zwillingen haben gezeigt, dass mit einer Häufigkeit von 35% gegenüber 3% eher monozygotische Zwillinge, als dizygotische betroffen sind. Jedoch ist sogar in monozygoten Zwillingen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens nicht bei 100%, was eine andere, zusätzliche Einflusskomponente nahelegt. Leporati et al. haben nun einige Gene benannt, die in folgende Mechanismen eingreifen und so eine autoimmune Entwicklung der Schilddrüse begünstigen: Zum einen sind das Gene, die die Toleranzentwicklung im Thymus beeinflussen, wie Gene für den TSH-Rezeptor und für AIRE-Gene (Autoimmunregulatorgen). Dann sind es Gene, die in die Antigenpresentation eingebunden sind, mit Einfluss auf die zentrale und periphere Toleranzentwicklung, zum Beispiel kodierende Gene für MHC und Tg (Thyreoglobulin). Zusätzlich Gene, die für Stoffe stehen, welche in die Regulierung der Immunantwort eingebaut sind, so zum Beispiel: IL-2 Rezeptor alpha (CD25), FOXP3, FCLR3, CTLA4, PTPN22 und CD40. Zuletzt gibt es noch epigenetische Mechanismen, wie die verdrehte X-Chromosom Inaktivierung und Mikrochimerismus, hierzu später mehr. Diese Studie betrachtet nun genauer die genannten Stoffe und ihre Auswirkungen in der Entwicklung des Morbus Basedow. HLA-DR-Gene können die Antigenpräsentation erleichtern, speziell die Aminosäure Arginin auf Position 74 führt zur Anfälligkeit für MB (Morbus Basedow). Als zusätzlicher Beweis anzuführen ist, dass die Beteiligung von HLA-Genen als unumstößlich gilt, da es signifikant überexprimiert ist im Schilddrüsengewebe von Patienten mit MB. Im Mausmodell, mit AIRE-Knockout, sind TSH-R, Tg und TPO verringert im Thymus, was die periphere Auswanderung von autoreaktiven T-Zellen erlaubt. CD40, welches primär auf B-Zellen und anderen antigen-präsentierenden Zellen (APC) vorkommt, wird auch als für MB anfälliges Gen angenommen.

Das CTLA4-Gen ist der hauptsächliche Negativregulator für die T-Zell-Aktivierung. Polymorphismen in diesen Abschnitten können zu einer Überaktivierung von T-Zellen führen. Das Gen für PTPN22 reguliert die T-Zell-Aktivierung negativ. Gene für regulatorische T-Zellen, können die Grundlage für autoimmune Prozesse der Schilddrüse sein. So zum Beispiel mit FOXP3.

Bei den schilddrüsenspezifischen Genen, sind Gene für Tg und den TSH-Rezeptor wichtig. Tg ist eines der Hauptziele der Immunantwort während einer autoimmunen Erkrankung der Schilddrüse. Variierende Aminosäuresequenzen im Tg können zu einer pathogenen Sammlung von Tg führen. Studien benennen das Gleiche für TSH-Rezeptorgene.

Weiterlaufende Studien und Analysen im Bereich single nucleotide polymorphisms (SNPs) haben weitere verdächtige Gene identifiziert, die das Wachstum und die Regulation von Immunzellen beeinflussen.

Tabelle 3: Leporati et al., page 205, Immunbezogene Gene und schilddrüsenspezifische Gene, assoziiert mit Morbus Basedow, Translation: Cornelia Bittmann

Tabelle 3: Leporati et al: Immune-related genes and thyroid-specific genes associated with Basedow's disease, page 205, Translation: Cornelia Bittmann		
Gene		Mechanismus
Beeinflusst die Toleranz im Thymus	TSH-Rezeptor	Vermehrtes TSHR-Splicing
	AIRE	Sie vermitteln die Transkription von vielen Eigen-Antigenen in medullären Epithelzellen im Thymus. Verringerte Expression kann zu einer verringerten Thymusexpression von Schilddrüsenautoantigenen, was in einer Verschleppung von autoreaktiven T-Zellen in die Peripherie führen kann.
Beteiligt an der Antigenpräsentation, welche die zentrale oder periphere Toleranz beeinflusst	HLA-MHC II	erleichterte Antigenpräsentation DRb-Arg74
	anfällige Tg-Typen	Aminosäurevarianten resultieren in erhöhter Verarbeitung von Tg in Endosomen, ähnliche Tg-Peptide binden an spezifische HLA DR-pockets (A734S, V1027M, ...)
regulieren Immunantworten	IL-2-Rezeptor alpha	reduziert eine Kette IL2 R auf Treg-Zellen
	CTLA4	reduziert die Unterdrückung der T-Zell Aktivierung durch ein Antigen
	PTPN22	Negativregulator der T-Zell-Aktivierung?
	FOXP3	reduzierte Differetierung von T-Zellen in natürliche Treg-Zellen
	CD40	APCS B-Zell-Aktivierung auf Thyrozyten
Andere	verdrehte X-Chromosom-Inaktivierung	
	Mikrochimerismus	

Trotz aller identifizierter Gene, muss betont werden, dass die Meisten nur wenig Einfluss genießen. Ausgenommen davon ist DRb1-Arg74, die HLA-Variation mit einer Odds Ratio von >5.

Außerhalb der reinen Genetik gibt es natürlich auch noch die epigenetische Modifikation, welche die reine Zuordnung einer Erkrankung zu einem Gen noch ein wenig schwerer macht. Auch fetaler Mikrochimerismus scheint eine Rolle zu spielen. Außerdem legen diverse andere Studien nahe, dass eine verdrehte Inaktivierung des X-Chromosoms verantwortlich sein könnte, für den überwiegenden Anteil bei weiblichen Patientinnen. X-Chromosom-Inaktivierung erscheint früh in der Entwicklung des menschlichen Körpers, und es ist ein zufälliger Prozess, was bedeutet, dass die Verdrehung zu 50%iger

Wahrscheinlichkeit vorkommen kann. Somit werden die T-Zellen nicht geprägt darauf solche Bestandteile des X-Chromosoms zu erkennen. Man vermutet also eine Genvariante des X-Chromosoms, welche der Körper als abnorm erkennt und diese dann stummschalten will. Tut der Körper nun aber eben dies, indem er auch den Rest des Chromosoms inaktiviert, so schaltet er auch Gene aus, die vermeintlich protektiv auf die Schilddrüse wirken.

Man versuchte im Mausmodell, zur besseren Identifizierung der verantwortlichen Gene, bewusst MB auszulösen. Erfolgreich war man hier nur mit APC-Fibroblasten, welche MHC II und TSH-Rezeptoren expressierten und genetisch-veränderten Zellen, welche die extrazelluläre Domäne des TSH-Rezeptors gänzlich, oder nur zum Teil exprimierten. Diese Modelle bestätigten das obligate Vorhandensein eines prozessierten TSH-Rezeptors und seine Präsentation auf einem MHC-II-Molekül, um CD4-Zellen zu aktivieren.

Abschließend bleibt der ultimative Grund zur Auslösung von MB unbekannt, jedoch konnte man Licht in die genetischen Grundlagen und das komplizierte Zusammenspiel zwischen Genetik und Epigenetik bringen.

Tabelle 4: verwendete Studien zu physischem Stress

Nummer	Titel	Stressart	Experimentart	Anzahl Probanden	Kurzzusammenfassung	Retro-/Prospektiv	Stressdauer	gemessene Schilddrüsenparameter	Autoren
3	Die Schilddrüse und die Niere: Eine komplexe Interaktion im Gesunden und Kranken	physischer (Krankheit) (chronische Nierenerkrankung)	verschiedene	/	Niere beeinflusst die SD Hypothyreose bei Nierenproblemen durch Anpassung an energieverbrauchende Prozesse Schilddrüsenentfernung bei chronischen	Retro	verschieden	TSH hoch, T4 und T3 niedrig bei CKD	P. Dousdampanis, K. Trigka, G. A. Vagenakis, C. Fourtounas
6	Beweis des WOMED-Modells der benignen Schilddrüsenkrankheiten: Wiederherstellung der Schilddrüsenmorphologie nach Behandlung von physischen und psychischen Stressoren sowie Mg+-Gabe	psychischer UND physischer Stress	Menschenexperiment	8 Patienten	Nach Behandlung der Stressoren kann die Morphologie wiederhergestellt werden	Pro	2-4 Jahre Behandlung	Schilddrüsenmorphologie normalisiert Perfusion verringert Schilddrüsenantikörper verringert	R. Moncayo, H. Moncayo
12	Ätiopathogenese der Basedow'schen Krankheit	verschiedene Stressarten (Strahlung, Bakterien, etc.)	verschiedene	/	Schwangerschaft, Östrogen, überstimuliertes Immunsystem, Iodüberfluss, Vitamin-D-Mangel, Selenmangel, oxidativer Stress, Rauchen, Infektionen und psychischer Stress begünstigen TSH-Rezeptor-Antikörperproduktion bei M. Basedow	Retro	verschieden	Schwangerschaft, Östrogen, überstimuliertes Immunsystem, Iodüberfluss, Vitamin-D-Mangel, Selenmangel, oxidativer Stress, Rauchen, Infektionen und psychischer Stress begünstigen TSH-Rezeptor-Antikörperproduktion bei M. Basedow	P. Loporati, G. Gropelli, F. Zerbini, M. Rotondi, L. Chiovato

Nummer	Titel	Stressart	Experimentart	Anzahl Probanden	Kurzzusammenfassung	Retro-/Prospektiv	Stressdauer	gemessene Schilddrüsenparameter	Autoren
17	Akute Antwort von hypophysiotropischen TRH-Neuronen und TSH-Abgabe auf Verhaltensparadigmen, welche verschiedene Intensitäten von Stress und körperlicher Aktivität produzieren	psychischer Stress (Angst) UND psychischer Stress (Training)	Tierexperiment (Ratten)	keine Angabe	psychische Stressoren inhibieren HPT-Axe, physiologische Stressoren aktivieren HPT-Axe, System des Stressorenzusammenspiels von beiden	Pro	5 min EPM oder OFT (Kontrollgruppe)	Pro-TRH verringert, TRH-Abgabe und TSH erhöht bei psychischem Stress Erregung von TRH-Neuronen bei physischem Stress	M. Gutierrez-Mariscal, E. Sanchez, A. Garcia-Vazquez, D. Rebolledo-Solleiro, J.-L. Charli, P. Joseph-Bravo
21	Kurzschlaf und die Assoziation zur Energieverarbeitung	physischer UND psychischer Stress (Schlafentzug)	verschiedene	/	Schilddrüsenhormone erhöht nach Schlafentzug	Retro	verschiedene	T3, T4 erhöht	L. Klingenberg, A. Sjödin, U. Holmbäck, A. Astrup, J.-P. Chaput
22	Der Effekt von Sport auf β -adrenerge Rezeptoren an Erythrozyten sowie auf Plasmakatecholamin-konzentrationen und Schilddrüsenhormone in Vollblutpferden	physischer Stress (Training)	Tierexperiment (Vollblutpferde)	keine Angabe	β -adrenerger Rezeptor nicht von SDH verändert (nur von Katecholaminen) T3 im Plasma erhöht nach Rennen/Training, T4 nicht	Pro	eine Rennlänge	T3 erhöht, T4 normal	O. Gonzalez, E. Gonzalez, C. Sanchez, J. Pinto, I. Gonzalez, O. Enriquez, R. Martinez, G. Figueira, A. White
23	Freiwiliges Training passt die HPT-Axe in männlichen Ratten an	physischer Stress (Training)	Tierexperiment (Ratte)	41 männliche Ratten	HPT-Axe passt sich an bei freiwillichem Training: zentrale Prozesse werden gebremst, periphere unbeeinflusst	Pro	30 min für 1,3,7,14 Tage	1. Tag: T3 verringert, HPT-Axe gehemmt 14. Tag: TSH verringert	R. M. Uribe, L. Jaimes-Hoy, C. Ramirez-Martinez, A. Garcia-Vazquez, F. Romero, M. Cisneros, A. Cote-Velez, J.-L. Charli, P. Joseph-Bravo
24	Kein Stress nach 24h-Rufbereitschaft?	physischer Stress (Schlafentzug) -> psychischem Stress	Menschenexperiment	20 Ärzte	TSH-Erhöhung als sensibler Marker bezogen auf zirkadianen Stress durch Schlafentzug	Retro	24 h	TSH erhöht	B. Harbeck, S. Siefert, C. S. Haas, H. Lehnert, P. Kropp, H. Mönig
25	Ergebnisse einer unizentrischen, endokrinen Nachsorge onkologischer Patienten im Kindes- und Adoleszenzalter	physischer Stress (Krankheit/Tumor)	Menschenexperiment	53 Kinder	TSH-Erhöhung und FT4-Senkung durch Krankheit, Therapie und psychische Belastung. Oftmals nach Therapie reversibel.	Retro	Messung über 2 Jahre (nach Erstdiagnose)	TSH erhöht, FT4 verringert	A. Keller, U. Bierbach, J. Mieke, R. Pfäffle, J. Kratzsch, W. Kiess, E. Keller, D. Köhrholz

2.1.3. Durch die Umwelt ausgeübter Stress

Zu Umweltstress wird in dieser Arbeit eine heterogene Gruppe gerechnet, welche sich dadurch auszeichnet, dass der jeweilige Stress von außen auf den Körper einwirkt und nur bedingt durch das Individuum selber beeinflussbar ist. Zu dieser Gruppe gehört Stress durch Sauerstoffmangel, Höhengedächtnis, Kälte, Strahlung und anderer äußerer Gegebenheiten.

Betrachten wir uns zunächst die Untersuchungen von Lanfranco et al. (26). Der Artikel verweist zunächst auf die zweigeteilte Studienlage bezüglich der Beteiligung der Schilddrüse an Hormonverschiebungen bei Patienten mit Obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSAS). Manche Studien beschreiben eine gewisse Unregelmäßigkeit in der TSH-Sekretion, andere wiederum eine normal-arbeitende Schilddrüse. TRH stimuliert die Prolaktinausschüttung und hierbei zeigt sich erneut ein Ast der interhormonellen Zusammenarbeit auf. Prolaktin wird hier also als Indikator der Hypothalamus-Hypophysen-Funktion gesehen; bei Patienten mit OSAS fällt die Anpassung der Prolaktinlevel geringer aus. Dies im Hinterkopf, können wir uns nun der Schilddrüsenfunktion zuwenden. Ein Zusammenhang zwischen OSAS und Schilddrüsenunterfunktion wird durch die überdurchschnittlich hohe Prävalenz von OSAS in hypothyreoten Patienten suggeriert. Jedoch ist sie eher im Bezug zu Übergewicht und dem männlichen Geschlecht, als zu Hypothyreoidismus per se zu sehen. Jedoch sind solche Faktoren wie verringerte ventilatorische Antwort, Extravasation von Albumin, Mukopolysaccharide im oberen Atemweg und Myopatie unterhalb der Schilddrüse, bei diesen Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion dem OSAS zugeschrieben. Das OSAS ist in seiner Entwicklung vergesellschaftet mit einer verringerten Reaktionsbreite der Schilddrüse, welche jedoch potentiell reversibel ist durch Behandlung des OSAS. Um genauer zu sein beschrieb man hier ein Serum-TSH-Abfall in Patienten mit nächtlicher Hypoxämie, welcher nach Behandlung mit nCPAP (nasal continuous positive airway pressure) reversibel war. OSAS-Patienten nach einem Monat mit nCPAP-Behandlung, verglichen mit einer Placebogruppe, entwickelten eine signifikante Reduktion von TSH ohne Erhöhung der fT4-Werte. Dies ist vergleichbar mit dem Muster der Wiederherstellung der Schilddrüsenmorphologie nach Erkrankung außerhalb der Schilddrüse. Über die Notwendigkeit einer Screeninguntersuchung sind sich die Autoren uneinig. Einige halten sie für nicht notwendig, andere halten sie für sinnvoll um eine Falschdiagnose zu vermeiden und eine kosteneffiziente Ursachenforschung des diagnostizierten OSAS zu betreiben. Es ist also nicht verwunderlich, dass auch zur Schilddrüsenersatztherapie bei Hypothyreoidismus unterschiedliche Daten bezüglich der Besserung der Grunderkrankung – OSAS – zur Verfügung stehen. Die Ergebnisse reichen von einem sofortigen Sistieren der OSAS-

Symptome, über eine schlaf-störende Atmung und nächtlichem Sauerstoffmangel, bis zur Aussage: „wenig bis keine Veränderungen der Grunderkrankung“.

Tabelle 5: Hauptsächliche Veränderungen der Hormone bei Fettleibigkeit und OSAS, Lanfranco et al., nur in Ausschnitten übernommen, Übersetzung: Cornelia Bittmann

Tabelle 5: Hauptsächliche Veränderungen der Hormone bei Fettleibigkeit und OSAS, Lanfranco et al., <i>nur in Ausschnitten übernommen</i> , Übersetzung: Cornelia Bittmann		
	Fettleibigkeit ohne OSAS	Fettleibigkeit mit OSAS
fT3	n	n
fT4	n	n
TSH	n	n oder ↓
n: normal, ↑: erhöhte Level, ↓: verringerte Level		

Als Ergebnis sehen die Autoren, dass wenn der Behandler OSAS bei Fettleibigkeit effektiv behandelt und bewertet, hormonelle Störungen behoben werden können, sowie die Lebensqualität angehoben und die Morbidität der Erkrankung verbessert werden können.

Richalet et al. (27) beschäftigen sich ebenfalls mit Sauerstoffmangel und der hormonellen Antwort auf diesen Zustand, allerdings bezieht sich die Studie auf Hypoxie, die durch Höhe bedingt ist. Genauer gesagt geht es darum, ob Hypophysenhormone bei Sauerstoffmangel ebenfalls durch eine geringere Antwort auf hypothalamische Hormone ausgezeichnet sind. Man entdeckte eine unmittelbare Erhöhung der Schilddrüsenhormone in der Höhe (+16 bis +21 %), während TSH unbeeinflusst bleibt. Um präziser zu sein erhöhte sich die T4-Konzentration direkt nach Auftreffen der Probanden im Testszenario ein wenig, was sich in einem signifikanten Anstieg der T3/T4-Ratio widerspiegelt (+4,4%). Dies fanden auch vorherige Studien näherungsweise heraus, wobei der Mechanismus hierfür weiterhin unklar bleibt.

Das Studiendesign sah zusätzlich eine Injektion von TRH vor, um die Reagibilität der Hypothalamus-Hypophysen-Axe zu testen. Die Medikamentengabe hatte keinen signifikanten Effekt auf fT4 oder T4. Die Reagibilität der Axe war auf jeder Höhe gegeben, wobei T4 als Reaktion auf Hypoxie 45 - 60 Minuten nach Injektion verringert war. Das T4 sollte man jedoch im Zusammenhang mit Epinephrin betrachten. In hoher Höhe korreliert das T4-Level mit sauerstoffmangelinduzierten Veränderungen des basalen Epinephrins. Die höchsten T4-Werte wiederum zeigten sich gepaart mit hypoxieinduzierter Epinephrinsteigerung. Dies ist nur logisch, da sympathische Nerven in die Schilddrüse ziehen. Die Hauptreaktion der Schilddrüsenhormone könnte also durch die katecholaminerge Innervation ausgelöst sein, was auch die unbeeinflussten TSH-Level erklärt.

T3 und fT3 zeigen einen stetigen Anstieg zwei Stunden nach der Injektion auf jeder Höhe. TSH stieg zunächst nach TRH-Injektion schnell binnen 30 Minuten an und wurde nicht von Hypoxie beeinflusst. Alle Hormonveränderungen zeigten sich jeweils in allen Probanden. Man vermutet also, dass ein Sauerstoffmangel verursacht durch Höhe, die Hormonlevel beeinflusst, jedoch scheint die Hypophysenantwort auf hypothalamische Hormone nicht beeinflusst zu sein. Dies erschien in anderen Hormonsystemen bei Sauerstoffmangel anders. Man vermutet allerdings, dass ein gewisser Hyperthyroidismus durchaus von Nöten sein kann, um der extremen Umwelt der Höhe standzuhalten.

Schilddrüsenhormone erhöhen außerdem die Konzentration von 2,3 Bisphosphoglycerat in Erythrozyten, welches die Sauerstoffabgabe im Gewebe erleichtert durch Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve nach rechts. Diese Anpassung ist von Vorteil bei Hypoxie.

Tabelle 6: Basale Plasmakonzentrationen bestimmter Hormone auf n.N. und in der Höhe, Richalet et al 2010, nur in Auszügen übernommen, Übersetzung: Cornelia Bittmann

Tabelle 6: Basale Plasmakonzentrationen bestimmter Hormone auf n.N. und in der Höhe, Richalet et al 2010, <i>nur teilweise übernommen</i> , Übersetzung: Cornelia Bittmann			
	auf normal Null (n.N.)	in der Höhe	P
total T4, nmol/ml	85,1 +/- 11,8	103,1 +/- 18,5	<0,001
freies T4, pmol/l	13,9 +/- 2,4	16,8 +/- 3,4	<0,001
total T3, nmol/l	1,72 +/- 0,20	1,99 +/- 0,29	0,006
freies T3, pmol/l	6,51 +/- 0,41	7,54 +/- 0,69	<0,001
T4/T3	49,7 +/- 5,1	51,9 +/- 5,1	0,04
TSH, mU/ml	1,51 +/- 0,80	1,37 +/- 0,93	ns
In der Höhe, Plasmakonzentration wurde gemessen innerhalb von drei bis vier Tagen auf 4350 Metern Höhe; n = 8. T3, T4, Schilddrüsenhormone; ns, nicht signifikant			

Wie erklärt sich nun der gefundene T4-Anstieg? In Menschen, die oft Berge um 3500 Meter bestiegen, fand man nun erhöhte TBG-Level, die den T4-Anstieg zufriedenstellend erklären können.

Die Erhöhung der Schilddrüsenhormone geht einher mit einer Erhöhung des Energieverbrauches, was darauf hinweist, dass auch der Faktor „Kälte“ einen beeinflussenden Faktor darstellt. Es bleibt zu betonen, dass auch in der Höhe die Hormonsysteme zusammenarbeiten und auch die Katecholamine die Schilddrüse, nicht jedoch die Hypothalamus-Hypophysen-Axe beeinflussen.

Umweltstress kann auch durch Nahrungsknappheit verursacht werden. Betrachtet werden nun die Studien zum Thema „Hungern“ und, wie die Schilddrüse darauf reagiert. In der Studie von De Pedro et al. (28) wird die Schilddrüsenfunktion des karpfenartigen Süßwasserfisches „Schleie“ gemessen. Es ist bekannt, dass Fische wechselnde Episoden

von Hungern und Normalernährung durchleben während ihres Reproduktionszyklusses, sowie in Temperaturwechselperioden oder je nach Nahrungsangebot. Für diese Hungerphasen haben sie spezielle Methoden entwickelt um zu überleben, wie zum Beispiel metabolische -, hormonelle - und Verhaltensanpassung. Schilddrüsenhormone stellen eine gute Angriffsfläche dar für den Eingriff durch adaptive Prozesse in Hungerperioden, denn sie können sowohl anabole als auch katabole Stoffwechselforgänge anstoßen. Es wurde berichtet, dass die Hypothalamus-Hypophysen-Axe heruntergefahren wird, während einer Nahrungsknappheit oder reduzierten Fütterungsphasen, hierbei werden auch anabole Prozesse gehemmt. In anderen Fischen reduziert sich bei Nahrungsknappheit die Sensitivität des Schilddrüsen Gewebes für TSH, die Plasma - T3 - und - T4 - Konzentrationen und - Ausscheidung, die Dichte der nukleären Leber - T3 – Rezeptoren und die Aktivität der Monodeiodinasen.

Man entdeckte keine signifikanten Veränderungen in den Schilddrüsenleveln von freiem und gebundenem T3, sowie gebundenem T4 nach den verschiedenen Ernährungsmodi. Kurzfristiges Hungern jedoch reduzierte signifikant ($P < 0,05$) den Anteil von freiem T4 im Schilddrüsen Gewebe. Dies normalisierte sich nach zwei Tagen regulärer Ernährung. Der T3/T4 - Quotient für freie und gebundene Hormone wurde zu keiner Zeit verändert. Das Hungern über sieben Tage allerdings verringert beide Schilddrüsenhormone T3 und T4 (T3: $P < 0,05$; T4: $P < 0,005$) signifikant, dies ist teilweise reversibel durch Normalisierung der Fütterung. Allerdings bleibt der Plasma T3/T4-Quotient gleich in den verschiedenen Fütterungsgruppen. Obwohl die genaue Regulation der Schilddrüsenhormone in der Schleie noch unklar ist, ist unabdingbar, dass in dieser Studie der Nahrungsentzug für eine Woche definitiv die Schilddrüsenaktivität heruntergefahren hat. Dies stimmt mit vorhergehenden Studien überein, die eine Verminderung der Schilddrüsenaktivität durch Hungern suggerieren. Die Verringerung des freien T4 in der Schilddrüse durch Fasten, legt eine verminderte sekretorische Aktivität selbiger nahe. Dies ist wichtig zu wissen, da dies die direkten Vorstufen des Plasma-T4 darstellen. Die Hypothese der verringerten T4-Ausschüttung wird unterstützt durch die Schilddrüsenhormonreduktion im Plasma gepaart mit einer unbeeinflussten peripheren Deiodination (T3/T4-Quotient).

Wenn man den Fokus auf die Betrachtung der Schilddrüse legt, sollte man jedoch nicht vergessen, dass diese mit anderen endokrinen Systemen vernetzt ist und selbige ebenfalls durch das Fasten beeinflusst werden. Kortisol zum Beispiel, welches in Stresssituationen, wie zum Beispiel dem Hungern, ebenfalls ausgeschüttet wird, verringert die Schilddrüsenfunktion und vermindert die Plasmakonzentrationen von T3 und T4. Dies kann begleitet werden von einer Minderung der peripheren Deiodination, muss aber nicht. Auf die

inter-hormonelle Zusammenarbeit wurde hier in dieser Arbeit schon vorher in Bezug auf psychischen und physischen Stress durch andere Studien hingewiesen.

Bei T3 gestaltet sich dies anders: Wie sich in Studien mit Regenbogenforellen herausgestellt hat, ist die periphere Konzentration eher abhängig von der Abgabe aus der Schilddrüse, als von der Deiodination. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der hier vorliegenden Arbeit überein.

Die verringerte Schilddrüsenfunktion in einer Situation von Nahrungsmittelknappheit ist eindeutig ein Anpassungsprozess um Stoffwechselfvorgänge und Wachstum herunterzufahren und Reserven zu schaffen. Die Hormone können so eine jahreszeitenabhängige Anpassung erleichtern. Diese Studie zeigt also das erste Mal hormonelle und biochemische Mechanismen eines Fisches, um eine Woche des Fastens zu überbrücken. Die Resultate stimmen überein mit denen in anderen Studien, welche die Plasmalevel der Schilddrüsenhormone als schnell-messbaren Indikator für die Nahrungssituation des Fisches nutzen.

Damit verglichen bezieht sich die Studie von Jaimes-Hoy et al. (18) – hier in Bezug auf das Hungern analysiert – auf Ratten, deren Stoffwechselreaktion auf Fasten kombiniert mit einer frühen Trennung von der Mutter beobachtet wird. Hierzu wurden sowohl von der Mutter früh getrennte, als auch unbeeinflusste Ratten am fünfundsiebzigsten, postnatalen Tag für 48 Stunden nicht mehr gefüttert, wobei Wasser zu jeder Zeit verfügbar war. Die Kontrollgruppe hatte zu jeder Zeit Zugriff auf Wasser und Nahrung. Das Gewicht wurde vor und nach dem Versuch gemessen. Die Tiere wurden in Paaren gehalten. Der Hungerversuch löste einen absoluten Gewichtsverlust in beiden Gruppen aus, welcher eher die männlichen Tiere betroffen hat. Der Verlust war proportional zum originären Körpergewicht, wobei also jedes Geschlecht ungefähr 10 % an Gewicht verlor.

Um die Ergebnisse genauer zu beschreiben: Die Forscher fanden eine reduzierte Abnahme der Expression des TRH im Nucleus paraventricularis (PVN) bei männlichen Ratten im Hungerversuch, die früh von der Mutter getrennt wurden. Bei weiblichen Tieren war dies nicht zu beobachten. Sie fanden somit in beiden Geschlechtern nicht den eigentlich erwarteten Anstieg der TRH-Expression durch das Fasten. Das Fasten reduzierte TSH, T4 und T3. Also bestätigt die Studie die Ergebnisse der vorherigen und fügt noch eine höhere Stufe – die des TSH - hinzu. Das Fasten reduziert die TSH-Konzentration im Serum jedoch nur beim männlichen Tier, ebenfalls die T4-Konzentration schwand extremer im Männchen. T3-Konzentrationen hingegen verhielten sich gleich in beiden Geschlechtern.

Die Reduktion der Hormone ist zentral gesteuert. Gezeigt werden kann dies durch einen Abfall der TRH-messenger RNA (TRH-mRNA) im PVN, durch erhöhte Expression und Aktivität der Deiodinase 2 und durch TRH-reduzierendes Ektoenzym in Tanyzyten.

Die Reaktion auf Fasten ist also geschlechtsspezifisch, dies hatte die erste Studie (28) nicht in ihrem Design. Genauso das Alter der Versuchstiere. Junge weibliche Ratten reagieren extremer auf Nahrungskarenz, als männliche. Dies ändert sich jedoch mit dem Alter, wie bereits beschrieben. Man vermutet, dass aufgrund der teilweise gedämpften Reaktion auf das Fasten der männlichen Ratte, die adaptive Antwort auf das Fasten beeinflussen kann bis hin zu einer negativen Energiebilanz. Energiedefizit oder auch Nahrungsüberfluss verändern die hypothalamische Expression von Neuropeptiden, in Abhängigkeit zum Geschlecht des Tieres.

Wenn man nun allerdings das Muttertier in der Stillperiode überfüttert oder ihr Nahrung entzieht, kann dies die Entwicklung verschiedenster Elemente beeinflussen, so auch die Aktivität der HHS-Axe. Indirekt beeinflusst werden können die TRH-Neuronen auch durch Defekte in ihrer Innervation, bedingt durch mangelhafte Embryonalentwicklung. Projektionen aus dem Nucleus Arcuatus erreichen den PVN nicht vor der zweiten postnatalen Woche und die aus dem Hirnstamm erst in der dritten Woche.

Also kommt diese Studie ebenfalls zu dem Schluss, der vorherigen. Die durch Hungern ausgelöste Unterdrückung der HHS-Axe ist vermutlich ein adaptiver Prozess, der den Energieverbrauch senken soll in Fastenperioden. Dieser Anpassungsprozess ist effektiver in der männlichen Ratte, als in der weiblichen.

Stress in der Umwelt des Menschen kann auch durch extreme Witterungsbedingungen ausgelöst werden. Welchen Einfluss „Kälte“ auf die HHS-Axe haben kann, damit befassten sich mehrere Studien, wobei in dieser Arbeit die neusten Forschungen herausgegriffen sind. Um eine Einleitung in das Thema „Stress durch Kälte“ zu geben, soll initial die Studie von Chengli et al. (30) analysiert werden. Diese Studie fand nämlich eine signifikante ($P < 0,01$) Verringerung des Serumspiegels von T4 und eine signifikante Erhöhung von TSH ($P < 0,01$) während nach Aufenthalt am Polarkreis. Um etwas genauer die Werteentwicklung anzusprechen, reden wir hier von einer Verringerung von T4 und Erhöhung von TSH nach Aufenthalt in der Antarktis für ein Jahr und zwei Wochen. Außerdem sprachen verringerte T3-Level und erhöhte TSH-Konzentration vor und nach dem Aufbruch zur Expedition in signifikanter Weise für Spannungsangst, Depression, Wut, Verwirrung und Gefühlsstörungen zu Beginn und zum Ende des Winters hin. Hohes TSH war signifikant assoziiert mit Fatigue ($P < 0,01$), während verringertes T3 signifikant mit hoher Spannungsangst ($P < 0,01$), Depression ($P < 0,05$) und Gefühlsstörungen ($P < 0,05$) verbunden ist. Die Erhöhung des TSH und das Verhältnis zur Stimmung ist hierbei charakteristisch für das polare-T3-

Syndrom. Ebenfalls charakteristisch für das Syndrom wäre ein verringertes fT4, fT3, T4-Verteilungsvolumen, sowie eine Verdoppelung der T3-Verteilungsbreite, Plasmalevel und Clearance, assoziiert mit einer depressiven Stimmung. Die mangelnde Konstanz der fT3- und T4-Werte der Probanden könnte die Unterschiede in ethnischer Herkunft, Rasse, Resilienz und Anpassung an die neue Umgebung widerspiegeln. Dies könnte auch der Grund sein, warum das Syndrom bei einigen Besuchern der Polarregion ausbricht und bei anderen wiederum nicht. Bei den chinesischen Expeditionsangehörigen entwickelten sich keine signifikanten Änderungen in T3, fT3 ($P > 0,05$), aber das T4 war signifikant verringert. Jedoch zeigt sich auch hier wieder – wie in anderen Studien bereits gezeigt – eine signifikante Korrelation zwischen Veränderung von Noradrenalin und Veränderungen im TSH ($r = 0,687$, $p = 0,028$).

Tabelle 8: Schilddrüsenhormone im Serum vor und nach Aufenthalt in der Antarktis, Chengli et al., 2003, **nur in Ausschnitten übernommen**, Übersetzung: Cornelia Bittmann

Tabelle 8: Schilddrüsenhormone im Serum vor und nach Aufenthalt in der Antarktis, Chengli et al, 2003, nur teilweise übernommen , Übersetzung: Cornelia Bittmann		
	einen Tag vor Abreise in die Antarktis (10. Dezember 1999)	einen Tag nach Rückkehr nach Peking 54 Wochen später (25. Dezember 2000)
Schilddrüsenhormone		
totales T3 (nmol/l)	2,41 +/- 0,39	2,40 +/- 0,25
freies T3 (pmol/l)	5,10 +/- 0,34	5,28 +/- 0,17
totales T4 (nmol/l)	103,8 +/- 15,07	93,23 +/- 12,10
freies T4 (pmol/l)	17,89 +/- 2,08	18,37 +/- 1,21
TSH (mU/l)	1,54 +/- 0,46	2,10 +/- 0,53
Noradrenalin (NE) (pmol/l)	3729 +/- 780,1	4042 +/- 1158

Saisonale Veränderungen der Schilddrüsenfunktion einhergehend mit dem Polar-T3-Syndrom sind signifikant assoziiert mit negativen Stimmungsveränderungen, wie zum Beispiel Depression oder Aggression, bekannt als Winter-over-Syndrom.

Die Verlässlichkeit der Studie ist aber nur bedingt gegeben, da nur zu zwei weit auseinanderliegenden Zeitpunkten Messwerte bestimmt werden konnten und die Probandengruppe mit zehn männlichen Personen recht klein war. Die Stimmung kann auch durch andere Variablen bestimmt worden sein, welche dazu auch noch interkulturell unterschiedlich ausgeprägt sein können. Außerdem können die Höhenunterschiede, die unterschiedlichen Temperaturen oder Breitengrade, sowie die Länge der Sonneneinstrahlung pro Tag als Störvariable zusätzlich die Schilddrüsenfunktion

beeinflussen. Da eine interhormonelle Zusammenarbeit besteht, wie vorher bereits erwähnt wurde, können auch Unregelmäßigkeiten in anderen Hormonsystemen (HHN-Axe, sympathisches Nervensystem) die Ergebnisse beeinflussen. Zusammenfassend kann man also postulieren, dass Veränderungen der Schilddrüsenhormone in polarer Umgebung einen Anpassungsvorgang des Körpers darstellen, um auf niedrige Temperaturen zu reagieren und die Stoffwechselrate anzupassen. Chengli et al. recherchierten, dass sich bei einer Verabreichung einer geringen Dosis - 50 Mikrogramm – L-Thyroxin nach vier Monaten Polaraufenthalt die kognitive Leistung eines Probanden signifikant verbesserte.

Nun beschäftigen wir uns mit der Arbeit von Perello et al. (2). Die Forschungsgruppe entdeckte, dass der hauptsächliche Aktivator der HHS-Axe auf Ebene des Hypothalamus bei Kälteeinfluss Noradrenalin ist. Dort stimuliert Noradrenalin die Biosynthese und die proteolytische Weiterverarbeitung von proTRH durch Hochregulierung der Prohormonkonvertaseenzyme. Auf dieses Konzept kamen die Forscher durch mehrere Ansätze. Viele Neuropeptide, werden aus inaktiven Vorstufen hergestellt. TRH ist hierbei ein wesentliches Peptid, abgeleitet von proTRH, durch posttranslationale Weiterverarbeitung.

Hinzu kommt, dass die Schilddrüsenhormone Schlüsselfaktoren des Energiestoffwechsels darstellen. Sie aktivieren mitochondriale Abkupplungsproteine im peripheren Gewebe. Durch vorherige Studien, welche Perello et al. recherchierten, war ersichtlich, dass die Kälteeinwirkung die HHS-Axe auf Ebene des Hypothalamus aktiviert durch die Erhöhung von proTRH mRNA im PVN. Diese Aktivierung ist überlebenswichtig, wie deutlich daran gezeigt wird, dass Ratten mit Schilddrüsenunterfunktion in kalter Umgebung nicht überleben.

Das Versuchsdesign dieser Studie beruhte darauf, dass zwei Gruppen mit Versuchstieren gebildet wurden. Während die Kontrollgruppe der Ratten weiterhin bei 22° Celsius gehalten wurde, wurden die Probandentiere in einen Raum von 4° Celsius gebracht. Nun beobachtete man, dass die Versuchstiere, die der Kälte ausgesetzt waren, die gleichen Veränderungen der HHS-Axe zeigten, wie die hypothalamischen Neurone der Tiere, welchen man vorher in einem separaten Versuch Noradrenalin injiziert hatte. So sah man, dass Kälte die Produktivität der HHS-Axe steigerte, TRH erhöhte und die Biosynthese der Prohormonkonvertasen (PC) im PVN steigerte.

Außerdem fand man nach einer Stunde Kälteexposition signifikante ($P < 0,05$) Erhöhungen in preproTRH (1,5-fach), PC 1/3 (2-fach) und PC 2 mRNA (1,5-fach). Nach drei Stunden in der Kälte waren die Konzentration der TRH-Peptide im PVN erhöht, wobei sie in der Eminentia mediana des Hypophysenstiels absank. Vermutlich aufgrund der dortigen, eigenen Neurosekretion, denn TSH und T4 sind zu diesem Zeitpunkt erhöht in ihren Werten, was über Feedbackmechanismen bekanntlicherweise den TRH-Spiegel senkt.

Um nun die adrenerge Komponente der Stimulation der HHS-Axe bei Kälte genauer zu beleuchten experimentierte man mit dem nicht-selektiven alpha-Blocker Phentolamin und als beta-Blocker benutzte man Propranolol. Hierbei entdeckte man, dass Propranolol-vorbehandelte Ratten nach einer Stunde Kälte eben keine Erhöhung von preproTRH mRNA im PVN hatten. Dazu hingegen blockten Phentolamininjektionen die durch Kälte ausgelöste Verringerung von TRH in der Eminentia mediana des Hypophysenstiels. Die kälteinduzierte Erhöhung von TRH im PVN blieb davon jedoch unbeeinträchtigt und glich den Werten der Kontrollgruppe.

Tabelle 7: Kälte aktiviert die HHS-Axe und die Prohormonkonvertasen im hypothalamischen PVN der Ratte, Perello et al. 2007, Übersetzung: Cornelia Bittmann

Tabelle 7: Kälte aktiviert die HHT-Axe und die Prohormonkonvertasen im hypothalamischen PVN der Ratte		
	Kontrollgruppe	Kälteexposition
PreproTRH mRNA (vgl. zur Kontrollgruppe)	1,02 +/- 0,05	1,50 +/- 0,06°
ProTRH-bezogene Peptide im PVN (fmol/mikrogramm)	19,9 +/- 0,4	33,9 +/- 3,3°
TRH in PVN (pg/mikrogramm)	0,78 +/- 0,06	1,63 +/- 0,11°
TRH in der Eminentia mediana (pg/mikrogramm)	2,03 +/- 0,14	1,46 +/- 0,09°
TSH (ng/ml)	1,45 +/- 0,10	3,36 +/- 0,33°
T4 (Mikrogramm/dl)	4,41 +/- 0,17	6,51 +/- 0,33°
PC1/3 mRNA im PVN (vgl. zur Kontrollgruppe)	1,05 +/- 0,06	1,93 +/- 0,15°
PC2 mRNA im PVN (vgl. zur Kontrollgruppe)	1,00 +/- 0,05	1,50 +/- 0,09°
PC1/3-Proteine im PVN (AUI)	359 +/- 27	611 +/- 42°
PC2-Proteine in PVN (AUI)	322 +/- 23	450 +/- 27°

Ratten wurden entweder bei Raumtemperatur (22°C) oder bei 4°C getötet. Die mRNA wurde quantifiziert 1 Stunde nach der Behandlung über RT-PCR mit spezifischen Primern; die Werte wurden angeglichen über GAPDH mRNAs und wurden verglichen als Stimulation gegenüber den Werten der Kontrollratten. Die Proteinlevel wurden festgelegt 3 Stunden nach der Behandlung. PC-Proteinlevel wurden durch Western Blot gemessen und erklärt als willkürliche Intensitätslevel (AUI). TRH und TRH-bezogene Peptide wurden durch RIA gemessen und die Werte in angegeben in Pikogramm oder Femtomol pro Mikrogramm des Proteins. Plasma-TSH und T4 wurden auch durch RIA gemessen. (° = P < 0,05 gegenüber der Kontrollgruppe)

Außerdem wurde herausgefunden, dass die Aktivierung von TRH-Neuronen durch Kälte im hypothalamischen PVN einhergeht mit der Aktivierung des pCREB – Signalweges (pCREB = cAMP response element binding protein). Dies ist der intrazelluläre Weg, über welchen die

Antwort der TRH-Neurone auf Kälte weitergegeben wird. Etwa fünfundvierzig Minuten nach Kälteexposition beobachtete man eine massive Erhöhung der Anzahl der Neurone mit pCREB-Färbung im Zellkern in der Histologie (Signifikanz: $P < 0,05$) – insbesondere im parvozellulären Anteil des PVN. Propanololvorbehandlung blockte diesen Effekt wiederum gänzlich.

Zusammenfassend kann man sagen, dass - wie vorherige Studien bereits nahelegten - eine Erhöhung von preproTRH mRNA im PVN, TRH-Ausschüttung in der Eminentia mediana des Hypophysenstiels und die Plasmalevel von TSH und T4 bei Kälte ansteigen. Noch spezieller gesagt steigt der Anteil an preproTRH mRNA rapide, aber nur vorübergehend an. So ist die Spitze bereits ein bis zwei Stunden nach Kälteexposition erreicht, hält jedoch nur für längstens achtundvierzig Stunden an. Es gibt die berechtigte Annahme, dass Noradrenalinafferenzen den Effekt von Kälte auf die HHS-Axe über zwei verschiedene Wege vermittelt. Zum einen über Synapsen mit TRH-Neuronen im PVN und zum anderen über Verbindungen zur HHS-Axe in der Eminentia mediana. Beide Ebenen sind nach Resultaten dieser Studie wichtig für die Kälteaktivierung der TRH-Neurone. Man sieht hier auch zum ersten Mal, dass alpha- und beta-Rezeptoren des sympathischen Nervensystems verschiedene Aufgaben in der Übermittlung einer Kältereaktion auf TRH-Neurone haben, jedoch sticht heraus, dass vor allem dem beta-Adrenorezeptor dabei die Hauptaufgaben zukommen. Zeigen konnte man dies anhand dessen, dass die Phosphorylierung von pCREB, welcher einer der initialen Schritte der kälteinduzierten Aktivierung von TRH-Neuronen ist, ebenso von beta-Adrenorezeptoren aktiviert wird.

Man konnte auch zeigen, dass pCREB und der Schilddrüsenhormonrezeptor an der gleichen Sequenz im preproTRH-Promoter binden. Diese beiden haben jedoch entgegengesetzte Funktionen. Daher kann es durchaus möglich sein, das hohe, kälteinduzierte pCREB-Level die negative Feedbackreaktion von T3 überschreiben. Man fand hier also noch unbekannte Ansatzpunkte um neue Medikamente bei zentraler HHS-Axenfehlfunktionen zu entwickeln.

Vergleichend hierzu erforschten Sotelo-Rivera et al (29) den Einfluss von Kälte nach Kortikoidverabreichung. Cortisol stellt, wie das adrenerge System, einen Stressfaktor dar. In Tieren mit Temperaturhomöostase garantieren effektive wärmegenerierende Stoffwechselmechanismen das Überleben in kalten Gefilden. Als Antwort auf kalte Außentemperaturen oder einen Abfall der Körperkerntemperatur werden temperatursensible Signale über synaptische Wege zur Area preoptica übermittelt, welche wiederum Veränderungen in Neuronen des dorsomedialen Hypothalamus auslösen, die in die ventrale Medulla oblongata projizieren. Dies führt nun zu einer schnellen Antwort des sympathischen Nervensystems, welches Kältezittern und Vasokonstriktion auslöst. Außerdem wird im braunen Fettgewebe durch Entkoppeln der Atmungskette Wärme erzeugt, was Energie

verbraucht. Daneben wird die HHS-Axe aktiviert und TRH-, TSH- und Schilddrüsenhormonkonzentration steigen. Die Wichtigkeit der Schilddrüsenhormone für die Wärmeproduktion wird sehr gut dargestellt durch die beeinflusste Wärmeentwicklung in Tieren mit Schilddrüsenunterfunktion oder D2-Knockout Mäusen. Sotelo – Rivera et al. postulierten zunächst, wie auch Perello et al., dass Kälteexposition für eine Stunde die proTRH mRNA Expression in hypophysiotrophischen und rostralen Untereinheiten des PVN erhöht, genauso wie die Plasmalevel von TSH. Neu dazu kam, dass die Deiodinaseaktivität (D2 = Deiodinase 2) im braunen Fettgewebe ebenfalls zunahm. Man erkannte nun, dass die Kortisolinjektionen einige, durch Kälte bedingten Reaktionen blockierten. So erhöhte sich die TSH-Serumkonzentration nicht, genauso wenig, wie die D2-Aktivität im braunen Fettgewebe. Jedoch unterscheiden sich die verschiedenen Anteile des PVN und seiner TRH-Neurone in ihrer Reaktion auf Kortisol und Kälte. So maß man die höchste TRH mRNA Expression - und damit die größte Reaktion auf Kälte – in mittleren und kaudalen Anteilen des PVN. Die vermehrte TRH mRNA Expression wurde nach Kortisolinjektion bei Kälte nicht beobachtet. Die Level glichen eher denen ohne Kälteeinfluss, nur mit Injektion von Kortisol. Allerdings fand man im rostralen PVN eine verstärkte Reaktion nach Kortisolgabe und Kälteeinfluss.

Weiterhin erhöhte sich die TSH-Serumkonzentration bei Kälte, nicht jedoch bei den kortisonbehandelten Tieren. Darüberhinaus wurden keine Veränderungen durch Kälte in der totalen T4- oder T3-Konzentration wahrgenommen. Die kurzzeitige Gabe von Glukokortikoiden hemmt die Stimulation der Phosphokinase A auf die proTRH-Expression in Kulturen von hypothalamischen Zellen und hemmt in vivo die kälteinduzierte Expression im PVN.

Es ist nun schwer zu unterscheiden, ob die Antwort auf Kälte nun durch Glukokortikoide geblockt wird, oder sich ein Ceiling-effekt durch selbige einstellt, der die erwartete Erhöhung der Schilddrüsenhormone überstrahlt. Die Blockade der HHS-Axe durch Kortisol könnte ein Schutzmechanismus des Körpers sein, um auf eine veränderte Stoffwechsellage zu reagieren. Durch die geminderte Antwort auf Stress durch Kälte, ausgelöst durch Glukokortikoide, könnte zu verringertem Energieverbrauch kommen und damit zu Fettleibigkeit. Interessanterweise reagieren die TRH-Neuronen des rostralen PVN auf Kortisol und Kälte identisch, nämlich durch eine erhöhte Expression von pro-TRH mRNA. Dies legt nahe, dass die TRH-Neurone Stress und Temperatur getrennt von den hypophysiotropischen Neuronen verarbeiten. Dieselben Faktoren aktivieren jedoch auch die HHN-Axe.

Kortison - über lange Zeit verabreicht - hemmt die HHS-Axe jedoch, wie vorher in dieser Arbeit schon gezeigt. Die überlebenstechnisch sinnvollste Reaktion der HHS-Axe auf diese unterschiedlichen Stimuli bestimmt nun also die Feineinstellung der Axe. Zusammengefasst

blockiert Stress durch die Einwirkung niedriger Temperaturen also die TRH-Expression im PVN und die HHS-Axe, sowohl in Umgebungstemperatur, als auch in Kälte.

Betrachtet man sich nun die Extremsituation „Kälte“ mit weiteren Extremsituationen, wie „Höhe“ und anderen zusammen, so kann man die Maßnahme „Aufenthalt am Polarkreis“, als besondere Situation mit Einfluss auf die Schilddrüse werten. Dies wurde in der Studie von Palinkas et al. (33) betrachtet. Hierbei wurden zwei verschiedene Gruppen jeweils in Winter und Sommer untersucht. Die eine Gruppe mit Aufenthalt in der Mc Murdo Station bei 12m üN (über normal Null), die andere am Südpol, bei 3880m üN. Dort erkannte man, dass die Südpolprobanden im Sommer signifikant ($p < 0,01$) höhere Schilddrüsenhormonlevel (fT3 und T3, sowie T4) erreichten als Probanden in der Mc Murdo Station. Im Winter allerdings erfuhren die Südpolbewohner eine 39 %-ige Absenkung der TSH – Serumwerte, wobei die Mc Murdo – Bewohner eine Erhöhung von 31,9% verzeichnen konnten ($p < 0,05$). Höhere Schilddrüsenhormonlevel gepaart mit einem geringeren BMI und geringerer Körperkerntemperatur könnte also eine verstärkte metabolische und physiologische Antwort auf kältere Temperaturen und / oder Höhe am Südpol sein. Die Veränderungen in der HHS-Axe bei Aufenthalt in polaren Regionen ist hinreichend als Polares – T3 – Syndrom bekannt, wie auch hier schon in den vorherigen Arbeiten erwähnt. Dieses Syndrom ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung des TRH, des stimulierten TSH's und des unstimulierten TSH's (nicht durch TRH zur Ausschüttung stimuliert, sondern de Novo ausgeschüttet), ohne eine Blockade der Hypophyse für den, durch Schilddrüsenhormone bedingten, Feedbackmechanismus. Darüber hinaus schrieb man diesem Syndrom eine geringe Abnahme des fT3 und des fT4, eine Verdoppelung des T3 - Verteilungsvolumens und der Plasmakonzentration, sowie eine kleine Verminderung des T4 – Verteilungsvolumens zu. Wenn man nun diese Parameter durch Anpassung an die Sollwerte verändert (durch Thyroxinsupplementation), erhöht man so die geistige Leistungsfähigkeit der Expeditionsleute. 64 nmol/tag (50 Mikrogramm) Thyroxin erhöhen die geistige Leistung bei einem genormten Computertest um 11 %. Die Genauigkeit der Probanden korrelierte mit dem fT4 – Spiegel ($p < 0,01$).

Die TSH – Level der Expeditionsleute der Antarktis folgen einem jahreszeitenangepassten Muster mit Spitzen im November. Dasselbe Muster konnte man auch bei Einheimischen der Arktis beobachten und in vorherigen Studien nachweisen.

Im Sommer hatten die Südpolbewohner signifikant höhere Schilddrüsenhormonlevel (fT3, T3 und T4) ($p < 0,01$), hierzu hatten Südpolbewohner eine höhere Serum-T3-Konzentration im Winter, als Mc Murdo – Bewohner. Eine signifikante Erhöhung dieser Hormone wurde auch während der Reise zum Südpol gefunden. Spearman Korrelationen entstanden bei fT3 und T3 mit dem BMI (Body mass index) ($p < 0,01$ und $0,05$), systolischem - ($p < 0,001$ und $0,05$)

und diastolischem Blutdruck ($p < 0,001$), Triglyzeriden ($p < 0,001$), Noradrenalin ($p < 0,001$) und invers korreliert mit HDL (high density lipoprotein) ($p < 0,001$ und $0,05$). FT3 war assoziiert mit Kraft ($p < 0,001$) und T3 mit der Herzfrequenz ($p < 0,001$), Cholesterin ($p < 0,01$), LDL (low density lipoprotein) ($p < 0,05$) und invers korreliert mit der Trommelfelltemperatur ($p < 0,05$). FT4 und T4 waren beide invers korreliert mit der Trommelfelltemperatur ($p < 0,05$) und Noradrenalin ($p < 0,001$ und $0,05$). FT4 alleine ist positiv assoziiert mit Adrenalin ($p < 0,05$) und invers assoziiert mit HDL ($p < 0,05$), Fatigue ($p < 0,05$) und Depressionen ($p < 0,01$). T4 alleine ist positiv assoziiert mit Cholesterin ($p < 0,05$), HDL ($p < 0,05$), LDL ($p < 0,05$), mit kognitiven Antworten auf komplizierte Fragen ($p < 0,05$) und invers assoziiert mit Adrenalin ($p < 0,01$). TSH war korreliert mit Kortisol ($p < 0,001$). Tg war invers korreliert mit der Effizienz bei der Bewältigung schwerer Aufgaben ($p < 0,01$) und Kraft ($p < 0,001$), und positiv korreliert mit Cholesterin ($p < 0,001$), HDL ($p < 0,001$), LDL ($p < 0,05$), Reaktionszeit auf schwere Aufgaben ($p < 0,05$) und Fatigue ($p < 0,01$).

T3 und T4 erschienen höher am Südpol, als in der Mc Murdo – Station. Dies konnte in vorherigen Studien auf die Höhe bezogen werden. Die Veränderungen des T3 und des TSH an beiden Stationen im Winter, deutet darauf hin, dass die TSH - Ausschüttung durch peripher – umgewandeltes T3 unterdrückt wird. Deshalb sinkt der TSH – Spiegel und die fT3 – Konzentration steigt. Außerdem hat man zusätzlich eine erhöhte Aufnahme von Iod in die Schilddrüse auf einer Höhe von 3740m bis 5080m festgestellt. Diese Studie fand auch zum ersten Mal eine Erhöhung des T3 und des T4 am Südpol im Sommer, was Veränderungen der HHT – Axe bei Höhe und Kälte für einen Monat nahelegt. Andere Studien sagten laut Autoren dazu noch aus, dass eine fT3 - und T3 – Reduktion, eine Verdoppelung der T3 – Clearance und eine Verringerung der T4 - Clearance stattfanden.

Die Studie sollte insgesamt allerdings mit Vorsicht betrachtet werden, denn sie hat einige Schwächen. So zum Beispiel der lange Abstand zwischen den Messungen, die geringe Personenanzahl der Kontrollgruppe und leider war den Studiendesignern nicht viel darüber bekannt, was die Expeditionspersonen an den Stationen arbeiteten und wie lange. Also werden auf jeden Fall weitere Studien benötigt, um die genauen Variablen mit Einfluss auf die Schilddrüse auseinanderzuhalten, wie zum Beispiel: Höhe, Breitengrad, Temperatur, etc.

Umweltstress kann auch durch Strahlung verschiedenster Art auf die Schilddrüse einwirken. Die erste wichtige Studie zu diesem Unterthema ist die von Leporati et al. (12). Hier wird ein besonderes Augenmerk auf die Ethiopathogenese des Morbus Basedow gelegt, wie vorher schon in anderem Zusammenhang erwähnt. MB ist eine Polygenetische, multifaktorielle Erkrankung, die sich durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedenster Faktoren

entwickelt und im Verlust der Immuntoleranz gegenüber der Schilddrüsenantigene und der Entwicklung einer Autoimmunreaktion endet.

Tabelle 9: Umweltfaktoren, die mit MB assoziiert sind, Loporati et al., 2015, Übersetzung: Cornelia Bittmann

Tabelle 9: Umweltfaktoren, die mit MB assoziiert sind, Loporati et al, 2015, Übersetzung: Cornelia Bittmann	
Faktor	Beispiel
Diät	Iodexzess, Selendefizit, Vitamin-D-Defizit
Verschmutzung	Radioiod, (Tabak-)Rauch
Hormone	weibliches Geschlecht, Schwangerschaft und Post-partum
Infektionen	Yersinia Enterocolica, Helicobacter pylori
Medikamente und therapeutische Vorgänge	Interferon-alpha, Lithium, Amiodaron, Alentuzumab, Knochenmarkstransplantation, Highly active antiretroviral therapy (HAART)*
* Nach Wiederherstellung des Immunsystems: Morbus Basedow	

Im genaueren interessieren wir uns nun für Strahlung durch anti-thyroidale Therapie durch radioaktives Iod und Rauchen, da in Zigaretten nach neuster Studienlage auch radioaktive Bestandteile inhaliert werden.

Man konnte in dieser Arbeit also nachweisen, dass eine Schilddrüsenüberfunktion bei bekanntem MB, nach wiederhergestellter Immunsystemfunktion post-partum, erneut auftreten kann, obwohl sie anti-thyroidal bis zur Remission behandelt wurde.

Das Rauchen erhöht, abseits seiner radioaktiven Komponente, die Bildung freier Radikale und verringert die Anzahl der Antioxidantien im Blut. Raucher, die nun mit Thyreostatika behandelt wurden, haben nun erhöhtes Risiko eine Orbitopathie zu entwickeln und dazu schlechtere Resultate, wenn man die Schilddrüsenfunktion oder die Autoimmunität nach Behandlung betrachtet. In Individuen mit entsprechender Genetik scheinen Schilddrüsen-schäden durch Radioiodtherapie prädisponierend zu sein für MB. Weil eine Radioiodtherapie massive Mengen an Schilddrüsenantikörpern entstehen lässt, ist die Erkrankung mit MB, sowie die Entwicklung von TSH-Rezeptorantikörpern eine wohlbekannte

Folge der Behandlung eines Schilddrüsenadenoms oder der knotigen Struma. Dieser Forschung zufolge führt also eine Interaktion zwischen genetischen und Umweltfaktoren zum Verlust der Immuntoleranz und zum Beginn einer Autoimmunreaktion gegen den TSH-Rezeptor.

Das Themengebiet „Strahlung“ ist ein sehr heterogen aufgestelltes Gebiet, da verschiedenste Arten auf die Schilddrüse einwirken können. Zum einen wäre da die atomare, also ionisierende Strahlung, auf welche die erste Studie einging, zum anderen die nicht-ionisierende Strahlung durch Elektromagnete. Zunächst befassen wir uns mit der Studie von Misa-Agustino et al (31), welche den Titel „Nicht-ionisierende Strahlung bedingt Veränderungen in der Schilddrüsenmorphologie und Expression von HSP 90“ hat. Im Versuchsaufbau wurde das linke vordere Rattenbein mit einem Maximum von 2,45 GHz bestrahlt, um die Veränderungen in der nahegelegenen Schilddrüse zu studieren. Die Strahlung sollte nicht unmittelbar einwirken, um keine direkten thermischen Schädigungen in der Drüse zu verursachen. Die Bandbreite von 2,4 – 3 GHz nicht-ionisierender Strahlung ist im Alltag durch Smartphones, Wi-Fi, Bluetooth oder auch Magnetresonanztomographen gegeben. Da die Schilddrüse sehr oberflächlich im Körper liegt, ist sie ein potentiell anfälliges Organ für elektromagnetische Strahlung. Die Follikel sind die funktionelle Einheit der Schilddrüse und die Größe variiert je nach Aktivität. Jedoch sind periphere Follikel größer als zentrale, da sie verschiedene Mengen an Kolloid enthalten. Misa-Agustino et al recherchierten einen erheblichen Einfluss auf die HHS – Axe durch Einwirkung von Mikrowellen der Frequenz 2,45 GHz, es wurde die Körperkerntemperatur verändert, das Verhalten des Probanden und die Konzentration der Schilddrüsenhormone inklusive TSH. Neunzig Minuten nach der Bestrahlung mit der höchsten Intensität zeigten sich die peripheren und zentralen Follikel vergrößert und die peripheren Septen haben sich verdickt. Die Septendicke zeigte eine Abhängigkeit zu der Funktion „Bestrahlung x Zeit nach Einstrahlung“. 24 Stunden nach der Bestrahlung waren dann auch nur periphere Follikel, die bei 12 Watt bestrahlt wurden wieder kleiner. Bei wiederholter Bestrahlung durch 3 Watt allerdings vergrößerten sich die peripheren Follikel wieder. Interessant war auch, dass der Strahlungseffekt größer war nach einmaliger Anwendung, als nach mehrfacher. Würde sich diese Vergrößerung nicht zurückbilden, könnte die Funktion der Schilddrüse beeinflusst werden.

Auch beschreibt diese Arbeit eine Verknüpfung zwischen erhöhter Follikelgröße und verringerter Drüsenfunktion im physiologischen Zustand. Diese morphologischen Veränderungen im Schilddrüsengewebe könnten eine Reaktion der übergeordneten Zentren der HHS-Axe auslösen. Die morphologischen Veränderungen der Schilddrüse waren abhängig von der Zeit nach Bestrahlung ($p < 0,001$), nicht jedoch vom Energielevel ($p =$

0,896). Der Effekt der Energie hing nicht von der Zeit ab, die das Rattenbein der Strahlung ausgesetzt war ($p = 0,392$). Das Ausmessen der peripheren Follikel zeigte, dass im äußeren Teil der Drüse größere Veränderungen stattfanden, als im Inneren.

Das Hitzeschock-Protein 90 (HSP 90) ist ein Chaperon. Es ist an der Entstehung verschiedener Krebsarten der Schilddrüse beteiligt und es kommt dort häufiger vor, als in normalem Gewebe. Eine akute subthermale Bestrahlung mit 2,45 GHz für 30 Minuten kann das zelluläre Stresslevel im Rattenhypothalamus und in der Schilddrüse erhöhen, ohne initial die Apoptosekapazität zu verändern. Die Zellexpression von HSP kann jedoch sehr wohl verändert werden bei dieser Intensität. Die Verteilung von HSP 90 in der Schilddrüse variiert in Abhängigkeit zur Energie, die einwirkte. Die Verteilungsbreite des Proteins in den Membranen der Schilddrüse und in den Zellen war verringert nach einmaliger und wiederholter Strahlungsbelastung. Die Fundorte dieses Proteins in der Drüse sprechen für eine wichtige Bedeutung für die Erhaltung von Drüsenarchitektur und Morphologie. HSP 90 könnte also als Indikator für eine potentielle Schädigung der Drüse dienen.

Im Großen und Ganzen kann man also sagen, dass die Schilddrüse an sich schon ein Organ ist, indem viele oxidative Prozessen stattfinden. Dort kann es durch weiteren oxidativen Stress, zum Beispiel in Form von Strahlung, zur weiteren Schädigung von Makromolekülen kommen kann, und somit Pathologien oder sogar Krebs begünstigt werden kann. Jedoch konnte eine direkte Beziehung zwischen onkologischen Erkrankungen der Schilddrüse und Strahlung noch nicht nachgewiesen werden.

In der Studie von Kunt et al (32) geht es allerdings eher um den krankmachenden Effekt von Hochspannungsleitungen, gemessen an Individuen, die in der Nähe wohnen bzw. regelmäßig dem Einfluss der Leitungen ausgesetzt werden. Die Arbeit bestätigte eine Vergrößerung des anteroposterioren Diameters des linken Schilddrüsenlappens, sowie eine Verringerung von $fT4$ in der Probandengruppe nach langfristiger Strahlungseinwirkung. TSH und $fT3$ blieben hiervon unbeeindruckt.

Es wird außerdem vermutet, dass ein Langzeitkontakt mit elektromagnetischen Feldern den Schilddrüsenstoffwechsel beeinflussen kann. Um kurz zu erläutern: der Körper verhält sich wie eine elektromagnetische Maschine. Deshalb hat jeder Mensch ein elektromagnetisches Feld um sich herum indem sich verschiedenste Ladungen bewegen. In der Umgebung des Menschen befinden sich viele unterschiedliche Magnetfelder, wie zum Beispiel Smartphones, PCs, elektrische Haushaltsgegenstände und natürlich auch Hochspannungsleitungen. Die elektromagnetische Balance des Körpers wird durch diese Felder gestört.

Die Probandengruppe bestand nun aus Arbeitern an Hochspannungsleitungen mit Arbeitserfahrung von 15,9 +/- 6,72 Jahren. In den Untersuchungen fielen zunächst geringere ft3 und TSH – Spiegel auf, die sich später jedoch nicht als signifikant entpuppten. Das ft4 jedoch war signifikant gesenkt in den Probanden. Im Ultraschall maß man den anteroposterioren Diameter der Schilddrüse, fand jedoch nur den linken signifikant vergrößert ($p < 0,05$).

Interessant war auch, dass keine signifikanten Unterschiede bei Probanden und Kontrollen in Punkto Knotenanzahl und Parenchym bestanden. Die Hochfrequenzwellen im elektromagnetischen Bereich der Leitungen lösen Gewebeverletzungen durch Hitze aus, während die dortigen Niedrigfrequenzwellen bei Langzeiteinwirkung durch chemische Veränderungen gefährliche Effekte im Gewebe auslösen können. Außerdem erhöhen die Wellen den Magnesium-, Salz-, sowie den Calciumgehalt im Blut und erhöhen den oxidativen Stress.

Tabelle 10: Vergleich von Schilddrüsenfunktionstests und Schilddrüsendurchmessern zwischen den Gruppen, Kunt et al. 2016, Übersetzung: Cornelia Bittmann

Tabelle 10: Vergleich von Schilddrüsenfunktionstests und Schilddrüsendurchmessern zwischen den Gruppen, Kunt et al 2016, Übersetzung: Cornelia Bittmann			
gemessene Parameter	Kontrollgruppe	Studiengruppe	P - Wert
ft3, haupt +/- SD	3,34 +/- 0,32	3,22 +/- 0,51	0,302*
ft4, haupt +/- SD	1,21 +/- (0,92 - 2,67)	1 (0 - 3,19)	<0,001**
TSH	1,66 (0,48 - 4,34)	1,41 (0,01 - 7,72)	0,180**
RapD	16,15 (12,5 - 24)	18 (8 - 37)	0,056**
LapD	15,6 (12,1 - 24,3)	17 (10 - 30)	0,037**
Isthmus D	3,35 (2,20 - 5,9)	3,3 (1 - 13)	0,647**

Anmerkungen: *unabhängiger T-Test und **Mann-Whitney U-Test wurde angewendet. Die Daten wurden als Median aufgeführt (Minimum - Maximum), außer es wurde anders angegeben. Bold P-Werte zeigten, dass die Unterschiede statistisch signifikant waren ($p < 0,05$). **Abkürzungen:** RapD = rechter anteroposteriorer Diameter, LapD = linker anteroposteriorer Diameter, Isthmus D = Diameter des Schilddrüsenisthmus, TSH = thyroidea stimulierendes Hormon, ft3 = freies Triiodthyronin, ft4 = freies Thyroxin, SD = Standardabweichung

Die wiederholte Einwirkung von elektromagnetischer Strahlung bei den Arbeitern über eine lange Zeit hindurch erzeugt chronisches Leiden, jedoch erst Jahre später. Der Körper ist nämlich nicht in der Lage den Schaden zu reparieren, bis schon der nächste erzeugt wird. Die Schäden sammeln sich somit langfristig weiter an, auch wenn die Strahlung nur durch geringe Frequenzen einwirkt.

Bei der Recherche für diese Arbeit stießen die Kollegen auf sehr widersprüchliche Aussagen. Man fand zum Beispiel keine Veränderung nach Bestrahlung, dann fand man in einer anderen Studie Veränderungen in einzelnen Hormonen; in wiederum anderen fand

man keine Veränderungen bezüglich des Krebsrisikos. Man kam also in dieser Studie zu dem Schluss, dass kein signifikant höheres Risiko für Knoten der Schilddrüse oder Parenchymveränderungen gegeben ist, jedoch die Vergrößerung der Drüse sehr wohl Signifikanz hat. Jedoch ließ sich dies schwer bestimmen, da es keine Ultraschallvoraufnahmen der Schilddrüsen der Probanden gab.

Tabelle 11: verwendete Studien zum Umweltstress

Nummer	Titel	Stressart	Experimentart	Anzahl Probanden	Kurzzusammenfassung	Retro-/Prospektiv	Stressdauer	gemessene Schilddrüsenparameter	Autoren
2	Kälte erhöht die Boisynthese und proteolytische Verarbeitung von Prototyropin-Releaseing-Hormon im Ncl. Paraventricularis des Hypothalamus über β -Adrenorezeptoren	Umweltstress (Kälte) UND chemischer Stress (Noradrenalin)	Tierexperiment (Ratten)	keine Angabe	Kälte und Norepinephrin induzieren Pre-Pro-TRH RNA, TRH-Sekretion und TSH/T4-Plasmalevel, sowie Enzyme die in die Herstellung dieser Hormone involviert sind(PC1-3)	Pro	1 bis 3 h	TRH-Sekretion, TSH, T4 erhöht	M. Perello, R. C. Stuart, C. A. Vaslet, E. A. Nilini
12	Ätiopathogenese der Basedowischen Krankheit	verschiedene Stressarten (Strahlung, Bakterien, etc.)	verschiedene /	/	Schwangerschaft, Östrogen, überstimuliertes Immunsystem, Iodinüberschuss, Vitamin-D-Mangel, Selenmangel, oxidativer Stress, Rauchen, Infektionen und psychischer Stress begünstigen TSH-Rezeptor-Antikörperproduktion bei M. Basedow	Retro	verschieden	Schwangerschaft, Östrogen, überstimuliertes Immunsystem, Iodinüberschuss, Vitamin-D-Mangel, Selenmangel, oxidativer Stress, Rauchen, Infektionen und psychischer Stress begünstigen TSH-Rezeptor-Antikörperproduktion bei M. Basedow	P. Leporati, G. Gropelli, F. Zerbini, M. Rotondi, L. Chiovato
18	Trennung Neugeborener von der Mutter (nach Geschlecht), die Expression von TRH und TRH-Ektoenzym im Rattenhypothalamus und die Antwort der SD-Axe auf Hungern	psychischer Stress (Trennung von Mutter) UND physischer Stress (Hungern)	Tierexperiment (Ratten)	ca. 40 Ratten (in 2 Experimenten)	Trennung von Mutter verändert HPT-Axe Hunger verändert die Veränderungen ausgelöst durch Trennung von Mutter	Pro	3 h täglich für 19 Tage (Lebenstag 2 bis 21) Trennung von Mutter 48 h Hungern am 75. Lebensstag	Trennung: male: TSH, T3, T4 verringert female: TRH erhöht, TSH verringert, T3 verringert oder erhöht Hungern: male: TRH, TRHde, TSH, T4 verringert female: TRH, TSH, T3, T4 verringert	L. Jaimes-Hoy, M. Gutierrez-Mariscal, Y. Vargas, A. Perez-Malsonado, F. Romero, E. Sanchez-Jaramillo, J.-L. Charli, P. Joseph-Bravo
26	Neuroendokrine Veränderungen in Übergewichtigen Patienten mit Schlafapnoesyndrom	Umweltstress (O2-Mangel)	verschiedene /	/	FT4, TSH verringert, T3, T4 normal	Retro	verschiedene	FT4, TSH verringert, T3, T4 normal	F. Lanfranco, G. Motta, M. A. Minetto, M. Baldi, M. Babbo, E. Ghigo, E. Arvat, M. Maccario

Nummer	Titel	Stressart	Experimentart	Anzahl Probanden	Kurzzusammenfassung	Retro-/Prospektiv	Stressdauer	gemessene Schilddrüsenparameter	Autoren
27	Antwort auf Hypoxie, ausgelöst durch Höhengraufenthalt, auf die hormonelle Reaktion auf hypothalamische Faktoren	Umweltstress (O ₂ -Mangel)	Menschenexperiment	8 Männer	Höhe beeinflusst die HPT-Axe nicht, alles bleibt reagibel Die HPT-Axe wird getriggert von vor allem Noradrenalin	Pro	3-4 Tage auf 4.350 m üM	FT ₃ , T ₃ , FT ₄ , T ₄ , T ₃ /T ₄ -Quotient erhöht; TSH normal	J.-P. Richalet, M. Letourmel, J.-C. Souberbielle
28	Veränderungen in Glucose, Glykogen, Schilddrüsenaktivität und hypothalamischen Katecholaminen in der Schlee durch Hungern und Weiterfüttern	Umweltstress, psychischer Stress (Hungern)	Tierexperiment (Schleie)	30 Tiere (3 Gruppen)	Hungern führt zu verringerter Anzahl von SDH im Blut und weniger FT ₄ in der SD SD produziert weniger Hormone Glukokortikoide hemmen T ₃ /T ₄ -Ausschüttung	Pro	1 Woche Hungern	T ₃ und T ₄ verringert T ₄ -Abgabe verringert	N. De Pedro, M.J. Delgado, B. Gancedo, M. Alonso-Bedate
29	Eine direkte Injektion von Kortikoiden erhöht die TRH-Expression im Ncl. PVN, aber wirkt entgegengesetzt der schnellen Antwort der HPT-Axe auf Kälte in Ratten	Umweltstress (Kälte)	Tierexperiment (Ratten)	24 Ratten	Kortikoide und Kälte erhöhen beide unabhängig voneinander die Pro-TRH-Expression Kortikoidgabe NACH Kälte bremst die Expression um Energie zu sparen	Pro	1 h	pro-TRH-Expression erhöht durch entweder Kälte oder Glukokortikoide	I. Sotelo-Rivera, L. Jaimes-Hoy, A. Cote-Velez
30	Effekt von antarktischer Umgebung auf Hormonlevels und Zustand der chinesischen Expeditionen	Umweltstress (Kälte) UND psychischer Stress (Isolation)	Menschenexperiment	10 Männer	TSH-Erhöhung und T ₃ /T ₄ -Absenkung -> polares T ₃ -Syndrom TSH-Erhöhung -> mehr Fälle von Fatigue T ₄ -Verringerung -> Spannungsangst, Depression, Stimmungsschwankungen nehmen zu	Pro	54 Wochen	TSH erhöht, T ₃ und T ₄ verringert	X. Chengli, Z. Guangjin, X. Quanfu, Z. Shandong, D. Guoyuan, X. Yanzen, L. A. Palinkas
31	Nicht-ionisierende Strahlung bedingt Veränderungen in der Schilddrüsenmorphologie und Expression von HSP-90	Umweltstress (Strahlung) (Mikrowellen 2,45 GHz)	Tierexperiment (Ratten)	66 Tiere (dabei 10 Kontrolltiere), (3 Gruppen)	SD hypertrophiert in Abhängigkeit zur Strahlendosis und Anzahl der Bestrahlungen	Pro	30 min und 30 min an 10 Tagen	glanduläre Hypertrophie in Relation zu Strahlungsintensität und -häufigkeit	M. J. Misa-Augustino, T. Jorge-Mora, F. J. Jorge-Barreiro, J. Suarez-Quintanilla, E. Moreno-Piquero, F. J. Ares-Pena, E. Lopez-Martin

Nummer	Titel	Stressart	Experimentart	Anzahl Probanden	Kurzzusammenfassung	Retro-/Prospektiv	Stressdauer	gemessene Schilddrüsenparameter	Autoren
32	Einfluss von elektromagnetischer Strahlungsbelastung auf Knochenlichte, SD und oxidativen Stressindex bei Elektrikern	Umweltstress (Strahlung/elektromagnetische Felder)	Menschenexperiment	47 Elektriker 47 Kontrollprobanden	FT4 verringert Durchmesser des linken SD-Lappens grösser Strahlung beeinflusst SD Wahrscheinlichkeit für Knoten höher	Retro	10 Arbeitsjahre als Elektriker	FT4 verringert, Durchmesser linker SD-Lappen grösser	H. Kunt, I. Sentürk, Y. Gönül, M. Korkmaz, A. Ahsen, Ö. Hazman, A. Bal, A. Genc, A. Songur
33	Umwelteinflüsse beeinflussen HPT-Funktion und Verhalten in der Antarktis	Umweltstress (Temperatur, Heligkeitsdauer, Höhe üM)	Menschenexperiment	185 Frauen und Männer (Sommer und Winter) 59 Kontrollgruppe	Entwickeln eines polaren T3-Syndroms (TRH hoch, TSH hoch, keine Hypophysenresistenz gegen T3/T4 -> kein Feedback) Höhere SDH-Levels zeigen höhere Stoffwechsellaktivität	Teils Pro-, teils Retro-spektiv	1 Jahr oder 1 Saison (Winter oder Sommer) Aufenthalt in arktischen Regionen	Reiseantritt: T3 und TSH hoch Sommer: FT3, T3, FT4, T4 hoch, TSH niedrig Winter: T3 hoch, TSH niedrig	L. Palinkas, K. Reedy, M. Shepanek, M. Smith, M. Anghel, G. Steel, D. Reeves, S. Case, N. Van Do, L. Reed

2.1.4. chemischer Stress

In der Gruppe des chemischen Stresses fasse ich einige körpereigene, sowie auch künstlich-hergestellte Stoffe zusammen, die eine Wirkung auf die Schilddrüse generieren. Sicherlich von hoher Relevanz sind hierbei Medikamente, bei denen eine Wirkung auf die Drüse noch nicht bekannt war. Hierbei auch von Bedeutung sind andere Hormone, sowie allgemein die chemischen Veränderungen der HHT – Axe unter Stress.

Den Anfang macht die chemische Interaktion der verschiedenen Hormonsysteme. Wie in dieser Arbeit vorher schon mehrfach herausgestellt, arbeiten die verschiedenen Hormonsysteme im menschlichen Körper verstärkt zusammen um den bestmöglichen Funktionszustand des Körpers zu garantieren. Nun gehen wir auf diese Interaktion genauer ein.

In der Studie von G.Wittmann (4) beäugte man besonders die Beeinflussung von TRH - und CRH - Neuronen durch catecholaminerge Neuronen. Man erkannte hier, dass TRH – und CRH - Neuronengruppen verschiedenste Inputs erhalten, aus unterschiedlichsten Orten des Gehirns, welche ihre Funktion an die Bedürfnisse des Körpers anpassen. Jedoch zeigen hierbei die catecholaminergen Neuronen im PVN durch verschiedenste Co-transmitter-Neurone, dass nicht nur sie die Regulation der CRH- und TRH - Systeme alleine übernehmen, sondern eine Reihe an Feinregulierungen durch die Freisetzung anderer peptidischer Co-Transmitter stattfindet. Da NPY - (Neuropeptid Y) und CART – (Kokain – und Amphetaminregulierte Transkripte) Neurone sitzen nahe an adrenergen Neuronen, die zum PVN projizieren. Sie stimulieren gleichfalls die CRH - und TRH – Neurone. Deshalb kann man postulieren, dass diese Co – Faktoren die Stärke der adrenergen Signale weiter verstärken können. Diese Neurone hemmen allerdings auch die CRH - und TRH – Neurone. NPY zum Beispiel hat eine hemmende Wirkung auf TRH – Neurone durch die Verringerung der CREB – Phosphorylierung und die chronische Minimierung der proTRH mRNA Level im PVN. CART allerdings erhöht die TRH mRNA Level im PVN. Die Bindungsmoleküle von CART sind jedoch immer noch unbekannt. Die Bindung von CART im ventrikulären Teil des Großhirns bedingt eine Phosphorylierung von CREB der CRH - Neuronen, jedoch nicht in den TRH – Neuronen. Man erkennt also hier eine unterschiedliche Wirkung von CART, je nach Neuronenart.

Es fand sich ein weiterer Stoff namens PACAP (adenylatcyclase-aktivierendes Polypeptid der Hypophyse), welcher im Verdacht stand die Transkription der TRH – Gene zu erhöhen, jedoch muss hier noch weiter geforscht werden, um dies sicher zu bestätigen. Interessant ist sicherlich auch die Wirkung von Glutamat, welches die adrenergen Neuronen dahingehend

beeinflusst, dass sie die Signalfrequenz der TRH – Neuronen sehr schnell umstellen kann. Somit regulieren sie vermutlich die Ausschüttung von TRH ins portale Blut.

TRH - Neuronen werden übrigens sehr dicht von noradrenergen Neuronen innerviert - wie das zuständige Laboratorium der Studie herausfand - jedoch sind diese zahlenmäßig immer noch klar den adrenergen Neuronen unterlegen. Katecholamine stehen in der Vermutung auf beides, die Abgabe und Produktion von CRH und TRH, Einfluss zu haben. Dazu passt auch, dass eine Vielzahl an β -Adrenozeptoren auf TRH-Neuronen nachgewiesen wurden. Viele Stimuli werden auf diese Weise in das Schilddrüsensystem integriert. So werden über katecholaminerge Neurone glykämische -, immune -, temperatur – und kardiovaskuläre Reize in die TRH – Neurone der Hypophyse integriert. Diese Reize stellen also Stress für den Körper dar und auf diesem Wege erhält die Schilddrüse ihr Input. Leider ist der einzige definitive Nachweis der Stimulation von TRH – Neuronen durch katecholaminerge Neurone im Bezug auf Kälteexposition gelungen. Um hier die Thermogenese zu stimulieren und die Körpertemperatur zu erhalten, wird bei Kälte (4°C) die TRH – Ausschüttung gefördert und mit ihr steigen TSH und Schilddrüsenhormonlevel, wie weiter vorne bereits erwähnt.

Zum Thema immunologische Reize: Bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) reduzieren T3, T4 und TSH und / oder verringern die proTRH mRNA im PVN trotz der verringerten Schilddrüsenhormone. Die T-Zell abhängige Immunantwort mit ihren unterschiedlichen Zytokinprofilen allerdings schafft eine vorübergehende Erhöhung der hypothalamischen proTRH mRNA in den ersten 24 Stunden nach Infektion. Dies dient der Erhöhung der Prolaktinsekretion, welche für die klonale Expansion der T-Zellen und die Antikörperproduktion notwendig ist. Leider ist die Forschungslage zu CRH – Neuronen wesentlich weitläufiger, als zu TRH – Neuronen. Hier bleibt also noch viel Nachholbedarf in puncto interhormonelle Zusammenarbeit. Nichts desto trotz fand die Studie heraus, dass die TRH – und die CRH – Neuronen im PVN nah beieinander lokalisiert sind und Anlaufstelle vieler neuronaler Verbindungen sind, die ihre Funktion den aktuellen körperlichen Bedürfnissen anpassen. Die katecholaminergen Neuronen, die zu den Neuronengruppen ziehen und diese beeinflussen, kommen aus dem Hirnstamm.

Ebenfalls um diese drei Substanzgruppen und ihre Interaktion dreht sich die Studie von George et al (34). Man erforschte hier das Zusammenspiel von Adrenalin, Kortisol und Schilddrüsenhormonen im Kletterbarsch. Man fand heraus, dass die Schilddrüsenhormone in diesem Fisch den Stress sogar modifizieren durch interhormonelle Zusammenarbeit.

Man begann jedoch zunächst andersherum. Man zeigte, dass eine schnelle Adrenalininjektion von (10ng g⁻¹) über 30 Minuten eine Erhöhung des Plasmakortisons, nicht jedoch des Plasmas – T3 oder – T4 zur Folge hatte. Propanolol wiederum, ein unselektiver Blocker, über 90 Minuten in der Dosis 25ng g⁻¹ verabreicht reduzierte das Plasmakortisol,

sowie das T4. Dies suggeriert eine Interferenz der beiden Hormone in Abwesenheit von Adrenalin.

Allerdings wurde dann eine Verringerung von T3, nach einer Adrenalingabe, bei Propanolol - vorbehandelten Fischen, festgestellt. Das legt eine funktionelle Zusammenarbeit von T3 und Adrenalin nahe. Wie unterschiedlich die Hormone beeinflusst werden, sieht man anhand der Funktion: T3 und T4 beeinflussen viele physiologische Prozesse, wie Osmose und Stoffwechselregulationen, die sich analog zur Konzentration der Hormone verändern.

Die Studie kommt zu dem Schluss, dass durch physiologische Beweise das Phänomen der interhormonellen Zusammenarbeit bestätigt werden kann. Beispiel hierfür ist der Zusammenhang des begünstigten thyroidalen Statuses mit dem gehemmten Kortisolstatus während des Aufenthaltes an der Luft bei luftatmenden Fischen.

Allerdings hat man auch synergistische Effekte von Kortison und Schilddrüsenhormonen beobachten können. Behandelt man Epithelzellen der Regenbogenforelle in einer Kultur in vitro mit T3 und Kortisol, erhöht das den unidirektionalen Na - und Cl - Fluss.

Experimenteller Hyperthyroidismus verursacht einen markanten Hypocortisolismus im gemeinen Karpfen und dies ging mit erhöhten hypothalamischen mRNA Leveln von CRH – bindendem Protein einher, welcher ein endogener CRH – Antagonist ist. Hohe Level von Kortisol oder Dexamethason, über kurze oder lange Zeit, endeten in verringerten Schilddrüsenhormonleveln in diversen Fischarten. Diese niedrigen Level wurden entweder durch eine erhöhte Clearance der Plasmaschilddrüsenhormone oder durch Aktivitätsänderung oder Änderung in der Expression der Deiodinasen verursacht. Im Bachsaibling erhöhten hohe Kortisolspiegel über lange Zeit die hepatische Konversion von T4 zu T3 und in der japanischen Flunder erhöhte Kortisol die Auswirkungen von Schilddrüsenhormonen auf die Resorption des Rückenflossenstrahls in der Entwicklung. Im Silberlachs erhöht eine T4 – Behandlung wiederum die Sensitivität der oberen Niere für ACTH.

Im Speziellen funktionierte diese Studie nun nach folgendem Design: Es wurden die in vivo Effekte einer selektiven Adrenalindosis (10 ng g⁻¹) auf Säure-Basen Haushalt, osmotische Prozesse, und Stoffwechselregulationen, sowie auf Kortisol, T3 und T4 getestet. Die Probanden waren luftatmende Frischwasserfische – Kletterbarsche – die entweder mit Propanolol vorbehandelt wurden oder nicht. 30 Minuten nach Adrenalininjektion ergaben sich keine signifikanten Änderungen des T3 oder T4. Die Propanololbehandlung allerdings führte zu einer signifikanten Reduktion des T4 ($p < 0,05$). Die Adrenalinbehandlung der Fische reduzierte auf lange Zeit gesehen das Plasma T3 verglichen zu den propanololgeblockten Fischen. Das Außergewöhnliche, dass diese Studie zeigt, ist eine positive Korrelation

zwischen Adrenalin und T4. Dies zeigt die Möglichkeit des adrenergen Systems auf, die HHT-Axe zu modifizieren. Die Studie sieht die interhormonelle Zusammenarbeit damit als belegt an.

In der Studie von Montesinos et al. (35) ermittelten die Forscher nun die genauen Stimulationswege von Dexamethason und die Wirkung dieser auf die HHT-Axe. Dazu beginnen sie zunächst mit den Grundlagen: T3 wirkt hauptsächlich über den nukleären Schilddrüsenhormonrezeptor, welcher vor allem als Heterodimer an das thyroid response element (TRE) des Retinoid-X-Rezeptors (RXR) und daraufhin an das Zielgen bindet.

Außerdem ist bekannt, dass die Zusammenarbeit von T3 und Glukokortikoiden eine Rolle bei der Wachstumshormonsynthese spielt. Die Glukokortikoide erhöhen die mRNA-Konzentration der T3-regulierten Lebergene. Das studieneigene Labor berichtete eine erhöhte Stoffwechselleistung von T3 in der Rattenleber durch Dexamethason über einen Mechanismus, der die maximale Bindungskapazität des nukleären Schilddrüsenrezeptors (SR) erhöht. Der SR wird durch zwei Genloci kodiert, TRA und TRB. Das TRA – Gen kodiert für TR alpha 1, die nicht hormonbindende Variante TR alpha 2, sowie die gekürzten Produkte TR delta alpha 1 und TR delta alpha 2. Weil ein alternativer Promoter verwendet wird, enthält das TRB – Gen TR β 1, TR β 2, TR β 3 und die gekürzte Variante TR delta beta 3, welche nicht an Schilddrüsenhormone binden kann. Verschiedene Beweise lassen vermuten, dass RXR der Hauptbindungspartner des SR sind, was eine kritische Stufe in der T3 – Transkription darstellen kann. Der Hauptangriffsort der Schilddrüsenhormone ist die Leber. 80 % der Leberbindungsaktivität von T3 wird durch TR β 1 vermittelt.

Diese Studie erklärt es zu einer Charakteristik von T3, multihormonal zu arbeiten, um einen bestimmten metabolischen Effekt zu erreichen. Diverse Berichte, auf die die Forscher gestoßen sind, zeigten außerdem, dass Glukokortikoide die Konzentration der mRNA der T3-regulierten Lebergene, wie Spot 14 und 5' Deiodinase erhöhten. Diese verbesserten T3-Leistungen durch Glukokortikoide wurden im Hemmungsversuch gedämpft durch den Stoff „Zykloheximid“, was bedeutet, dass Glukokortikoide wohl Proteine induzieren, die zur Verbesserung der Transkriptionsrate von T3 beitragen. Dexamethason führte im studieneigenen Labor zu einer zeit- und dosisabhängigen Erhöhung der Aktivität von ME, einem spezifischen metabolischen Marker für T3-Aktivität in der Rattenleber.

Im Speziellen: Für die Versuchsreihe wurden nun Ratten adrenaletomiert und ihnen wurde entweder NaCl (Kontrollgruppe), oder Dexamethason (Versuchstiere) injiziert. Die densitrometrische Analyse zeigte, dass die TR β 1-Proteinanzahl durch 250 mikrogramm Dexamethason in 100g Trägerlösung über 48h signifikant erhöht wird (52% über Kontrollwerte). Eine signifikante Steigerung der TR β 1-mRNA nach 125 und 250 mikrogramm Dexamethason in 100g Trägerlösung in einer dosisabhängigen Größe (43% und 75% über

der Kontrolle) wurde ebenfalls entdeckt. Dexamethasonbehandlung (250 Mikrogramm / 100g Trägerlösung für 48h) erhöhte die Transkriptionsrate der Leberschilddrüsenrezeptoren für 255% über Kontrolle ($p < 0,05$).

T3-Behandlung für 24h erhöht die TR β 1-Promotoraktivität um den Faktor 2,5, während bei 12h Behandlung nur mit T3 keine signifikante Änderung ersichtlich ist. Wenn man nun bei 12h T3 noch Dexamethason hinzufügt erhöht die Transkriptionsrate sich signifikant (2-malig oberhalb der Werte der Stimulation durch T3). 24h-Behandlung mit Dexamethason bedingt eine signifikante Steigerung der TR β 1 – Promotoraktivität, interessanterweise sowohl in Anwesenheit, als auch in Abwesenheit von T3. Jedoch konnte ein Effekt von Dexamethason auf die TR-mRNA-Stabilität nie nachgewiesen werden. Dexamethason induziert aber zusätzliche Proteine, die die DNA-Sequenz nahe dem Glukokortikoidrezeptor besetzen, damit diese an den TR β 1-Promotor binden.

Glukokortikoide werden klinisch sehr vielfältig und oft eingesetzt, vorallem um entzündliche und autoimmune Erkrankungen zu behandeln. Deshalb sind die Ergebnisse dieser Studie von großer Bedeutung um den Eingriff in den Schilddrüsenstoffwechsel durch Glukokortikoide besser einschätzen zu können.

Chemischer Stress kann aber nicht nur durch andere Hormonsysteme auf die Schilddrüse einwirken, sondern auch durch Medikamente, die ärztlich verschrieben werden. So soll hier in der nächsten Studie an Fischen von Valsa S. Peter (36) das Nitroglycerin betrachtet werden, welches zum Beispiel zur Vorlastsenkung in der hypertensiven Krise oder auch längerfristig bei Linksherzinsuffizienz verabreicht werden kann.

Wie bereits vorher erwähnt, regulieren verschiedenste Hormone – inklusive Kortison und den Schilddrüsenhormonen – die osmotischen und metabolischen Vorgänge im Körper. T3 und T4 zum Beispiel bestimmen osmotische und metabolische Vorgänge in einigen Arten von Buntbarschen und im Kletterfisch, wie oben bereits erwähnt. In diesem Experiment wurden nun zunächst zwei Gruppen gebildet, eine mit ungestressten und eine mit gestressten Fischen. Beide Gruppen wurden erneut in zwei Untergruppen geteilt und der einen Untergruppe Salin (0,65%), der anderen SNP – ein NO-Donor, Natrium-Nitroprussid – verabreicht.

Plasma – T3 und Kortisol blieben unbeeinflusst, nach SNP – Injektion, während eine signifikante Verringerung von T4 in den ungestressten Fischen erkannt wurde. Bei den gestressten Fischen wurde T4 ebenfalls signifikant erniedrigt ($p < 0,05$) durch SNP, während T3 und Kortisol weiterhin unberührt bleiben. Also zeigt SNP in seiner Wirkung hier eher antagonistische Tendenzen, evident durch den Fall von T4 im gestressten und ungestressten Fisch. Der antagonistische Effekt scheint eine Feinausrichtung der

osmotischen und metabolischen Vorgänge zu sein. Die Reaktion von T4 auf SNP beweist eine Sensitivität der HHT-Axe auf Stickstoffoxide. Dass T4 sich in gleicher Weise verändert, zeigt dazu, dass die NO-Wirkung unabhängig vom Stresszustand ist. Die inverse Verbindung von NO und T4 spricht wiederum für eine, dem Adrenalin ähnelnde Wirkung von NO, denn wie bereits im vorherigen Kapitel, anhand einer anderen Studie erklärt, kann Adrenalin T4 verringern. Diese Studie zeigt also zum ersten Mal, dass NO die HHT-Axe modifizieren kann, unabhängig des Stressstatus des Fisches.

Bezugnehmend auf die vorher erläuterte Studie von Montesinos et al. (35) und die verschiedenen Genloci, die für die Rezeptoruntereinheiten kodieren, betrachten wir uns nun die Arbeit von Constantinou et al (37). In dieser Studie untersucht man den Einfluss von Diazepam auf die in vitro Bindung von T3 an seinen nukleären Rezeptor und auf die Verteilung von SR, sowie auf die synaptosomale Verfügbarkeit der Schilddrüsenhormone im erwachsenen Rattenhirn jeweils 24h nach einer intraperitonealen Einzeldosis (5mg/kg KG).

In der Literaturrecherche stieß Constantinou zunächst darauf, dass Schilddrüsenhormone wichtig für die Erhaltung des kognitiven und affektiven Gleichgewichtes sind und an der Pathophysiologie der psychiatrischen Erkrankungen beteiligt sind, wie bereits im ersten Kapitel dieser Arbeit postuliert. Auch bekannt ist die TRalpha2-Untereinheit des Rezeptors, die ein alternatives Spliceprodukt des c-erbAalpha darstellt, und T3 nicht binden kann aufgrund eines fehlenden Bestandteiles in der Ligandenbindungseinheit. Dieser strukturelle Unterschied von TRalpha2 ist verantwortlich für die Unfähigkeit die T3-abhängige Genexpression hochzuregeln. Dazu wurde vermutet, dass TRalpha2 die T3-Wirkung behindert durch kompetitive Hemmung der anderen T3-bindenden Isoformen und ihrer Bindung am selben TRE im Chromatin.

Jedoch ist die vermeintliche Bindungsbeeinflussung der Schilddrüsenhormone durch Diazepam keine Einbahnstraße, so recherchierten die Forscher, dass Schilddrüsenhormone ebenfalls in vivo und in vitro das Bindungsverhalten der Benzodiazepine an ihrem Membranrezeptor beeinflusst.

Die Studie fand nun heraus, dass Diazepam (5mg/kg KG) keinen signifikanten Effekt auf das Plasma - T4 hat (T4: 78 +/- 2ng/ml), während eine kleiner, aber nicht signifikante Erhöhung im Plasma – T3 beobachtet werden konnte (T3: 55 +/- 2ng/dl). Eine einzige Gabe von Diazepam (5mg/kg KG) verringert aber in vitro die spezifische Bindung von Iod 125 – T3 an die Nuclei im Rattenhirn um 26,9%. Im Kleinhirn verringerte es die Bindung um 31,4% und in der Leber sogar um 40,8%. Im selben Gewebe wurde außerdem eine proportionale Verringerung der maximalen Anzahl von nukleären T3 – Bindungsstellen erkannt. Eine Erhöhung (33%) der TRalpha2-mRNA-Level wurde in den Großhirnhemisphären beobachtet. Dadurch kam man zu dem Schluss, dass die Regulation der Expression der nicht – T3 –

bindenden Rezeptorvariante (TRalpha2) eine wichtige Rolle in der Festlegung der maximalen Anzahl an nukleären Bindungsstellen spielen kann. TRalpha2 kann sogar, laut Literaturrecherche des Studienteams, die T3 – abhängige Genexpression beeinflussen, indem er die Regulation der verschiedenen T3 – Zielgene blockiert.

Die Studie von Escudero et al. (38) widmet sich dem antidepressiv-eingesetzten SSRI (selektiver Serotonin – Reuptake – Inhibitor) Sertralin und sein Iod – Produkt, mit der Fragestellung nach eventueller Schilddrüsentoxizität. Vielen Antidepressiva wird unterstellt, dass sie - durch chemische Gruppen, die Elektronen abgeben – Schilddrüsentoxisch wirken. Man hat gezeigt, dass diese Medikamente ihre Wirkung entfalten können, dadurch, dass sie Komplexe mit dem Iod in der Schilddrüse eingehen und die TPO (Thyreoperoxidase) inhibieren. Genauer gesagt kann ein schilddrüsentoxisches Medikament zum Beispiel als alternatives Substrat für die Iodzwischenstufen dienen und das Thyreoglobulin – verbundene Thyrosin kompetitiv hemmen. Dieses Medikament könnte aber auch mit dem Enzym TPO wechselwirken durch Blockade seines Fe³⁺.

Die Studie fand heraus, dass die Gleichgewichtskonstante (Kc) des Iodproduktes des Sertralins 3277,48 L mol⁻¹ ist und eine schilddrüsentoxische Wirkung nur von Stoffen, deren Iodprodukt größer einer Kc als 100 L mol⁻¹ ist, ausgehen kann. Deshalb kann man von einer starken schilddrüsentoxischen Aktivität des Sertralins ausgehen. Sertralin reiht sich damit in die Reihe der schilddrüsentoxischen Antidepressiva ein, so wie: Imipramin, Desipramin und Clomipramin.

Zuletzt zum Unterkomplex „Medikamente“ kommt man auf die äußerst ergiebige Studie von Loporati et al. (12), welche wie vorher in dieser Arbeit bereits beschrieben Morbus Basedow als eine polygene, multifaktorielle Erkrankung beschreibt, die als Folge eines komplexen Zusammenspiels von genetischer Anfälligkeit, Umweltfaktoren und endogenen Faktoren entsteht.

Nun äußern Loporati et al. zusätzlich, dass eine Behandlung mit Amiodaron – während eines Iodexzesses -, eine Lithiumgabe oder IFN-alpha-Therapie als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung eines MB dienen können. IFN-alpha Behandlungen enden darüber hinaus sogar typischerweise in autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen.

Eine spezielle Form von MB ist sicherlich die Form, welche durch die Rekonstruktion des Immunsystems, zum Beispiel nach Alemtuzumab – Therapie oder in der Erholungsphase bei HIV-Therapie nach HAART (highly aktive anti-retroviral-therapy) erscheint. Während dieser Phase steigen die CD4+-Zellen in ihrer Anzahl wieder an, was das Risiko für die Entwicklung autoreaktiver Immunzellen steigert.

Tabelle 12: verwendete Studien zu chemischem Stress

Nummer	Titel	Stressart	Experimentart	Anzahl Probanden	Kurzzusammenfassung	Retro-/Prospektiv	Stressdauer	gemessene Schilddrüsenparameter	Autoren
4	Regulation von hypophysenbeeinflussenden CRH- und TRH-synthetisierenden Neuronen durch katecholaminerge Neuronen des Hirnstammes	chemischer Stress (Katecholamine)	Tierexperimente (Ratten)	/	Mehrere Faktoren beeinflussen über Katecholamine die TRH-Ausschüttung (Kälte, Immunsystem, Hypotension und Glucosehaushalt) Hierbei gibt es Kofaktoren	Retro	verschieden	katecholaminerge Neuronen aktivieren TRH-produzierende Neuronen im Ncl. PVN	G. Wittmann
12	Ätiopathogenese der basedow'schen Krankheit	verschiedene Stressarten (Strahlung, Bakterien, etc.)	verschiedene	/	Schwangerschaft, Östrogen, überstimuliertes Immunsystem, Iodüberfluss, Vitamin-D-Mangel, Selenmangel, oxidativer Stress, Rauchen, Infektionen und psychischer Stress begünstigen TSH-Rezeptor-Antikörperproduktion bei M. Basedow	Retro	verschieden	Schwangerschaft, Östrogen, überstimuliertes Immunsystem, Iodüberfluss, Vitamin-D-Mangel, Selenmangel, oxidativer Stress, Rauchen, Infektionen und psychischer Stress begünstigen TSH-Rezeptor-Antikörperproduktion bei M. Basedow	P. Leporati, G. Gropelli, F. Zerbini, M. Rotondi, L. Chiovato
35	Die Genexpression von SDH-Rezeptoren $\beta 1$ wird erhöht durch Dexamethason - auf transkriptionalem Level in der Rattenleber	chemischer Stress (Dexamethason/Glukokortikoid)	Tierexperiment (Ratte)	keine Angabe	Dexamethason erhöht TR β 1-mRNA und Proteinexpression, sowie Transkriptionsrate und Aktivität der TR β 1-Promotors	Pro	48 h	Leber- TR β 1, TR β 1-mRNA sowie seine Transkription und Promotoraktivität steigen (TR β 1 ist ein nukleärer Rezeptor für Schilddrüsenhormone)	M. M. Montesinos, C.G. Pelizias, M.L. Velez, S. Susperreguy, A.M. Masini-Repiso, A.H. Coleoni

Nummer	Titel	Stressart	Experimentart	Anzahl Probanden	Kurzzusammenfassung	Retro-/Prospektiv	Stressdauer	Gemessene Schilddrüsenparameter	Autoren
36	NO korrigiert Säure-Base-Störung und modifiziert SDH-Aktivität während luftatmende Fische im Netz gehalten werden (Kletterfisch)	chemischer Stress (NO) UND psychischer Stress (Netzhaltung)	Tierexperiment (Fische)	32 Tiere (2 Gruppen)	NO beeinflusst T4 antagonistisch und T3 gar nicht (unabhängig von Stress)	Pro	2 h	NO senkt T4, T3 bleibt normal (Stress durch Netzhaltung hat keinen Effekt auf T3/T4)	V. S. Peter
37	Diazepam beeinflusst die Dichte nukleärer SDH-Rezeptoren und deren Expressionszahl im erwachsenen Rattenhirn	chemischer Stress (Medikament/Diazepam)	Tierexperiment (Ratte)	keine Angabe	Diazepam verringert T3-Bindung an Rezeptor Diazepam fördert Expression von TRalpha2 -> kompetitiv-wirkender Rezeptor -> weniger T3-Bindung	Pro	24 h	T4 und T3 normal, T3-Bindungsstellen verringert	C. Constantinou, S. Bolaris, T. Valcana, M. Margarity
38	Sertralin und sein Iodprodukt: Experimentelle und theoretische Vibrationsstudien zur in-vitro potenziell Schilddrüsentoxischen Aktivität von Sertralin und Iodprodukten in männlichen Ratten	chemischer Stress (Sertralin)	Tierexperiment (Ratten)	ca. 20 männliche Ratten	Sertralin wirkt Schilddrüsentoxisch	Pro	keine Angabe	Sertralin kann an MT oder DIT binden und somit die Bildung von T3 und T4 verhindern (Sertralin ist in Antidepressiva enthalten)	G. E. Escudero, V. F. Curotto, R. P. Diez, P. A. M. Williams, E. G. Ferrer

3 Material und Methoden

Das Ziel dieser Arbeit war es nachvollziehbar, wissenschaftlich-fundiert und eindeutig aufzuzeigen, welchen Einfluss unterschiedliche Stressoren auf die Schilddrüsenfunktion haben, um somit die gewonnenen Ergebnisse möglichst in die Behandlung von Schilddrüsendysfunktionen übertragen zu können, bzw. Dysfunktionen vorausszusehen. Hierzu musste ich zunächst zutreffende Studien finden.

Da es dem Format geschuldet ist, welches diese Promotion umfasst möchte ich kurz die Systematik meiner Literaturrecherche erläutern.

Zu Anfang stand die Themenfindung. Hierbei entschied ich mich für das Thema „Stress und Schilddrüsendysfunktion“, welches als Grundlage für meine Doktorarbeit und als Thematik für einen Artikel gelten sollte, der in einem Lehrbuchverlag veröffentlicht werden sollte. Um ein Konzept für die Promotion zu erarbeiten, ließ ich mich zunächst in die Studium-begleitende Standardliteratur zum Thema „Endokrinologie und Schilddrüse“ ein. Hier zu nennen sind:

1. Basislehrbuch Innere Medizin, Herbert Renz-Polster et al, Elsevier-Verlag

München, 5. Auflage, 2013, ISBN: 978-3-437-41114-4

2. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Thomas Karow et al,

ohne Verlag, 25. Auflage, 2016, ISBN: keine, direkt über Herausgeber erhältlich:

thomaskarow@web.de

3. Praktische Endokrinologie, Bruno Allolio et al, Elsevier-Verlag München,

2. Auflage, 2010, ISBN: 978-3-437-24680-7

4. Chirurgie, Andreas Hirner et al, Georg Thieme-Verlag Stuttgart, 2. Auflage,

2004, ISBN: 978-3-13-130842-9

Nach Einlesen in die Thematik mithilfe der o.g. Literatur, erarbeitete ich ein erstes Grundkonzept in Zusammenarbeit mit einer zweiten Doktorandin – Frau Ute Gitzen. Sie erhielt das auf mein aufbauendes Thema „Psychosomatik bei Schilddrüsendysfunktion“, welches ebenfalls als Artikel in dem gleichen Lehrbuch veröffentlicht werden sollte. Mein Grundkonzept umfasste vier verschiedene Stressarten, die als Unterkapitel galten.

1. psychischer Stress
2. physischer Stress
3. durch die Umwelt ausgeübter Stress
4. chemischer Stress

Gleichzeitig besuchte ich Kurse der Universitätsbibliothek Mainz, welche mir das Arbeiten mit medizinischer Literatur verdeutlichten. Ich besuchte bei Herrn Dr. Stefanus Schweizer den Kurs „wissenschaftliches Bibliographieren – effektive Suche medizinischer Literatur“ und einen Workshop um Einblicke in das Programm „Endnote“ zu erlangen.

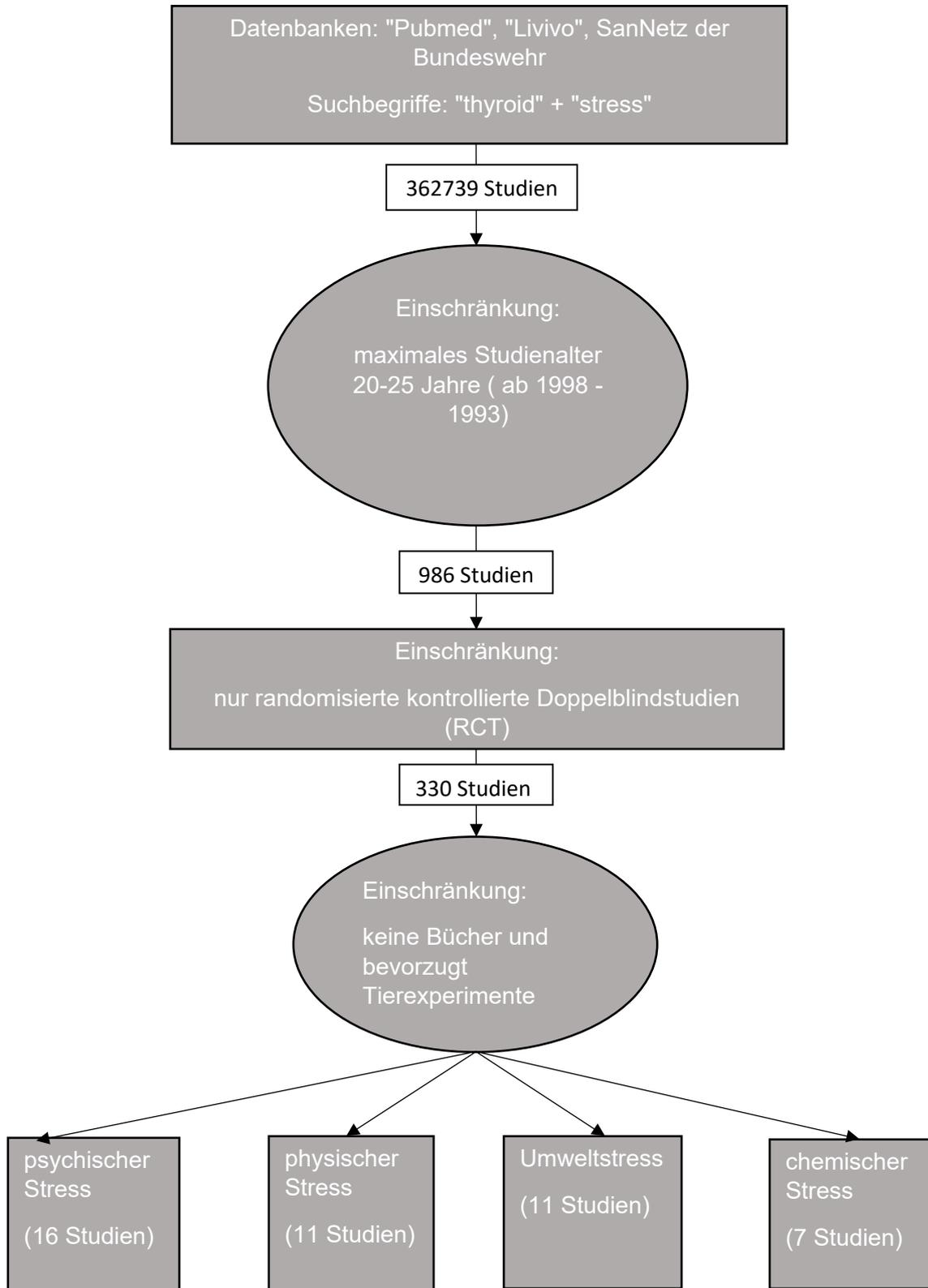
In ständiger Konferenz mit Herrn Prof. Dr. G. Kahaly erarbeitete ich einige Rahmenbedingungen zu Beginn der Literaturrecherche. Ich besuchten zunächst gängige Plattformen wie „PubMed“ und suchten nach Vorgaben. Die Vorgaben umfassten Studien zu finden, welche nicht älter als 20 Jahre sind, welche bestenfalls experimentell durchgeführt wurden, auf Englisch oder Deutsch verfasst waren und mindestens randomisiert durchgeführt wurden. Auch eine gewisse Anzahl an Probanden/Versuchstieren sollte gewährleistet sein.

So wurde zunächst die Plattform „PubMed“ durchsucht zu o.g. Kriterien, mit Keywords, wie zum Beispiel: „stress and thyroid gland“, „stress and effekt and thyroid“, „stress and hyperthyroidism“, „stress and hypothyroidism“, „psychological stress and thyroid gland“, „depression and thyroid gland“, „negative live events and thyroid gland“, „stress and T3“, „stress and T4“, „cortisol and thyroid gland“, „epinephrine and Thyroid gland“, „radiation and thyroid gland“, „distress and thyroid gland“, „eustress and thyroid gland“, „radiation and thyroid gland“, „training and thyroid gland“, „medication and thyroid gland“, und viele mehr.

Leider stellte ich schon bald fest, dass nur eine geringe Studienlage präsent ist und erweiterten die Suche auf andere Plattformen, wie „Livivo“ und dem „SanNetz der Bundeswehr“ zum Beispiel, veränderten einige Vorgaben, wie zum Beispiel die Sprachform und die Erscheinungsjahrgänge. Dies ergab eine passable Studienlage.

Um nun weiter fortzuschreiten empfahl sich, einen ersten Überblick über die gefundenen Studien zu verschaffen. Hierzu forderte ich zunächst meine Studien in Papierform bei der Universitätsbibliothek Fachbereich Medizin Mainz an. Ich erstellte eine Tabelle zu jeder Studie, in welcher ich bestimmte Einteilungen traf, um einen Eindruck über die Studienlage zu erlangen und eine erste Einteilung in Untergruppen durchzuführen. Hierbei vermerkte ich zu jeder Studie: Nummer, Titel, Autor, Stressart, Studienart, Probandenanzahl, eine Kurzzusammenfassung, ob sie Pro- oder Retrospektiv angefertigt wurde, die Stressart und die gemessenen Schilddrüsenparameter. Nachdem ich die Einteilung und einen Überblick über meine Studienlage Herrn Prof. Dr. G. Kahaly und Frau Gitzen vortragen konnte, entschied ich mich mit dem Verfassen der Doktorarbeit zu beginnen. Die Vorgaben hierzu erließ die Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz.

Abbildung „Flussdiagramm Material und Methoden“:



4 Ergebnisse

4.1 Stressarten

4.1.1 psychischer Stress

In punkto psychischen Stresses fällt schnell auf, dass die Studienlage sehr inhomogen in ihren Aussagen ist. Während Bould et al. (5) zunächst bestreiten, dass es überhaupt Veränderungen an der Schilddrüse gibt durch psychischen Stress (20 Probanden von 325 mit Veränderungen), wird durch die zahlreichen anderen Studien schnell das gegenteilige Bild erzeugt. Psychischer Stress kann in vielen Varianten auftreten und deshalb auch zu verschiedenartigen Veränderungen in der Schilddrüse führen. Die Metaanalyse von Joseph-Bravo et al. (15) sieht psychischen Stress durch Immobilisation und dadurch ausgeschüttete Glukokortikoide als Auslöser für ein Zurückfahren der HHS-Axe (2 von 2 Studien), während Jaimes-Hoy et al. (18) zum gleichen Ergebnis kommt (20 von 40 Tieren) durch die Erzeugung von psychischem Stress durch die Trennung von der Mutter. Es kommt also scheinbar weniger auf die Art des Auslösers an, als vielmehr auf das absolute Vorhandensein von psychischem Stress. Nun wirft sich die Frage auf, anhand welcher Werte man eine durch psychischen Stress bedingte Schilddrüsenerkrankung festmachen kann. Hierzu muss man sich eindeutig die Erkrankung betrachten. Arem et al. (1) schlägt hierzu TSH als Parameter vor um eine psychische Erkrankung in Untergruppen zu spezifizieren und besser zu prognostizieren (8 von 8 Studien), während andere Studien zur Unterscheidung der bestimmten Parameter raten. So schlägt Yang et al. (7) vor (30 von 60 Probandinnen), bei einer Depression den - vermutlich veränderten – Marker T3 zu bestimmen. T4 sei zu unsicher, da es durch die antidepressive Medikation beeinflusst werden kann. Bei PTBS beschreibt Wang et al. (8) T3, fT3, sowie den T3/fT4-Index als erhöht (12 von 30 Probanden), eine weitergehende Studie von Mason et al. (9) fügt hier noch T4 als veränderten Wert hinzu (96 von 120 Probanden). Die Angsterkrankungen wiederum zeichnen sich durch eine anatomische, schwer-messbare Variable aus. Hier erkannte Gutierrez-Mariscal (16) eine Inhibition der TRH-Neuronen in der Amygdala (6 von 18 Tieren), was eventuell durch Hirnstrommessungen im besagten Areal zu verifizieren wäre. TSH und T4 sehen Plaza et al. (11 und 10) bei Kindbettdepression nach Missbrauch oder Misshandlung als messbare Werte an, da auch hier verstärkt Schilddrüsenerkrankungen

nach der Diagnosestellung auftreten (86 von 236 Probandinnen und 77 von 103 Probandinnen).

Fügt man nun dem psychischen Stress eine entsprechende Genetik hinzu, so kann dies zu mannigfaltigen Erkrankungen führen. Leporati et al. (12) unterstützt diese Aussage in seiner Studie und sieht den Auslöser des sogenannten Kriegsbasedow in TSH-Rezeptoren, welche pathologisch durch TH1-Zellen aktiviert werden (1 von 1 Studie (91 von 141 Probanden)). Tsatsoulis (13) allerdings sieht den Auslöser eher in TH2-Zellen (35 von 60 Studien). Ein weiteres Beispiel für die Variation der Studienlage. Frick et al. (14) sehen durch Stress und Genetik sowohl die Schilddrüse, als auch das Immunsystem betroffen, welche beide ein eventuelles Tumorwachstum begünstigen könnten (16 von 44 Tieren). Lei et al. (19) sieht im Beziehungsstress, kombiniert mit einer Veränderung im 5 HTTLPR-Gen und dem steigenden TFI eine Anfälligkeit für Schwankungen der Schilddrüsenparameter positiver und negativer Art (270 von 889 Probanden).

Bei bereits vorbelasteter Schilddrüse (Hypothyreose) und psychischem Stress fanden Ghetti Fde et al. (20) eine reduzierte vasale Motilität und hiermit eine erhöhte kardiale Mortalität (20 von 41 Probandinnen).

Moncayo et al. (6) zeigen einen Therapieansatz auf, welcher eine Besserung der Schilddrüsensymptomatik bei neuen, ganzheitlichem Therapiekonzept (schulmedizinische, orthopädische und psychotherapeutische Behandlung) nachweisen konnte (6 von 8 Probandinnen).

Wie man an dieser Studienlage sieht, sind Auslöser und Auswirkungen, sowie Nachweismethoden und Therapien viel diskutiert und vieles erscheint noch unklar, es werden weitere Studien benötigt.

4.1.2. physischer Stress

In diesem Themenbereich wird das erste Mal unterschieden zwischen Eu- und Distress. So steht ein körperliches Training für Eustress – also „guten“ Stress – und Krankheiten für Distress („schlechter“ Stress), welcher jeweils auf das System „Körper“ einwirkt. In den drei Studien zum Thema „Training“ können wir erkennen, dass die Feinregulation der HHS-Axe durch andere Hormonregelkreise beeinflusst, wenn nicht sogar gesteuert wird. Also ist die HHS-Axe keine in sich geschlossene und individuell funktionierende Einheit, sondern eher eine gemeinsame Endstrecke vieler Stellglieder. Hiermit wird gewährleistet, dass die HHS-Axe ein sehr fein-abstimmbares System darstellt, in welches viele Faktoren integriert werden können. Genauer gesagt postuliert Gonzalez et al. (22), dass sich die T3-Level kurz nach Trainingsbeginn erhöhen und nebenbei Adrenorezeptoren auf Erythrozyten beeinflussen, also in das katecholaminerge System eingreifen (T3: 26 von 30 Pferden; Adrenorezeptoren: 7 von 12 Pferden). Gutierrez-Mariscal et al. (17) kommen bei kurzfristiger physischer Trainingsbelastung zu dem Ergebnis von gesteigerten TRH- sowie TSH-Werten (24 von 48 Ratten). Uribe et al. (23) betrachten den Zustand nach längerem Training. Sie sagen, dass T3-, sowie auch T4-, TSH- und TRH-Werte durch Training verringert werden (proTRH: 19 von 39 Ratten; TSH: 20 von 68 Ratten; T4: 20 von 45 Ratten; T3: 20 von 38 Ratten). Darüber hinaus erklären sie dazu, dass zwecks Energiehomöostase andere Hormonsysteme die HHS-Axe zusätzlich beeinflussen. Stress und Fasten z.B. bremsen die Ausschüttung selbiger Substanzen zu Zwecken der Homöostase. Nach zwei Wochen des Fastens hemmen Glukokortikoide die HHS-Axe.

Zum Schlafentzug sind sich die Autoren Harbeck et al. (24) (12 von 20 Probanden) und Klingenberg et al. (21) (2 von 3 Studien die Schilddrüsenfunktion betreffend) nur in einem Punkt einig, nämlich in dem, dass durch Wegfall des Schlafes und fehlender Bremse der HHS-Axe, ein Burn-Out-Syndrom entstehen kann. TSH, T3 und T4 bleiben hochreguliert. Harbeck et al. (24) sehen in der Reaktion auf Schlafmangel eine individuelle Ausrichtung, welche auch geschlechtsspezifisch variiert und welche in der Frühphase auch durch andere Hormonsysteme beeinflusst wird. Klingenberg et al. (21) sehen in Schlafmangel auch noch einen zusätzlichen Faktor, der die Energiehomöostase beeinflusst, nämlich das veränderte Essverhalten und den Energieverbrauch. Außerdem verändert sich auch die circadiane Kortisolausschüttung, welche die HHS-Axe auch beeinflusst.

Das Unterthema Krankheiten ist sehr heterogen aufgestellt und es lassen sich kaum Anteile der Studien vergleichen. Dousdampanis et al. (3) beschreibt in seiner Metaanalyse eine gegenseitige Beeinflussung von Niere und Schilddrüse und stellt ein komplexes Zusammenspiel beider heraus (129 von 130 Studien), zum Beispiel in Bezug auf das RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System). Hierbei beschreibt er sogar gleiche Antigen-Antikörperkomplexe an den Basalmembranen beider Organe und sieht die Konsequenz in einer therapeutischen Mitbetrachtung des jeweils anderen Organes. Keller et al. (25) betrachten die Onkologie, wobei sie bei 91% (48 von 53 Probanden) ihrer Probanden Veränderungen in der Schilddrüse im Verlaufe der onkologischen Erkrankung feststellen, sei es nun ausgelöst durch die Erkrankung selber, die Behandlung, oder die emotionale Beschaffenheit des Patienten. Nach erfolgreicher Therapie der onkologischen Grunderkrankung stellte sich auch oftmals eine Besserung der Schilddrüsenwerte ein.

Leporati et al. (12) widmete sich eher den Grundlagen und versuchte Schilddrüsenerkrankungen an bestimmten Genen festzumachen und fand einen Zusammenhang mit Genen des Immunsystems (1 von 1 Studie (91 von 141 Probanden)). Außerdem fand das Team ebenfalls epigenetische Faktoren, welche Einfluss auf die Entwicklung einer Schilddrüsenerkrankung hatten. Moncayo und Moncayo (6) liefern zum Ende dieses Abschnittes in ihrer Studie noch ein Therapiekonzept für stressbedingte Krankheiten der Schilddrüse (6 von 8 Probandinnen). Sie empfehlen ein ganzheitliches Therapiekonzept mit Akupunktur, manueller Therapie, psychologischer Betreuung und Supplementierung der Spurenelemente Magnesium, Selen und Coenzym 10. Hierdurch bessert sich die Morphologie der Schilddrüse zunehmend.

Das einzige Merkmal, welches also allen Studien dieses Unterkapitels gemein ist, ist die interhormonelle Zusammenarbeit. Man kann als die HHS-Axe keinesfalls isoliert betrachten, sondern muss ihre Inputs und Outputs ebenfalls wahrnehmen. Dies zeigt die Komplexität des endokrinen Systems und wie fein es doch reguliert ist.

4.1.3. Durch die Umwelt ausgeübter Stress

Zu diesem Thema gehören viele Faktoren, die von außen auf den Körper einwirken können, wie zum Beispiel Sauerstoffmangel, Nahrungsknappheit, Kälte, Höhe und Strahlung. Auch in diesem Themenbereich sind die Hormonsysteme wieder sehr eng in ihrer Zusammenarbeit verwoben.

Zum Thema Sauerstoffmangel sind sich die zwei vorliegenden Studien (26,27) nur in einem einig, nämlich darin, dass bei Sauerstoffmangel andere Hormonsysteme auf die HHS-Axe einwirken.

Während sich Lanfranco et al. (26) eher mit dem OSAS beschäftigt und hierbei entweder eine normale Schilddrüsenfunktion oder aber eine unregelmäßige TSH-Sekretion auffindet (22 von 125 Studien), stößt er ebenfalls auf die Erkenntnis, dass bei einem diagnostiziertem OSAS eine Zusammenarbeit der HHS-Axe mit dem prolaktinergen System stattfindet. Dies funktioniert auf der Ebene von TRH-Neuronen. Es fällt auf, dass viele OSAS-Patienten nebenher auch an Hypothyreose leiden, welche bei Behandlung jedoch reversibel erscheint. Deshalb ergibt sich hier eine Empfehlung zur Mitbetrachtung der Schilddrüse bei Behandlung des OSAS.

Richalet et al. (27) betrachtet den Sauerstoffmangel in der Höhe und findet hier eine Zusammenarbeit auf Epinephrinebene. Der Mangel verändert die Epinephrinwerte, während Epinephrin über die sympathische Innervation der Schilddrüse wiederum diese beeinflusst. TSH bleibt unverändert, es erhöht sich jedoch die T3/T4-Ratio (8 von 8 Probanden). Um die Funktion der HHS-Axe zu überprüfen, injizierten Richalet et al. den Probanden TRH. Daraufhin zeigte sich eine Verringerung im T4-Wert 45 - 60 Minuten nach Injektion auf der jeweiligen Höhe, die Funktion der HHS-Axe war also auch in der Höhe gegeben.

Zur Nahrungsknappheit in Form von Hungern sagen die verwendeten zwei Studien (28,18) übereinstimmend aus, dass ein adaptiver Prozess der HHS-Axe bei reduziertem Nahrungsangebot selbige herunterfährt (28: 20 von 30 Tieren; 18: 20 von 40 Tieren). Alle Parameter der Axe sind verringert: TRH, TSH, T3 und T4.

De Pedro et al. (28) fügt noch hinzu, dass er die Schilddrüse als einen geschickt- gewählten Ort sieht, um einen gewissen Zustand (Hungern, Kälte, etc.) und seine Auswirkungen in den

Stoffwechsel des Körpers zu integrieren. Die HHS-Axe kann nämlich sowohl anabole als auch katabole Prozesse anstoßen. De Pedro et al. gehen aber noch weiter ins Detail und finden weitere veränderte Parameter in einer Hungersituation: verringerte Dichte der Leber-T3-Rezeptoren, verringerte Aktivität der Monodeiodinasen und eine - durch Futter reversible - kurzfristige Verringerung des fT4. Außerdem fiel den Forschern ein erhöhter Kortisolspiegel auf, welcher durch den Stress des Hungerns bedingt ist. Dieser wiederum hemmt die HHS-Axe und setzt die Schilddrüsenfunktion, sowie die Werte für T3 und T4 herab (20 von 30 Tieren).

Jaimes-Hoy et al. (18) fügen zu dem bis hierhin gesagten noch die wichtige Aussage der Geschlechterspezifität hinzu. So verändert sich der TRH-Wert im Ncl. PVN vornehmlich bei männlichen Ratten und eher weniger bei weiblichen (20 von 40 Tieren).

Das Unterthema „Kälte“ kann man in Bezug auf die Schilddrüse auf viele verschiedene Arten angehen, wie in den drei hierzu analysierten Studien (30, 2, 29) gezeigt. Die Studienlage ist sich dennoch darüber einig, dass die Aktivität der HHS-Axe bei Kälte gesteigert wird. Erkenntlich an erhöhten TRH- und TSH-Werten. Uneinig sind sich die Studien bei der Auswirkung auf die Schilddrüsenhormone selber. Eine weitere Übereinstimmung gibt es auch bezüglich des Punktes der interhormonellen Zusammenarbeit. Während Chengli et al. (30) und Perello et al. (2) eher die Auswirkungen des Noradrenalins beforchten, widmeten sich Sotelo-Rivera et al. (29) vornehmlich den Kortikoiden.

Chengli et al. (30) erkannten bei ihren Forschungen die Auswirkungen des polaren T3-Syndroms, welches sich in einer Erhöhung des TSH mit Verringerung der fT3- und fT4-Werte manifestiert (10 von 10 Probanden). Sie begaben sich hier eher in eine psychologische Richtung und stellten psychische Störungen fest, welche mit den Werteschwankungen der Schilddrüse korreliert sind. Durch eine Behandlung mit L-Thyroxin ließe sich die Stimmung der Probanden jedoch verbessern. Die Forscher stellten dazu noch eine direkte Korrelation von Noradrenalin und TSH fest.

Perello et al. (2) betonten - zum bereits gesagten hinzu, dass eine Aktivierung der HHS-Axe auf Hypothalamusebene überlebenswichtig ist bei Kälte. Sie erklärten darüber hinaus noch die genauen Ansatzpunkte des Noradrenalins an der HHS-Axe (16 - 26 Tiere von 32 - 52 Tieren; ungenaue Angaben): Zum einen sind dies die TRH-Neuronen im Ncl. PVN, zum anderen sind es Punkte in der Eminentia mediana. Beide Orte besitzen wohl beta-Adrenozeptoren, über welche Signale vom sympathischen Nervensystem in die Funktion der HHS-Axe integriert werden. Hieraus ergeben sich neue Ansatzpunkte für Medikamente bei HHS-Axenfehlfunktion.

Sotelo-Rivera et al. (29) betrachten sich die HHN-Axe und ihre Auswirkungen auf die HHS-Axe genauer. Sie erkannten, dass Kälte und Kortisol an der gleichen Stelle der HHS-Axe integriert werden, dem Hypothalamus. Außerdem beschreiben sie den anatomischen Weg zum ersten Mal, welchen das Signal „Kälte“ bis zu seiner konkreten Umsetzung geht: Zunächst wird das Signal über temperatursensible Rezeptoren aufgenommen und über die Area preoptica zum dorsomedialen Hypothalamus geleitet. Von dort aus wird es weitergeleitet zur Medulla oblongata, wo es über sympathische Fasern Vasokonstriktion und Kältezittern auslöst. Das Signal wird ins braune Fettgewebe geleitet zwecks Entkopplung der Atmungskette, sowie daraus entstehender Wärmeentwicklung und es aktiviert ebenfalls von dort die HHS-Axe, wo es dann zur Ausschüttung der Hormone kommt (12 von 24 Tieren).

Eine Sonderstellung nimmt die Studie von Palinkas et al. (33) ein, welche neben „Kälte“ auch zusätzlich die Auswirkungen von „Höhe“ auf die Schilddrüse erforschen. Obwohl die Forscher genauso Auswirkungen des polaren T3-Syndroms feststellen, wie Chengli et al. (30), erkannten sie zusätzlich, dass die TSH-Werte einem Jahreszeitenrhythmus folgten. Sie suchten nach den physiologischen Grundlagen für das polare T3-Syndrom und fanden Teile der HHS-Axe ohne Sensibilität für den bekannten Feedback-Mechanismus der Axe, also eine Entkopplung auf Hypothalamusebene. Sie hielten diesen Anpassungsmechanismus für eine Grundlage der geistigen Leistungsfähigkeit unter diesen Bedingungen. Zum Faktor „Höhe“ sagte diese Studie, dass sich die Schilddrüsenhormone T3 und T4 erhöhten und die Iodaufnahme der Schilddrüse in der Höhe gesteigert wird (126 von 185 Probanden).

Strahlung kann auf verschiedenste Arten auf die Schilddrüse einwirken. Radioaktiv, oder nicht-ionisierend durch Hochspannungsleitungen oder Smartphones und Wi-Fi zum Beispiel.

Die einzige Studie zur radioaktiven Strahlung durch Radioiodtherapie von Leporati et al. (12) (91 von 141 Probanden) besagt, dass das Risiko für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, Orbitopathie und ein Sinken der Schilddrüsenfunktion nach selbiger Therapie sehr hoch ist. Ein Morbus Basedow kann sich bei entsprechender Genetik ebenfalls wieder entwickeln, was paradox erscheint, denn die Radioiodtherapie ist die Therapieform der Wahl bei dieser Erkrankung. Jedoch begünstigt die Radioiodtherapie laut den Forschern ebenfalls die Entwicklung von Schilddrüsenautoantikörpern.

Die zwei vorliegenden Studien zur nicht-ionisierenden Strahlung (31, 32) sind sich in dem Punkt einig, als dass sich die Schilddrüse bzw. die Follikelgröße und Septendicke durch die Strahlung vergrößert. Misa-Agustino et al. (31) sind überzeugt davon, dass dies der Grund für die Abnahme der Drüsenfunktion ist und beforschten daneben noch das HSP 90 (56 von 66 Tieren). Dieses Protein ist an der kanzerogenen Entartung von Schilddrüsen Gewebe beteiligt, womöglich, weil es für die Morphologie und Drüsenarchitektur unerlässlich ist. Die

Konzentration von HSP 90 nimmt nach Strahlungseinwirkung ebenfalls ab und kann als Indikator für eine potentielle Schädigung gemessen werden. Es wird jedoch betont, dass keine direkten Beziehungen zwischen der Strahlung und onkologischen Erkrankungen der Drüse nachgewiesen werden können.

Kunt et al. (32) erkannten zusätzlich noch eine Verringerung des fT4 durch die Strahlung, sowie Langzeitschäden an der Schilddrüse (47 von 94 Probanden). Untersucht wurden Arbeiter, die dauerhaft an Elektroleitungen arbeiteten und man sah die Ursache für die Langzeitschäden in den zu kurzen Pausen zwischen den Episoden von einwirkender Strahlung. Die Drüse hatte also keine Zeit sich vollständig zu regenerieren. Auch diese Forschungsgruppe sah kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Knoten oder Parenchymveränderungen.

4.1.4. chemischer Stress

Im ersten Unterthema dieses Kapitels - „interhormonelle Zusammenarbeit“ - geht es hauptsächlich um die gegenseitige Beeinflussung der Hormonsysteme untereinander. Dies legten die anderen Kapitel ja jeweils schon nahe. Vor allem das katecholaminerge, aber auch das glutamaterge System und die HHN-Axe werden in den verwendeten drei Studien näher beleuchtet.

Wittmann (4) spricht über eine globale Beeinflussung in multiplen Hirnarealen durch Katecholamine. So werden Co-Transmitter der HHS-Axe, wie z.B. NPY und CART von ihnen beeinflusst. Katecholaminerge Neurone zeichnen sich auch durch die örtliche Nähe zu den TRH-Neuronen aus, auf welchen es ebenfalls β -Adrenozeptoren gibt. Hierdurch werden diverse Reize in die HHS-Axe integriert, wie z.B. glykämische, immune, kardiovaskuläre und die Temperatur (42 von 98 Studien). Glutamat wirkt ähnlich den Katecholaminen und beeinflusst die HHS-Axe zu schnellerer Regulation in beide Richtungen.

George et al. (34) fügen hierbei noch mit hinzu, dass Adrenalin und der Blocker Propanolol von sich aus zusätzlich noch die Kortisolwerte, sowie direkt die T3- und T4-Werte verändern. T4- und Adrenalinpegel korrelieren positiv miteinander (16 von 32 Tieren). Wittmann (4) führt aus, dass die CRH-Neuronen - wie die TRH-Neuronen auch – im Zentrum vieler Neuronenzuläufer liegen. George et al. (34) halten allerdings das Ergebnis der Zusammenarbeit von HHS- und HHN-Axe nicht für pauschalisierbar. Sie sehen die beiden Axen als viel zu verwoben an, um nur ein Ergebnis zu benennen, was aber wiederum für eine enge Zusammenarbeit spricht.

Montesinos et al. (35) (keine Angabe zur Anzahl der Versuchstiere) benennen die biochemischen Faktoren der Zusammenarbeit der HHS- und HHN-Axe allerdings genauer. Glukokortikoide regulieren die mRNA der T3-regulierten Lebergene, sowie ihre Proteinvorstufen hoch. Glukokortikoide erhöhen die Wirkung von T3 in der Leber. Im Vergleich zu T3 selber steigern sie die Transkriptionsrate von Stoffwechselgenen um ein Vielfaches. Besonders Interessant ist dies bei Behandlungen mit Cortison.

Zum Thema Medikamente sind die Ergebnisse wesentlich heterogener. Valsa S. Peter (36) erforschte die Auswirkungen von Stickoxiden auf die HHS-Axe und fand heraus, dass sie osmotische und metabolische Vorgänge beeinflussen und somit zu einer T4-Senkung führen (16 von 32 Tieren). Diese Wirkung findet unabhängig vom Stresstatus des Organismus statt und ist deshalb wichtig bei kardiologischen Erkrankungen.

Constantinou et al. (37) (keine Angabe zur Anzahl der Versuchstiere) beforschten das Diazepam und entdeckten, dass dieser Stoff die Bildung einer unbrauchbaren Rezeptorvariante begünstigen kann, aufgrund derer die Schilddrüsenhormone nicht oder nur abgeschwächt wirken können. Dies ist jedoch gewebeabhängig. Der dysfunktionale Rezeptor kann T3-Zielgene sogar blockieren oder die regulären Rezeptoren kompetitiv hemmen. Außerdem kann Diazepam dazu führen, dass keine T3-Hochregulation der Genexpression stattfindet. Dies ist wichtig zu wissen bei anästhetischer Gabe.

Escudero et al. (38) forschten zu SSRI's und ihrem Iodprodukt. Sie kamen klar zu dem Schluss, dass die SSRI's schilddrüsentoxisch sein müssen (17 – 22 von 24 – 34 Tieren), da die Gleichgewichtskonstante (K_c) des Sertralins (SSRI) mit $3277,48 \text{ L mol}^{-1}$ entscheidend über der Grenze von $K_c > 100 \text{ L mol}^{-1}$ liegt. Außerdem können die SSRI's Komplexe mit dem Iod der Schilddrüse eingehen, TPO inhibieren oder das Eisen der TPO blockieren.

Leporati et al. (12) postulierte den Morbus Basedow als polygene, multifaktorielle Krankheit. MB kann nach dieser Studie, ausgelöst werden durch Amiodaron bei Iodexzess, was weithin bekannt war. Jedoch fanden die Forscher noch weitere Medikamente, die Morbus Basedow begünstigten. So begünstigen Lithium, IFN-alpha, Alemtuzumab und die HAART-Therapie eine Entwicklung der Krankheit. Nach Alemtuzumab und HAART-Therapie erhöhen sich die CD4-Zellen, was die Möglichkeit einer Autoreaktivität steigert. Eine IFN-alpha-Therapie wirkt immunmodulatorisch, was ebenfalls die Möglichkeit der Autoreaktivität steigert (91 von 141 Tieren).

Tabelle 13: Ergebniszusammenfassung

Psychischer Stress
14 Studien
keine Veränderungen an der Schilddrüse durch psychischen Stress
Immobilisation und Glukokortikoide begünstigen eine Unterfunktion der HHS-Axe
Trennung von der Mutter begünstigt eine Unterfunktion der HHS-Axe
Der Parameter TSH ist Goldstandard in der Messung und Prognose der Schilddrüsendiffunktion bei psychischen Erkrankungen, allerdings sollte der Parameter T3 bei einer Depression als Goldstandard gelten
Bei PTBS soll T3, fT3 sowie der fT4-Index als Goldstandard zur Bestimmung der Schilddrüsendiffunktion gelten, in einer weiteren Studie wurde T4 als Parameter hinzugefügt
Bei Angsterkrankungen findet eine Inhibition der TRH-Neuronen in der Amygdala statt
Bei Kindbettdepressionen nach Missbrauch oder Misshandlung sollten als Goldstandard die Parameter TSH und T4 gemessen werden
Auslöser des "Kriegsbasedow" sind, durch TH1-Zellen, pathologisch aktivierte TSH-Rezeptoren, durch eine andere Studie werden TH2-Zellen als Auslöser suspiert
Tumorstadium wird durch Stress und die Entsprechende Genetik der Schilddrüsenaxe begünstigt, weil das Immunsystem unterdrückt wird
Schilddrüsenüber- und -unterfunktion können durch Beziehungsstress, Veränderungen im 5 HTTLPR- Gen und dem steigenden TFI ausgelöst sein
Reduzierte vasale Motilität und erhöhte Mortalität bei Hypothyreose und psychischem Stress
Besserung der Schilddrüsen-symptomatik bei ganzheitlichem Therapiekonzept

Physischer Stress
11 Studien
T3 – Level sind kurz nach Trainingsbeginn erhöht und beeinflussen Adrenorezeptoren auf Erythrozyten
Gesteigerte TSH - und TRH - Werte bei kurzfristiger physischer Trainingsbelastung und Beeinflussbarkeit der HHS-Axe durch andere Hormonsysteme
Burn-Out-Syndrom durch reduziertes Bremsen der HHS-Axe und fehlenden Schlaf, dies ist geschlechterspezifisch und durch andere Hormonsysteme beeinflusst
Schlafmangel beeinflusst durch mangelndes Essen die Energiehomöostasefunktion der Schilddrüse und veränderte circadiane Kortisolausschüttung
Die HHN-Axe spielt mit der HHS-Axe zusammen, was die Therapiekonsequenz der Betrachtung des jeweils anderen Systems miteinbezieht
Veränderungen in der Schilddrüse im Verlauf onkologischer Behandlungen. Besserung der Schilddrüsenfunktion nach Behandlung der onkologischen Grunderkrankung
epigenetische Faktoren beeinflussen die Entwicklung von Schilddrüsenerkrankungen, diese sind auch im Zusammenhang zu Genen des Immunsystems zu sehen
Ganzheitliches Therapiekonzept für stressbedingte Krankheiten der Schilddrüse mit Anteilen der Fachbereiche Akupunktur, manuelle Therapie, psychologischer Betreuung und Spurenelementsupplementation

Umweltstress
11 Studien
Bei OSAS erfolgt Zusammenarbeit der HHS-Axe mit dem prolaktinergen System, eine unregelmäßige TSH-Sekretion kann auftreten
Bei Sauerstoffmangel arbeitet die HHS-Axe mit dem Adrenergen System zusammen, eine erhöhte T3/T4-Ratio kann sich entwickeln
Bei reduziertem Nahrungsangebot wird die HHS-Axe heruntergefahren, veränderte Parameter sind hierbei die verringerte Dichte der Leber-T3-Rezeptoren, verringerte Aktivität der Monodeiodinasen und eine kurzfristige Verringerung des fT4, sowie ein erhöhter Kortisolspiegel und verringertes T3 und T4. Dies ist geschlechterspezifisch.
Aktivitätssteigerung der HHS-Axe bei Kälte, hierbei gibt es interhormonelle Zusammenarbeit mit dem noradrenergen System und der HHN-Axe
Bei Kälte entwickelt sich ein polares T3-Syndrom (Erhöhung des TSH und Verringerung der fT3- und fT4-Werte) mit Reduktion der Stimmungslage des Patienten
Eine Aktivierung der HHS-Axe bei Kälte ist überlebenswichtig. Noradrenalin setzt im Ncl. PVN an TRH-Neuronen an und in der Eminentia mediana um die HHS-Axe zu beeinflussen
Kälte und Kortisol werden als Signal an der gleichen Stelle der HHS-Axe integriert, dem Hypothalamus
TSH-Werte folgen einem Jahreszeitenrhythmus
Physiologische Grundlagen für das polare T3-Syndrom sind Teile der HHS-Axe, welche nicht mehr sensibel für den Feedbackmechanismus sind auf Hypothalamusebene
polares T3-Syndrom als Grundlage für geistige Leistungsfähigkeit in Höhe und Kälte
In der Höhe wird die Iodaufnahme durch vermehrtes T3 und T4 gesteigert
Radioiodtherapie steigert das Risiko für Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, Orbitopathie und ein Sinken der Schilddrüsenfunktion. M. Basedow kann sich bei entsprechender Genetik hierbei ebenfalls entwickeln.
Durch nicht-ionisierende Strahlung vergrößert sich die Follikelgröße und die Septendicke in der Schilddrüse
Nach Strahlungseinwirken nimmt die Konzentration von HSP 90 ab, dieses Protein wirkt Schilddrüsenprotektiv und sollte als Messparameter dienen
Langzeitschäden an der Schilddrüse und Verringerung des fT4, sowie Knotenentwicklung

durch nicht-ionisierende Strahlung

Chemischer Stress

7 Studien

Katecholamine beeinflussen die Co-Transmitter der HHS-Axe: NPY und CART

Katecholamine haben eine örtliche Nähe zu TRH-Neuronen, auf diesen Neuronen gibt es ebenfalls β -Adrenozeptoren

Glutamat beeinflusst die HHS-Axe zu schneller Regulation in beide Richtungen

Adrenalin und sein Blocker Propanolol wirken sich direkt auf die T3- und T4- Werte aus, sowie zusätzlich auf die Kortisolwerte. T4- Werte und Adrenalin Spiegel sind proportional zueinander

TRH- und CRH-Neuronen liegen im Zentrum vieler Neuronenzuläufer

HHs- und HHN-Axe sind eng verwoben

Glukokortikoide regulieren die mRNA der T3-regulierenden Lebergene, sowie Proteinvorstufen hoch. Glukokortikoide erhöhen die Wirkung von T3 in der Leber und steigern – wie T3 – die Transkriptionsrate von Stoffwechselgenen

Stickoxide führen über osmotische und metabolische Vorgänge zu einer T4-Senkung

Schilddrüsenhormone wirken nicht oder nur abgeschwächt, weil Diazepam eine unbrauchbare Rezeptorvariante bildet. Diazepam kann eine T3-Hochregulation der Genexpression verhindern

SSRI's sind schilddrüsentoxisch, bilden Komplexe mit dem Iod der Schilddrüse, inhibieren TPO und blockieren das Eisen der TPO

M. Basedow kann ausgelöst werden durch Amiodaron bei Iodexzess, durch Lithium, IFN-alpha, Alemtuzumab und HAART-Therapie

5 Diskussion

5.1 psychischer Stress

Leider ist die Studienlage zum psychischen Stress sehr inhomogen in ihren Aussagen, so dass es sehr schwer fällt eine Aussage fest zu belegen (5). Auch ist dieser Themenbereich sehr von der Compliance der jeweiligen Patienten abhängig, aber auch von der Erinnerungsgenauigkeit. Da es sich teilweise um massive Eingriffe in die Lebensumstände der Probanden bzw. nicht unerhebliche Traumata (10) handelt, ist die Anzahl der Probanden begrenzt und es treten ethische Probleme zu tage, die es teilweise nicht erlauben Studien effizient weiterzuführen. Im Bezug auf Kriegstraumata ist oft nicht bekannt, ob bei Probanden die Erkrankung nicht schon vor dem Krieg vorlag. Zum Thema „PTBS“ ergaben sich sogar zwei verschiedene Kernaussagen, je nachdem ob der Proband im Krieg Gefangener oder am-Kriegsgeschehen-Beteiligter war.

Auch in diesem Themenbereich fällt es schon schwer, aufgrund der interhormonellen Zusammenarbeit, nur ein Hormonsystem zu betrachten. Biochemisch kann man Parameter der HHS-Axe messen, diese sind aber sehr verwoben mit anderen Hormonsystemen und werden durch diese beeinflusst, unabhängig von der absoluten Messvariable, welche gemessen werden soll.

Alles in Allem gibt es viele Einflussgrößen auf die HHS-Axe, welche teilweise noch gar nicht oder unzureichend erforscht sind, wie zum Beispiel das Geschlecht, die anderen Hormonsysteme und andere Stressfaktoren (12,14,19). Es gibt also unzählige Variablen, die es im Studiendesign gilt zu standardisieren, um die Bias durch das Versuchsdesign auszuschließen. Hier kommt noch hinzu, dass die Messmethoden teilweise als veraltet identifiziert werden (21).

5.2 physischer Stress

Da in diesem Themenbereich viel mit Tierstudiendesigns gearbeitet wird, stellt sich die Frage der Übertragbarkeit auf Menschen (17, 22). Außerdem sind andere Hormonsysteme, wie zum Beispiel die HNN-Axe, hier besonders relevant als Störgröße (22). Auch andere Störgrößen, wie zum Beispiel die Temperatur, Höhe, oder ähnliches können Einfluss auf die Ergebnisse haben, ohne sicher ausgeschlossen werden zu können im Studiendesign (21).

Viele Studien weisen eine geringe Zahl an Probanden auf (21, 24), wobei sich dann natürlich die Frage stellt, ob die Ergebnisse extrapolierbar sind. Bei Studien mit der Beteiligung von Menschen muss man bedenken, dass „Stress“ eine individuelle Größe ist und jeder Mensch anders darauf reagiert (24).

Zum Unterthema der Krankheiten und ihrer Auswirkung auf die Schilddrüse, gibt es teilweise jeweils nur eine Studie zum jeweiligen Symptomkomplex. Hier sind mehr Studien von Nöten, um eine abschließende Analyse durchzuführen.

5.3. Durch die Umwelt ausgeübter Stress

Auch hier ist die Interferenz durch andere Hormonsysteme immens (27, 28, 30, 33, 32). Da diese Bias durch fehlende Forschung zu diesem Thema gar nicht als solche identifiziert wurde, kann sie auch nicht sicher ausgeschlossen werden. In einigen Studien können auch äußere Einflüsse (z.B. Höhe, Temperatur oder Breitengrade) nicht zufriedenstellend ausgeschlossen werden (33). Es bleiben also viele, teilweise unbekannte Störgrößen, welche eventuell die Studienergebnisse beeinflussen können.

In einigen Studien sind nur wenige und weit-auseinanderliegende Messzeitpunkte gewählt worden (30). Kombiniert mit einer geringen Anzahl an Probanden (30) könnte das die Ergebnisse verzerren. Auch bestehen in Studien mehrere Probandengruppen aus verschiedenen ethnischen Herkunftsorten, welches einen Vergleich erschwert.

Bei einigen Polarstudien ist es außerdem nur schwer möglich an Informationen zu der jeweiligen Expedition zu gelangen, weil diese teilweise der Geheimhaltung unterliegen. Dies macht eventuelle Einflussgrößen schwer einschätzbar und nur bedingt präventiv abwendbar. Auch vorherige Werte dieser Probanden sind, mit gleicher Begründung nur schwer einsehbar (2, 29, 30, 33).

Generell erhält der Betrachter den Eindruck, dass einige Studien sehr offen formuliert und teilweise sehr widersprüchlich zu anderen Studien im gleichen Themengebiet sind. Hier ist noch viel Forschungsbedarf gegeben, auch, weil dieser Komplex sehr viele Unterthemen inkludiert.

5.4. chemischer Stress

In diesem Themenkomplex bleibt erneut die Frage, ob Ergebnisse, welche im Fisch erlangt wurden, auf den Menschen übertragbar sind (34). Es stellt sich jedoch klar heraus, dass die molekularen Grundlagen der interhormonellen Zusammenarbeit dringend weiter erforscht werden müssen. Besonders deshalb, da alle anderen Studien zur HHS-Axe hiervon maßgeblich beeinflusst werden. Da aber auch bei diesem Unterthema nicht alle Störgrößen – ob von außen oder innen – bekannt sind, kann man nicht sicher sein, ob diese nicht die Ergebnisse verfälschen (4, 34, 35).

Da eine Veränderung in der HHS-Axe durch Medikamente von großer Bedeutung für den Behandelnden ist, sollte auch hier mehr Forschung stattfinden. Sicherlich auch deshalb, weil mehr Medikamente die HHS-Axe beeinflussen, als man bis vor kurzem dachte. Die Medikamentenstudien sind sehr heterogen aufgestellt und es gibt nur eine Studie pro Medikament teilweise (36, 37, 38).

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss vieler Arten von Stress auf die Schilddrüse und ihren Regelkreislauf darzustellen um in Zukunft diese Ergebnisse in die Therapie von Schilddrüsendysfunktionen einbringen zu können. Es sollte also beantwortet werden, über welche Wege sich verschiedene externe Stressoren in den Körper integrieren. Hierzu wurden große Studienplattformen wie „Pubmed“ und „Livivo“, das „SanNetz der Bundeswehr“ und diverse Literatur in Buchform (siehe Kapitel 3: „Material und Methoden“) zu Rate gezogen um Zugriff auf eine möglichst breite Studienlage zu erlangen. Nach Auswertung der Studienlage bleibt festzuhalten, dass die Schilddrüse ein Organ mit vielen Reizzuläufen ist, aber auch viele Vorgänge im Körper steuert. Viele neuronale Zentren sind beteiligt. Es ist also geschickt Reize über dieses Organsystem in den Organismus zu integrieren, weil es sowohl anabole, als auch katabole Stoffwechselfvorgänge auslösen kann. Die verschiedenen Arten des Stresses bilden hier keine Ausnahme. So kann die HHS-Axe mit unterschiedlichen Reaktionen, wie zum Beispiel Über- und Unterfunktion der Drüse, auf ähnliche Reize (z.B. Kriegstraumata) reagieren. Dies macht es jedoch auch schwer die HHS-Axe isoliert zu betrachten im Versuchsaufbau, denn das lässt die Verwobenheit nur bedingt zu. Hinzu kommt, dass auch die Stressarten nicht immer klar abgrenzbar sind. So bedingt physischer Stress durch Krankheit auch manchmal zusätzlich psychischen Stress. Das könnte ein Grund sein, warum ganzheitliche Konzepte neue Heilungschancen aufzeigen und das dogmatische Bild der unheilbaren Autoimmunität zerbrechen könnte. Jedoch ist immer ein besonders hohes Level an Compliance für die Umsetzung dieser Konzepte notwendig. Durch die Verwobenheit des Systems „Schilddrüse“ ließe sich auch die schwere Berechenbarkeit der Wirkeffizienz bei Chemotherapien erklären. Da diese oftmals immunmodulatorische Ansätze hat, ist die Schilddrüse in höchstem Maße involviert. Die HHS-Axe ist jedoch so stark verwoben, dass eine Abschätzbarkeit der Therapieresultate kaum möglich ist. Hierzu wichtig ist auch die Erkenntnis, dass viel mehr Medikamente eine Wirkung auf die HHS-Axe entwickeln, als bisher bekannt.

Schlussendlich benötigt es auf jeden Fall noch viele weitere Studien zu den einzelnen Unterthemen um den sehr umfangreichen und komplexen Bereich der Hypothalamus-

Hypophysen-Schilddrüsen-Axe zu beleuchten. Besonders die Eingangs- und Ausgangssignale und die Zusammenarbeit der verschiedenen Regelkreise und Stellgrößen sollten näher beleuchtet werden.

In der Studiensammlung fiel vor allem der Mangel an randomisierten, kontrollierten Studien und Humanstudien auf. Einzelne Themengebiete konnten nur mittels einer einzigen Studie beleuchtet werden, die Ergebnisse wären somit nachvollziehbarer und valider, wenn es hierzu Folgestudien oder gar Zweitstudien gäbe. Aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl der Studien mit Menschen stellt sich die Frage der Übertragbarkeit und Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf den Menschen. Einige Studien wiesen keine konkreten Probandenanzahlen auf, was diese Studien wiederum weniger nachvollziehbar macht. Perspektivisch müssen also mehr Studien zu diesem Thema angefertigt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Arem R, Cusi K. Thyroid function testing in psychiatric illness: Usefulness and limitations. *Trends Endocrinol Metab.* 1997;8(7):282-7
2. Perello M, Stuart RC, Vaslet CA, Nillni EA. Cold exposure increases the biosynthesis and proteolytic processing of prothyrotropin-releasing hormone in the hypothalamic paraventricular nucleus via beta-adrenoreceptors. *Endocrinology.* 2007;148(10):4952-64.
3. Dousdampanis P, Trigka K, Vagenakis GA, Fourtounas C. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease. *Int J Artif Organs.* 2014;37(1):1-12.
4. Wittmann G. Regulation of hypophysiotrophic corticotrophin-releasing hormone- and thyrotrophin-releasing hormone-synthesising neurones by brainstem catecholaminergic neurones. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(7):952-60
5. Bould H, Panicker V, Kessler D, Durant C, Lewis G, Dayan C, et al. Investigation of thyroid dysfunction is more likely in patients with high psychological morbidity. *Fam Pract.* 2012;29(2):163-7.
6. Moncayo R, Moncayo H. Proof of concept of the WOMED model of benign thyroid disease: Restitution of thyroid morphology after correction of physical and psychological stressors and magnesium supplementation. *BBA Clin.* 2015;3:113-22.
7. Yang X, Sun G, Wei J, Huang B, Zhao L, Wang Y, et al. Comparison of hair thyroid hormones between first-episode and recurrent patients with depression in female Chinese. *Asia Pac Psychiatry.* 2016;8(4):302-5.
8. Wang S, Mason J. Elevations of serum T3 levels and their association with symptoms in World War II veterans with combat-related posttraumatic stress disorder: replication of findings in Vietnam combat veterans. *Psychosom Med.* 1999;61(2):131-8
9. Mason J, Southwick S, Yehuda R, Wang S, Riney S, Bremner D, et al. Elevation of serum free triiodothyronine, total triiodothyronine, thyroxine-binding globulin, and total

thyroxine levels in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(8):629-41.

10. Plaza A, Garcia-Esteve L, Ascaso C, Navarro P, Gelabert E, Halperin I, et al. Childhood sexual abuse and hypothalamus-pituitary-thyroid axis in postpartum major depression. *J Affect Disord*. 2010;122(1-2):159-63.

11. Plaza A, Garcia-Esteve L, Torres A, Ascaso C, Gelabert E, Luisa Imaz M, et al. Childhood physical abuse as a common risk factor for depression and thyroid dysfunction in the earlier postpartum. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):329-35.

12. Leporati P, Groppelli G, Zerbini F, Rotondi M, Chiovato L. Etiopathogenesis of Basedow's disease. Trends and current aspects. *Nuklearmedizin*. 2015;54(5):204-10.

13. Tsatsoulis A. The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1088:382-95.

14. Frick LR, Rapanelli M, Bussmann UA, Klecha AJ, Arcos ML, Genaro AM, et al. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumor progression induced by chronic stress. *Biol Psychiatry*. 2009;65(11):935-42.

15. Joseph-Bravo P, Jaimes-Hoy L, Charli JL. Regulation of TRH neurons and energy homeostasis-related signals under stress. *J Endocrinol*. 2015;224(3):R139-59.

16. Gutierrez-Mariscal M, Sanchez E, Rebolledo-Solleiro D, Garcia-Vazquez AI, Cote-Velez A, Acasuso-Rivero C, et al. The acute response of the amygdalar TRH system to psychogenic stressors varies dependent on the paradigm and circadian condition. *Brain Res*. 2012;1452:73-84.

17. Gutierrez-Mariscal M, Sanchez E, Garcia-Vazquez A, Rebolledo-Solleiro D, Charli JL, Joseph-Bravo P. Acute response of hypophysiotropic thyrotropin releasing hormone neurons and thyrotropin release to behavioral paradigms producing varying intensities of stress and physical activity. *Regul Pept*. 2012;179(1-3):61-70.

18. Jaimes-Hoy L, Gutierrez-Mariscal M, Vargas Y, Perez-Maldonado A, Romero F, Sanchez-Jaramillo E, et al. Neonatal Maternal Separation Alters, in a Sex-Specific Manner, the Expression of TRH, of TRH-Degrading Ectoenzyme in the Rat Hypothalamus, and the Response of the Thyroid Axis to Starvation. *Endocrinology*. 2016;157(8):3253-65.

19. Lei MK, Beach SR, Simons RL, Barr AB, Cutrona CE, Philibert RA. Stress, relationship satisfaction, and health among African American women: Genetic moderation of effects. *J Fam Psychol*. 2016;30(2):221-32.

20. Ghetti Fde F, Lacerda RP, Wernek FZ, Coelho EF, Vaisman M, Lima JR, et al. [Impairment of muscle vasodilation during mental stress in women with subclinical hypothyroidism]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(7):750-7.
21. Klingenberg L, Sjodin A, Holmback U, Astrup A, Chaput JP. Short sleep duration and its association with energy metabolism. *Obes Rev.* 2012;13(7):565-77.
22. Gonzalez O, Gonzalez E, Sanchez C, Pinto J, Gonzalez I, Enriquez O, et al. Effect of exercise on erythrocyte beta-adrenergic receptors and plasma concentrations of catecholamines and thyroid hormones in Thoroughbred horses. *Equine Vet J.* 1998;30(1):72-8.
23. Uribe RM, Jaimes-Hoy L, Ramirez-Martinez C, Garcia-Vazquez A, Romero F, Cisneros M, et al. Voluntary exercise adapts the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in male rats. *Endocrinology.* 2014;155(5):2020-30.
24. Harbeck B, Siefert S, Haas CS, Lehnert H, Kropp P, Moenig H. No stress after 24-hour on-call shifts? *J Occup Health.* 2015;57(5):438-47.
25. Keller A, Bierbach U, Mieke J, Pfaffle R, Kratzsch J, Kiess W, et al. [Results of an endocrinological follow-up of patients with childhood-or adolescent-onset malignancies]. *Klin Padiatr.* 2007;219(6):333-8.
26. Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, Baldi M, Balbo M, Ghigo E, et al. Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:474518.
27. Richalet JP, Letournel M, Souberbielle JC. Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(6):R1685-92.
28. De Pedro N, Delgado MJ, Gancedo B, Alonso-Bedate M. Changes in glucose, glycogen, thyroid activity and hypothalamic catecholamines in tench by starvation and refeeding. *J Comp Physiol B.* 2003;173(6):475-81.
29. Sotelo-Rivera I, Jaimes-Hoy L, Cote-Velez A, Espinoza-Ayala C, Charli JL, Joseph-Bravo P. An acute injection of corticosterone increases thyrotrophin-releasing hormone expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus but interferes with the rapid hypothalamus pituitary thyroid axis response to cold in male rats. *J Neuroendocrinol.* 2014;26(12):861-9.

- 30.** Xu C, Zhu G, Xue Q, Zhang S, Du G, Xi Y, et al. Effect of the Antarctic environment on hormone levels and mood of Chinese expeditioners. *Int J Circumpolar Health*. 2003;62(3):255-67.
- 31.** Misa-Agustino MJ, Jorge-Mora T, Jorge-Barreiro FJ, Suarez-Quintanilla J, Moreno-Piquero E, Ares-Pena FJ, et al. Exposure to non-ionizing radiation provokes changes in rat thyroid morphology and expression of HSP-90. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(9):1123-35.
- 32.** Kunt H, Senturk I, Gonul Y, Korkmaz M, Ahsen A, Hazman O, et al. Effects of electromagnetic radiation exposure on bone mineral density, thyroid, and oxidative stress index in electrical workers. *Onco Targets Ther*. 2016;9:745-54.
- 33.** Palinkas LA, Reedy KR, Shepanek M, Smith M, Anghel M, Steel GD, et al. Environmental influences on hypothalamic-pituitary-thyroid function and behavior in Antarctica. *Physiol Behav*. 2007;92(5):790-9.
- 34.** George N, Peter VS, Peter MC. Physiologic implications of inter-hormonal interference in fish: lessons from the interaction of adrenaline with cortisol and thyroid hormones in climbing perch (*Anabas testudineus* Bloch). *Gen Comp Endocrinol*. 2013;181:122-9.
- 35.** Montesinos MM, Pellizas CG, Velez ML, Susperreguy S, Masini-Repiso AM, Coleoni AH. Thyroid hormone receptor beta1 gene expression is increased by Dexamethasone at transcriptional level in rat liver. *Life Sci*. 2006;78(22):2584-94.
- 36.** Peter VS. Nitric oxide rectifies acid-base disturbance and modifies thyroid hormone activity during net confinement of air-breathing fish (*Anabas testudineus* Bloch). *Gen Comp Endocrinol*. 2013;181:115-21.
- 37.** Constantinou C, Bolaris S, Valcana T, Margarity M. Diazepam affects the nuclear thyroid hormone receptor density and their expression levels in adult rat brain. *Neurosci Res*. 2005;52(3):269-75.
- 38.** Escudero GE, Ferraresi Curotto V, Laino CH, Pis Diez R, Williams PA, Ferrer EG. Sertraline and its iodine product: experimental and theoretical vibrational studies: potential in vitro anti-thyroid activity of sertraline and iodine product toxicity with respect to male Wistar rats. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2013;104:271-9.
- 39.** Jostel A, Ryder WD, Shalet SM. The use of thyroid function tests in the diagnosis of hypopituitarism: definition and evaluation of the TSH Index. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009

Oct;71(4):529-34. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03534.x. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19226261.

8 Anhang

Kein Anhang

9 Danksagungen

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. G. Kahaly für seine aufopferungsvolle Arbeit und Unterstützung bei dieser Promotion. Er hat zu jeder Zeit über Jahre hinweg unterstützt mit Tips und Tricks rund um dieses Werk. Er ist maßgeblich daran beteiligt, dass die Durchführung so möglich war.

Danken möchte ich außerdem den Angestellten in seiner Abteilung, allen voran Frau Elisa Kolbe, die stets mit Rat und Tat zur Seite standen und so manche Klippen halfen zu umschiffen. Diese Unterstützung war viel wert.

Außerdem gilt mein Dank Frau Ute Gitzen, mit deren Zusammenarbeit die Promotion nur halb so schwer war. Ich wünsche ihr viel Erfolg für ihren Teil der Arbeit.

Ein besonderer Dank in punkto Unterstützung und Problembeseitigung, sowie einem offenen Ohr und professionellem Rat gilt Frau Professor Dr. K. Petrowski, welche sich sehr rege engagiert hat. Eine sehr fruchtbare Zusammenarbeit. Vielen Dank!

Ein besonderes Dankeschön an meine Eltern, Barbara und Dr. Horst Bittmann, welche mich in Studium und Promotionsverfahren rege unterstützten. Hier auch ein besonderer Dank an meine Freunde, welche in dieser Zeit oft auf mich verzichten mussten, speziell Frau Tamara Hill.

10 Curriculum vitae

Name: Cornelia Anna Dorothea Bittmann

Geburtsdatum und -ort: 17. Juli 1986 in Mainz, Rheinland-Pfalz

Eltern: Barbara Bittmann, Lehr-MTA
Dr. Horst Bittmann, Facharzt für Allgemeinmedizin

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1992 – 1996: Grundschule Saulheim,
1996 – 2005: Gymnasium Nieder-Olm,
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife 2005

Praktika: 1) September / Oktober 2001: DRK Krankenhaus
Alzey, Praktikum mit pflegerischem Schwerpunkt
2) August 2004: international projects GmbH Bremen,
Holiday Course English Bournemouth
3) April 2005: Sanitätsstaffel Mainz, Praktikum mit
arthelferischem Schwerpunkt
4) Januar / Februar 2006: Chemische Fabrik Budenheim
/ Bereich: Betriebsarzt, Praktikum mit Schwerpunkt im
Betriebssanitätsdienst

Berufliche Ausbildung: 1) Mai - November 2005: DRK Mainz,

Ausbildung zum Rettungssanitäter,

Abschluss: Rettungssanitäter

2) Juli 2006 - Juli 2008: Bundeswehr

2./ Aufklärungsbattalion 13 Gotha, Ausbildung

zum Offizier der Reserve, Abschluss:

Beförderung zum Leutnant der Reserve 2009

3) November 2008 - November 2011:

Ausbildung zum Rettungsassistenten,

Abschluss: Rettungsassistent,

währenddessen Erwerb der Führerscheinklasse

C und CE (Berufskraftfahrer)

4) Oktober 2009 - September 2011:

Aushilfstätigkeit auf der Intensivstation

des DRK Krankenhauses Alzey

5) August 2013 – November 2017:

Rettungsassistent bei Universitätsmedizin Mainz

6) Juli 2013 – Januar 2017: Aushilfe als

Berufskraftfahrer bei Spedition Geiss, Ingelheim

7) Oktober 2015 – Januar 2019: Beordert

als Offizier der Reserve in der

Zivil-militärischen-Zusammenarbeit der Stadt Mainz

8) Januar 2019 – November 2019: Beordert bei

5. (n.a.)/ AufklBtl 13 Gotha und

ausgeliehen an 5./GebAufklBtl 230 Füssen,

Leiterin RAG Aufkl Rhh,

Beauftragte für internationale
Zusammenarbeit Rheinhessen

9) November 2019 – aktuell:

Assistenzärztin der Unfallchirurgie und Orthopädie am
Bundeswehrkrankenhaus Ulm,

Ausbildung zur Notärztin

Hochschulstudium:

Oktober 2011 – 15. November 2018

Studium der Humanmedizin an der

Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz:

- 1. Staatsexamen am 07.04.2014 bestanden

- Wahlpflichtfach Vorklinik BWL für Mediziner

- Tätigkeit als Hilfwissenschaftler im Institut

für mikroskopische Anatomie und

Neurobiologie Wintersemester 2013/2014

- 5 Famulaturen absolviert:

Neurologie (Recklinghausen) (26.09. – 26.10.2014),

Dermatologie (Norderney) (18.09. – 18.10.2015),

2x Allgemeinmedizin (München SanAk

(17.03 – 17.04.2016 und 01.09. – 01.10.2016),

Pädiatrie (Leipzig) (01.08.- 01.09.2016)

- 2. Staatsexamen am 12.10.2018 bestanden

- drei PJ-Tertiale am BwZk Koblenz:

1. Tertial: Anästhesie (20.11.17 – 11.03.18)

2. Tertial: Innere Medizin (12.03. - 01.07.18)

3. Terial: Chirurgie (02.07. – 21.10.18)

- 3. Staatsexamen am 15.11.2018 am BwZk

Koblenz bestanden

Promotion:

Im Bereich Endokrinologie der

I. Medizinischen Klinik der Johannes-Gutenberg-
Universität zu Mainz, Thema:

„Stress und Schilddrüsendysfunktion“, Doktorvater:

Prof. Dr. G. Kahaly

Sprachkenntnisse:

Englisch (native speaker), Französisch, Spanisch,
medizinisches Latein, Russisch ISSK A1

Interessen und Hobbies:

Joggen, Schwimmen, Mountainbike, Fitness, American
Football (Nationalmannschaft) Klettern, Rugby (Level-C-
Schiedsrichter), Jagd, Tauchen, Segeln, Snowboard,
Skifahren, Fallschirmspringen, Feuerwehr, DLRG