

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Frank Jessen

Schilddrüsenfunktionsstörungen und klinische Depression

—

Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta- Analyse populationsbasierter Studien

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Henry Willem Bode
aus Wolfenbüttel

promoviert am 15. Dezember 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. J. Baethge
2. Gutachter: Professor Dr. med. R.-P. Häussermann
3. Gutachterin: Professorin Dr. med. C. Chiapponi

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die den vorliegenden Meta-Analysen zugrunde liegenden Studien wurden von mir und meiner Ko-Autorin Frau Beatrice Ivens im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche identifiziert und ausgewertet. An der Erstellung der jeweiligen Studien war ich nicht beteiligt. Die Datenexzerption und -synthese erfolgte ebenfalls gemeinsam mit Frau Ivens in Microsoft Excel. Die statistischen Analysen wurden von mir selbstständig mittels R durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Wien, den 08.04.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Christopher Baethge für die exzellente Betreuung, meinen Ko-Autoren für die angenehme und erfolgreiche Zusammenarbeit und meinem privaten Umfeld, allen voran meiner Familie, für die Unterstützung, die Geduld und die vielen guten Ratschläge.

Mein Dank gilt ebenfalls dem Köln Fortune Programm der Universität zu Köln, welches mir diese Arbeit durch seine großzügige finanzielle Förderung deutlich erleichtert hat.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	9
2.1. Unipolare depressive Störung	9
2.2. Störungen des Schilddrüsenhormonhaushaltes	10
2.3. Schilddrüsenstörungen und das Gehirn	13
2.4. Bisherige Übersichtsarbeiten	15
2.4.1. Williams et al. 2009	16
2.4.2. Siegmann et al. 2018	17
2.4.3. Zhao et al. 2018	18
2.4.4. Loh et al. 2019	19
2.4.5. Tang et al. 2019	20
2.4.6. Wildisen et al. 2020	20
2.5. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	21
3. VERÖFFENTLICHUNGEN	23
3.1. Association of Hypothyroidism and Clinical Depression – A Systematic Review and Meta-analysis	23
3.2. Hyperthyroidism and clinical depression – a systematic review and meta-analysis	24
4. DISKUSSION	25
4.1. Hauptaussagen	25
4.2. Limitationen	32
4.3. Weiterführende Forschungsfragen	36
5. LITERATURVERZEICHNIS	37
6. ANHANG	43

6.1. Tabellenverzeichnis	43
6.2. Ergänzende Materialien zu “Association of Hypothyroidism and Clinical Depression – A Systematic Review and Meta-analysis”	44
6.3. Ergänzende Materialien zu “Hyperthyroidism and clinical depression – a systematic review and meta-analysis”	45

Abkürzungsverzeichnis

BMI = Englisch: Body mass index; Deutsch: Körpermasseindex

fT3 = freies Thyronin

fT4 = freies Thyroxin

HPT-Achse = Englisch: Hypothalamic-pituitary-thyroid axis; Deutsch: Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

LT4 = Levothyroxin

NOS = Newcastle-Ottawa scale

OR = Odds ratio

T3 = Thyronin

T4 = Thyroxin

TPO = Thyreoperoxidase

TRAK = TSH-Rezeptor-Antikörper

TRH = Thyreotropin-Releasing-Hormon

TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon; alternativ: Thyreotropin

1. Zusammenfassung

Klinisch präsentieren sich Störungen des Schilddrüsenhormonhaushaltes häufig auch mit neuropsychiatrischen Symptomen. Diese bestehen unter anderem aus gedrückter oder gereizter Stimmung, psychomotorischer Verlangsamung, Agitation, innerer Unruhe und Schlafstörungen. In der klinischen Praxis sollte bei der differentialdiagnostischen Abklärung einer Depression daher auch immer eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktion erfolgen. Insbesondere für die Schilddrüsenunterfunktion gilt dabei eine Assoziation mit depressiven Störungen als gesichert und ein Kausalzusammenhang zwischen beiden Erkrankungen als wahrscheinlich. Ob Schilddrüsenfunktionsstörungen jedoch wirklich zu depressiven Erkrankungen führen, und wenn ja wie häufig, ist wissenschaftlich bisher noch nicht eindeutig belegt. Bisherige epidemiologische und meta-analytische Untersuchungen zeigen stark variierende, teils widersprüchliche Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse zweier Meta-Analysen dargestellt, die jeweils die Assoziation zwischen hypothyreoten sowie hyperthyreoten Störungen und klinisch relevanter depressiver Symptomatik untersuchten. Außerdem werden mögliche populationsspezifische Zusammenhänge sowie Implikationen für die klinische Praxis diskutiert.

Zusammenfassend zeigte sich in den durchgeführten Meta-Analysen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktionsstörungen und Depressionen. Dieser bestand sowohl für die Schilddrüsenüber- als auch -unterfunktion und war bei manifesten Störungen stärker als bei latenten. Die vorliegende Untersuchung stellt dabei die erste meta-analytische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Hyperthyreose und Depressionen dar. Verglichen mit vorherigen Meta-Analysen anderer Autoren waren die von uns gefundenen Assoziationen weniger ausgeprägt, was vermutlich auf einen geringeren Grad an Verzerrung in unserer Studienselktion zurückzuführen ist. Die Ergebnisse unserer Meta-Analysen erwiesen sich zudem als robust in Sensitivitätsanalysen mit Einschränkung auf prospektive Kohortenstudien und Studien mit geringem Verzerrungsrisiko.

Ein weiteres Novum der vorliegenden Arbeiten stellt die meta-analytische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Thyreoperoxidase-Antikörper-Seropositivität und Depression dar. Ein signifikanter Effekt fand sich in dieser Untersuchung jedoch nicht.

In Subgruppenanalysen präsentierte sich schließlich ein mögliches Geschlechter-Differential: Hypothyreose war bei Frauen ausgeprägter mit Depressionen assoziiert als bei Männern, Hyperthyreose hingegen zeigte bei Männern stärkere Effekte. Diese Beobachtung basierte

allerdings auf wenigen Studien und wurde möglicherweise besonders stark durch ein Reporting-Bias beeinflusst. Subgruppenanalysen zur Identifikation altersspezifischer Effekte blieben ohne relevantes Ergebnis.

Pathomechanistisch ist eine Vielzahl wechselseitiger Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenstörungen und Depression denkbar. Direkte Effekte der Schilddrüsenhormone auf den zerebralen Neurotransmitterstoffwechsel und die Neuroplastizität, aber auch inflammatorische Prozesse und gemeinsame genetische Risikofaktoren könnten eine Rolle spielen. Neben diesen biologischen Aspekten existieren möglicherweise auch psychosoziale Auswirkungen. Schilddrüsenerkrankungen gehen ebenso wie andere chronische Erkrankungen mit einer hohen subjektiven Krankheitslast einher. Diese kann wiederum das Risiko für depressive Erkrankungen erhöhen.

Nicht jedes Individuum mit einer Schilddrüsenstörung entwickelt eine Depression. Zukünftige Forschung sollte daher versuchen zu verstehen, welche Individuen besonders anfällig für schilddrüsenassoziierte Depressionen sind. Möglicherweise spielt das biologische Geschlecht dabei eine Rolle. Auch gilt es weiter zu untersuchen, über welche Mechanismen sich Schilddrüsenhormone und -störungen auf das Gehirn auswirken und inwiefern diese therapeutisch nutzbar gemacht werden können. Wichtig ist hier unter anderem die weitergehende Erforschung zerebraler Folgen der Hyperthyreose. Aber auch therapeutische Ansätze wie die Levothyroxin-Augmentation sollten, insbesondere hinsichtlich der Frage, welche Patienten davon besonders profitieren, weiter untersucht werden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass das Zusammenspiel zwischen Schilddrüsenstörungen und Depression komplex und multifaktoriell ist. Sowohl biologische als auch psychosoziale Aspekte scheinen eine Rolle zu spielen. Die Ergebnisse dieser Arbeit stellen jedoch das weit verbreitete Paradigma des ausgeprägten Zusammenhangs zwischen Schilddrüsenunterfunktion und Depression in Frage. Ein Effekt existiert, ist allerdings deutlich schwächer als bisher angenommen und unterscheidet sich nicht wesentlich von dem der Schilddrüsenüberfunktion. Insgesamt ist der Einfluss von Schilddrüsenstörungen auf Depressionen als moderat einzustufen, und es scheint von ihnen kein Risiko auszugehen, das wesentlich über das anderer chronischer Erkrankungen hinausgeht.

2. Einleitung

2.1. Unipolare depressive Störung

Die unipolare depressive Störung, im weiteren Verlauf nur „Depression“ oder „depressive Störung“ genannt, ist eine affektive Störung, bei der es über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen zu den Hauptsymptomen der gedrückten Stimmung, des Freud- und Interessenverlusts sowie der Antriebslosigkeit kommt. Ein solcher Zeitraum wird auch als depressive Episode bezeichnet. Neben diesen Hauptsymptomen äußert sich die Erkrankung ebenfalls durch eine Vielzahl sowohl psychischer als auch körperlicher Zusatzsymptome: Suizidalität, Störungen des Selbstwertgefühls, der Kognition, der Libido und des Schlafes, Appetitsteigerung und -verlust sowie psychomotorische Hemmung oder Agitation können bei Betroffenen in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen (Tabelle 1)¹.

A: Allgemeine Kriterien	- Dauer der Symptomatik: mindestens zwei Wochen - Keine (hypo-)manischen Episoden in der Vergangenheit - Die Episode ist nicht auf psychotrope Substanzen oder organische psychische Störungen zurückzuführen
B: Hauptsymptome	- Gedrückte Stimmung - Freud- und/oder Interessenverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren - Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit
C: Zusatzsymptome	- Verlust des Selbstvertrauens und/oder des Selbstwertgefühls - Unbegründete Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle - Suizidalität - Verminderung des Denk- oder Konzentrationsvermögens - Psychomotorische Hemmung und/oder Agitiertheit - Schlafstörungen - Appetitverlust oder gesteigerter Appetit
D: Psychotische Symptome	Bei schweren depressiven Episoden: - Depressiver Stupor - Halluzinationen oder Wahnideen
Schweregrad	Leicht: 2 Hauptsymptome und 1-2 Zusatzsymptome Mittel: 2 Hauptsymptome und 3-4 Zusatzsymptome Schwer: 3 Hauptsymptome und mindestens 5 Zusatzsymptome

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien der depressiven Episode nach ICD-10¹

Laut der Weltgesundheitsorganisation WHO ist die depressive Störung eine der weltweit führenden Ursachen für Lebensjahre, die mit Krankheit oder Behinderung gelebt wurden². Mit einer globalen Prävalenz von ca. 3,1-3,8% ist die Erkrankung zudem die zweithäufigste psychiatrische Erkrankung nach der generalisierten Angststörung³. Auch die Lebenszeitprävalenz der Depression ist hoch. Schätzungen zufolge erkranken 8-12% der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens, wobei vermutlich eine deutlich höhere Dunkelziffer existiert^{4,5}. Angesichts dieser erdrückenden Krankheitslast gehört die weitere Erforschung dieser psychiatrischen Volkskrankheit daher zu den wohl drängendsten Problemen der modernen Psychiatrie. Insbesondere Ursachen und Auslöser müssen zur Prävention und Therapie der Erkrankung identifiziert werden.

Zwar ist schon viel über die Pathophysiologie der Depression bekannt, eine umfassende und abschließende Erklärung, wie und warum sie entsteht, existiert allerdings noch nicht⁶. Zentral für das Krankheitsgeschehen sind vermutlich jedoch Störungen des Neurotransmitterhaushaltes, eine verringerte Neuroplastizität und chronische Neuroinflammation. Ursachen für diese Veränderungen scheint es viele zu geben: Neben psychosozialen Gründen wie Einsamkeit oder traumatischen Lebensereignissen sind auch biologische Faktoren, z.B. somatische Erkrankungen, mit Depressionen assoziiert⁷. Hierbei gehört, neben Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus und dem Apoplex, der Schlafapnoe und Tumorerkrankungen, insbesondere auch die Schilddrüsenunterfunktion zu den somatischen Erkrankungen, die im Verdacht stehen, Depressionen verursachen zu können^{8,9}.

2.2. Störungen des Schilddrüsenhormonhaushaltes

Die Schilddrüse ist eine endokrine Drüse und Teil eines endokrinen Regelkreises, der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT-Achse). Durch ihre Effektorhormone Thyronin (T3) und Thyroxin (T4) ist sie maßgeblich an Wachstum, Reifung und Stoffwechsel verschiedenster Organsysteme wie der Skelettmuskulatur und des Gehirns beteiligt. Ihre Aktivität wird durch das vom Hypophysenvorderlappen sezernierte Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH, auch Thyreotropin genannt) gesteuert, welches wiederum durch das im Hypothalamus gebildete Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) kontrolliert wird¹⁰.

Erkrankungen der Schilddrüsen sind häufig, wobei die Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) mit einer Prävalenz von 1-2% die häufigste Störung des Schilddrüsenhormonhaushaltes ist. Zwischen Ländern mit ausreichender Iodversorgung und solchen ohne schwankt die Erkrankungshäufigkeit, da Iod für die Synthese von Schilddrüsenhormonen essentiell ist. Neben der Hypothyreose existiert auch die Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose), welche mit einer Prävalenz von 0,2-1,3% jedoch

etwas seltener ist. Auffällig ist, dass Frauen von beiden Erkrankungen deutlich häufiger betroffen sind als Männer¹¹.

Zwar haben beide Krankheitsbilder eine Vielzahl möglicher Ursachen, bspw. Iodmangel, Neoplasien oder die Einnahme bestimmter Medikamente, in Gebieten mit ausreichender Iodversorgung verursachen jedoch Autoimmunerkrankungen die meisten Schilddrüsenfunktionsstörungen. Im Falle der Hypothyreose ist der häufigste Auslöser die sogenannte Hashimoto-Thyreoiditis. Der Erkrankung zugrunde liegt die Produktion von Autoantikörpern gegen die schilddrüseigenen Enzyme Thyreoperoxidase (TPO) und Thyreoglobulin, welche an der Synthese und Speicherung der Schilddrüsenhormone beteiligt sind. Diese Autoantikörper führen zu einer Zerstörung der Schilddrüsenzellen, wobei es zu Beginn der Erkrankung durch die Freisetzung bereits synthetisierter Hormone auch zu einer transienten Hyperthyreose kommen kann. Langfristig wird die Synthesekapazität der Schilddrüse durch den progredienten Untergang der Zellen jedoch so sehr gesenkt, dass eine manifeste Schilddrüsenunterfunktion entsteht¹². Mit dem Morbus Basedow, im englischen Graves' Disease, ist bei der Hyperthyreose ebenfalls eine antikörpervermittelte Autoimmunerkrankung für die Entstehung der meisten Krankheitsfälle verantwortlich. Durch die Produktion von Autoantikörpern, welche gegen die TSH-Rezeptoren der Schilddrüse gerichtet sind und daher TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) genannt werden, wird die Schilddrüse bei dieser Erkrankung überstimuliert und zur Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen angeregt. In der Konsequenz entsteht eine hyperthyreote Stoffwechsellage¹³.

Ursächlich für die Störungen des Schilddrüsenhormonhaushaltes (Tabelle 2) sind nicht zwangsläufig Erkrankungen der Schilddrüse selbst (primäre Störungen). Auch auf höherliegenden Ebenen der HPT-Achse kann es zu Störungen kommen, die den Schilddrüsenhaushalt beeinflussen (sekundäre und tertiäre Störungen). Sekundäre Störungen betreffen dabei die Hypophyse, d.h. die TSH-Bildung, tertiäre den Hypothalamus, d.h. die TRH-Bildung^{10,14}. Kommt es in Hypothalamus oder Hypophyse zu einem Produktionsausfall oder einer Produktionssteigerung der jeweiligen Steuerhormone, beispielsweise durch eine Neoplasie, kann dies nachfolgend auch zu einem verringerten oder gesteigerten Umsatz der Schilddrüsenhormone führen.

Hypothyreose	Hyperthyreose
<i>Primär</i>	<i>Primär</i>
- Autoimmun/entzündlich (Hashimoto-Thyreoiditis, Thyreoiditis de Quervain) - Spurenelementmangel (Iod, Selen) - Iatrogen (Medikamente, Operationen, Strahlentherapie)	- Autoimmun/entzündlich (Morbus Basedow, initial passager bei Hashimoto-Thyreoiditis und Thyreoiditis de Quervain) - Funktionelle Schilddrüsenautonomie - Neoplasien (Schilddrüsenkarzinome) - Iatrogen/Hyperthyreosis factitia (Medikamente, Iodzufuhr)
<i>Sekundär</i>	<i>Sekundär</i>
- Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Genetik, Neoplasien, Traumata, Iatrogen, Schlaganfall, Entzündungen, Malnutrition)	- Neoplasien (Hypophysenadenome, paraneoplastische Syndrome)
<i>Tertiär</i>	<i>Tertiär</i>
- Hypothalamusinsuffizienz (s. sekundäre Störungen)	- Neoplasien (Hypothalamustumore, paraneoplastische Syndrome)

Tabelle 2. Einteilung und Ätiologien der Schilddrüsenfunktionsstörungen^{10,14}

Die Diagnose einer Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion erfolgt anhand der laborchemisch gemessenen Hormonkonzentrationen des stoffwechselaktiven freien Anteils von T3 (fT3) und T4 (fT4) sowie anhand des TSH-Werts. Wegweisend ist hierbei die Konzentration des TSH, da dieses bei Vorliegen einer Störung in der Regel zuerst vom Normbereich abweicht. In der klinischen Praxis wird es daher häufig als Screening-Parameter genutzt. Neben dem durch fT3 und fT4 gebildeten Anteil liegen die Schilddrüsenhormone überwiegend in gebundener, stoffwechselinaktiver Form vor. Eine Messung der Konzentration dieses Gesamt-Schilddrüsenhormons gehört allerdings nicht mehr zur klinischen Routine, da sich hieraus keine von der Bindungskapazität des Blutes unabhängige Einschätzung der Schilddrüsenfunktion ergibt. Je nach Auslenkung der Hormone und der freien Steuerhormone kann die Ausprägung der Schilddrüsenstörung weiter klassifiziert werden. Man unterscheidet zwischen den manifesten Störungen, bei denen sowohl die Effektorhormone als auch das Steuerhormon außerhalb ihrer Referenzbereiche liegen, und den latenten (bzw. subklinischen) Störungen, bei denen lediglich eine Abweichung des Steuerhormons vorliegt (Tabelle 3)¹⁰.

Hypothyreose	Manifest	TSH + fT4 –
	Latent	TSH + fT4 normal
Hyperthyreose	Latent	TSH – fT4 normal
	Manifest	TSH – fT4 +

Tabelle 3. Laborchemische Befunde der primären Schilddrüsenfunktionsstörungen¹⁰

Die Symptome von Schilddrüsenfunktionsstörungen äußern sich abhängig von Richtung und Ausprägung der Störung. Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion berichten neben einer Gewichtszunahme und Kälteintoleranz häufig auch von Antriebsstörungen, psychomotorischer Verlangsamung, gedrückter Stimmung und verminderter (kognitiver) Leistungsfähigkeit. Bei Kindern kann es zudem zu einer Verzögerung von Wachstum und kognitiver Entwicklung kommen. Die Hyperthyreose äußert sich symptomatisch durch eine vermehrte Wirkung der Schilddrüsenhormone. Im Vordergrund stehen hier Gewichtsverlust, innere Unruhe, Schlafstörungen und Agitation. Somatische Symptome wie vermehrtes Schwitzen, Haarausfall und Herzrhythmusstörungen können ebenfalls auftreten^{10,15,16}.

Insgesamt finden sich im Symptomspektrum der Schilddrüsenstörungen einige Symptome, die gleichermaßen bei depressiven Störungen auftreten können. Dies begründet die gängige klinische Praxis, im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung der Depression das Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung zwecks Identifikation einer möglicherweise reversiblen somatischen Ursache abzuklären. Und tatsächlich scheinen Patienten mit depressiven Störungen häufiger eine gestörte Schilddrüsenfunktion aufzuweisen, als es die Prävalenz in der Normalbevölkerung erwarten ließe¹⁷. Zusätzlich zu überschneidenden Symptomen wird daher diskutiert, ob gegebenenfalls ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen Schilddrüsenstörungen und affektiven Störungen existiert. Zentral scheinen hier besonders die Auswirkungen der Schilddrüsenstörungen auf das Gehirn zu sein.

2.3. Schilddrüsenstörungen und das Gehirn

Schilddrüsenhormone spielen eine zentrale Rolle in der Regulation zahlreicher physiologischer Prozesse. Neben der Steuerung des Energie- und Wärmehaushalts haben sie einen wesentlichen Einfluss auf den Zellstoffwechsel, die Entwicklung, das Wachstum und die

Funktion verschiedener Zelltypen¹⁸. Neben diesen essentiellen metabolischen Funktionen wirken Schilddrüsenhormone im zentralen Nervensystem entscheidend auf die neuronale Entwicklung und Funktion ein¹⁹. Sie sind maßgeblich an der Differenzierung und Migration von neuronalen und glialen Zellen beteiligt und unterstützen den Aufbau und die Stabilisierung von Myelinscheiden sowie die Neuro- und Synaptogenese, also die Bildung und Vernetzung von Nervenzellen. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen kann daher, insbesondere in der fetalen und frühkindlichen Entwicklung, zu schwerwiegenden neurologischen Defiziten führen²⁰.

Aber auch bei Erwachsenen bleiben Schilddrüsenhormone für die Plastizität des Gehirns von Bedeutung¹⁶. Neuroplastizität – die Fähigkeit des Gehirns, sich strukturell und funktionell an neue Anforderungen anzupassen – ist dabei ein Schlüsselmechanismus für Lernprozesse und für das psychische Wohlbefinden. Insbesondere bei der depressiven Störung findet sich jedoch eine verminderte Neuroplastizität, was als einer der zentralen Pathomechanismen der Erkrankung angesehen wird^{21,22}. Im Falle eines Schilddrüsenhormonmangels könnte es zu einer Einschränkung der Neuroplastizität kommen, und eine nachfolgende Wirkung auf die Stimmung ist denkbar.

Darüber hinaus interagieren Schilddrüsenhormone mit Neurotransmittersystemen wie dem serotonergen System²³. Dieses ist beteiligt an der Regulierung von Stimmung und Antrieb, und seine Störung ist bei der Depression ebenso von pathogenetischer Relevanz. Störungen im Schilddrüsenhormonhaushalt könnten die serotonerge Neurotransmission negativ beeinflussen, was wiederum in psychischen Symptomen resultieren könnte, die denen einer Depression ähneln. Beispielhaft hierfür sind psychomotorische Symptome wie Verlangsamung, die für Hypothyreose typisch sind, oder innere Unruhe und Agitation, die häufig bei Hyperthyreose beobachtet werden können^{15,16}. Diese Symptome überschneiden sich mit typischen Merkmalen der Depression und legen nahe, dass Dysregulationen der Schilddrüsenhormone und depressive Störungen mit ähnlichen Veränderungen des Neurotransmitterhaushaltes einhergehen könnten.

Neben den direkten hormonellen Effekten könnten auch immunologische und inflammatorische Prozesse eine Rolle spielen, insbesondere bei den primären Schilddrüsenerkrankungen, die auf eine autoimmune Genese zurückzuführen sind. Diese führen zu chronischen Entzündungsprozessen in der Schilddrüse, welche gegebenenfalls systemische Auswirkungen haben und konsekutiv das Risiko für Depressionen erhöhen könnten²⁴. Die Rolle von Entzündungen bei der Entstehung von Depressionen ist hierbei gut belegt: Chronische Inflammation wird mit Veränderungen in der Gehirnstruktur und -funktion sowie mit der Dysregulation von Neurotransmittersystemen in Verbindung gebracht²⁵.

Autoantikörpervermittelte Prozesse können ebenfalls direkten Einfluss auf das Gehirn nehmen. Ein Beispiel hierfür stellen Autoimmunenzephalitiden dar, welche sich häufig mit psychiatrischen Symptomen präsentieren²⁶. Bei diesen Erkrankungen richten sich Autoantikörper unter anderem gegen neuronale Oberflächenstrukturen wie beispielsweise den NMDA-Rezeptor und verursachen eine lokale Entzündungsreaktion mit nachfolgender Funktionsstörung des betroffenen Gehirnareals. Auch TPO-Antikörper scheinen mit einer Autoimmunenzephalopathie, der Hashimoto-Enzephalopathie, assoziiert zu sein²⁷. Für TPO-Antikörper selbst sind dabei zwar keine direkten neuronalen Zielstrukturen bekannt, sie scheinen jedoch mit anderen neuronalen Autoantikörpern assoziiert zu sein, die wiederum Autoimmunenzephalitiden auslösen können²⁸. Ein antikörpervermittelter Prozess könnte im Rahmen der Autoimmunthyreopathien also ebenso von Relevanz für die Entstehung neuropsychiatrischer Symptome sein.

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass es verschiedene plausible Theorien gibt, wie Schilddrüsenstörungen die Stimmung und das psychische Wohlbefinden beeinflussen können. Doch trotz dieser überzeugenden theoretischen Überlegungen zeigten epidemiologische Untersuchungen in vivo bisher eher widersprüchliche Ergebnisse. So berichtete eine große dänische Registerstudie bei Probanden mit Hypothyreose eine Odds Ratio (OR) von 2,00 für Depressionen²⁹. Diametral dazu fand eine ebenfalls populationsbasierte norwegische Studie einen protektiven Effekt, gleichbedeutend einem verringerten Depressionsrisiko bei Schilddrüsenunterfunktion³⁰. Ebenso wie die Ergebnisse unterscheidet sich auch die methodische Qualität der vorhandenen Studien erheblich. So findet sich in der aktuellen Primärliteratur neben den zuvor genannten Untersuchungen eine Vielzahl von Studien basierend auf unterschiedlichsten Populationen und Stichprobengrößen, mit variierender Aussagekraft und Repräsentanz für die Allgemeinbevölkerung. In Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen wurde zwar bereits versucht, aus der bestehenden Primärliteratur einen Gesamteffekt zu synthetisieren, bisher konnte der genaue Einfluss von Schilddrüsenstörungen auf das Depressionsrisiko jedoch nicht zweifelsfrei und unverzerrt quantifiziert und erklärt werden.

2.4. Bisherige Übersichtsarbeiten

Im Rahmen der Abfassung eines Studienprotokolls sowie während der anschließenden Literaturrecherche identifizierten wir insgesamt 6 systematische Reviews und Meta-Analysen, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Depressionen untersuchten (Tabelle 4)^{9,31–35}. Die Mehrheit widmete sich dabei subklinischen Störungen. Lediglich die Studie von Siegmann et al. berichtete einen Gesamteffekt für die autoimmune Thyreoiditis, welche laut Definition der Autoren zumindest auch Probanden mit manifester

Hypothyreose beinhaltet⁹. Keine der bisherigen Meta-Analysen widmete sich explizit den manifesten Schilddrüsenfunktionsstörungen, insbesondere nicht der manifesten Hyperthyreose.

Autor und Jahr	Unabhängige Variable	Anzahl	Gesamteffekt
		Studien [n]	[OR (95%-KI)]
Williams et al. 2009 ³¹	Serum T4, kontinuierlich	4	1,12 (1,02 – 2,22)
	Serum TSH, kontinuierlich	5	0,92 (0,88 – 0,97)
Siegmann et al. 2018 ⁹	Autoimmune Thyreoiditis (Hypothyreose)	19	3,56 (2,14 – 5,94)
Zhao et al. 2018 ³²	Subklinische Hypothyreose	7	1,75 (0,97 – 3,17)
Loh et al. 2019 ³³	Subklinische Hypothyreose	11	2,35 (1,84 – 3,02)
Tang et al. 2019 ³⁴	Subklinische Hypothyreose	7	1,78 (1,11 – 2,86)
Wildisen et al. 2020 ³⁵	Subklinische Hypothyreose	7	1,24 (0,73 – 2,09)
	Subklinische Hyperthyreose	7	1,06 (0,69 – 1,64)

Tabelle 4. Ergebnisse bisheriger Meta-Analysen

Die älteste Meta-Analyse von Williams et al. wurde 2009 veröffentlicht, die jüngste von Wildisen et al. im Jahr 2020^{31,35}. Zu letzterer war zum Zeitpunkt unserer Literaturrecherche lediglich das Studienprotokoll erschienen³⁶. Da die Veröffentlichung der fertiggestellten Studie jedoch noch vor Publikation unserer ersten Übersichtsarbeit erfolgte, konnten ihre Resultate im Weiteren berücksichtigt werden. Nach Abschluss unserer Literaturrecherche und noch vor Veröffentlichung unserer ersten Publikation erschien zudem eine Meta-Analyse individueller Patientendaten von Du Puy et al.³⁷. Diese umfasste allerdings ausschließlich Populationen im Alter von über 80 Jahren. Zudem wurden Effekte lediglich in Form von Mittelwert-Veränderungen auf der geriatrischen Depressionsskala angegeben, was keine Schlussfolgerungen auf die Prävalenz bzw. Inzidenz depressiver Störungen ermöglicht. Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit wurde diese Studie daher nicht mehr in unseren Publikationen berücksichtigt.

2.4.1. Williams et al. 2009

Williams et al. untersuchten in der ersten uns bekannten Meta-Analyse die Zusammenhänge zwischen Depression und der Serum-Konzentration von TSH und T4³¹. Hierbei fanden sie über insgesamt 5 (TSH) respektive 4 (T4) Studien hinweg schwach negative (TSH) bzw. positive

(T4) Effekte, gleichbedeutend einer ausgeprägteren Depressivität bei niedrigeren TSH- bzw. höheren T4-Werten.

Hiermit gelang den Autoren zwar der erste meta-analytische Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Schilddrüsenfunktion und Depression, die Studie wies jedoch auch einige wichtige Limitationen auf. Zum einen war die Studienlage zum damaligen Zeitpunkt noch stark begrenzt, sodass die Autoren bloß eine kleine Anzahl an Studien einschließen konnten. Zum anderen differenzierten sie nicht zwischen Effekten von fT4-Veränderung und Veränderungen des Gesamt-T4, was die Aussagekraft weiter einschränkt.

Die wohl wichtigste Limitation ist allerdings der Einsatz kontinuierlich gemessener Serum-Konzentrationen als unabhängige Variable, da hierdurch kein Rückschluss auf spezifische Stoffwechsellagen oder Erkrankungen der Schilddrüse möglich ist. Insbesondere erlaubt die Studie keine Differenzierung der Effekte von hoch- bzw. niedrig-normalen und pathologisch veränderten Hormonkonzentrationen, sondern vielmehr nur einen Vergleich der Effekte hoher mit denen niedriger Konzentrationen. Das Ergebnis der Meta-Analyse für T4, eine OR von 1,12 [1,02 – 2,22], sagt somit lediglich aus, dass hyperthyreote Stoffwechsellagen stärker mit Depressionen assoziiert sind als hypothyreote. Ob manifeste und subklinische Schilddrüsenstörungen im Vergleich zur Euthyreose überhaupt einen Effekt haben, und falls ja, wie stark dieser ist, wurde durch die Studie von Williams et al. nicht beantwortet.

2.4.2. Siegmann et al. 2018

Siegmann et al. veröffentlichten 9 Jahre später die zweite uns bekannte Meta-Analyse zu Schilddrüsenstörungen und Depression⁹. Hierbei legten sie den Fokus auf autoimmune Thyreoiditiden. Anhand von insgesamt 19 Studien berechneten sie mit einer OR von 3,56 [2,14 – 5,94] einen ausgesprochen hohen Summeneffekt. Für Angststörungen fanden die Autoren über 12 Studien hinweg ebenso einen starken Effekt (OR 2,32 [1,40-3,85]).

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse wurden, vor allem aufgrund methodischer Mängel, ausführlich diskutiert und kritisiert^{38,39}. Ein wesentlicher Kritikpunkt war dabei die von den Autoren gefasste Definition der autoimmunen Thyreoiditis. Unter dieser subsumierten Siegmann et al. verschiedenste Krankheitsbilder. So beinhaltete der Terminus sowohl manifest als auch subklinisch hypothyreote Patienten sowie Patienten mit TPO-Antikörper-Seropositivität, welche jedoch häufig keine pathologische Abweichungen der Schilddrüsenfunktion aufzeigen⁴⁰. Es wurden zudem Studien eingeschlossen, in denen als unabhängige Variable ein Zustand nach Thyreoidektomie oder sonographische Auffälligkeiten der Schilddrüse gewählt wurden^{41,42}. Darüber hinaus wurden keine Einschränkungen

hinsichtlich der Rekrutierung der untersuchten Probanden getroffen. Zwar basierten einige der von Siegmann et al. eingeschlossenen Studien auch auf nicht-institutionalisierten Populationen, waren damit also entsprechend repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung, die meisten stammten jedoch aus hospitalisierten Patientenkollektiven und waren von geringer Stichprobengröße, sodass bei diesen Studien nicht zwangsläufig von suffizienter Power ausgegangen werden kann. Es ist daher zu erwarten, dass die Ergebnisse dieser Studien, und damit der meta-analytische Gesamteffekt, einige - gegebenenfalls auch starke - Verzerrungen aufweisen. Alle diese Faktoren spiegelten sich schließlich in der sehr hohen Heterogenität der Meta-Analyse ($I^2 = 92,1\%$) wider. Zuletzt erlaubte der von Siegmann et al. genutzte Sammelbegriff der autoimmunen Thyreoiditis erneut keine klaren Rückschlüsse auf die Ätiologie des beobachteten Effekts. Durch die Vermischung unterschiedlich ausgeprägter Schilddrüsenstörungen und TPO-Autoimmunität erlaubte die Studie nicht zu differenzieren, welcher der beiden Faktoren, Schilddrüsenhormone oder Autoantikörper, Treiber der berechneten Assoziation ist.

2.4.3. Zhao et al. 2018

Die erste von bisher insgesamt 4 Meta-Analysen zu subklinischen Schilddrüsenstörungen stammt von Zhao et al. und wurde ebenfalls 2018 veröffentlicht³². Sie untersuchte anhand von 7 Studien die Assoziation zwischen subklinischer Hypothyreose und Depressionen. Im Vergleich zu Siegmann et al. fanden die Autoren dabei mit einer OR von 1,75 [0,97 – 3,17] einen deutlich schwächeren, insignifikanten Effekt. Lediglich stratifiziert nach Alter zeigte sich bei jüngeren Patienten ein signifikanter Effekt von 3,80 [1,02 – 14,18].

Wie bereits bei Siegmann et al. muss die Studienauswahl in dieser Meta-Analyse sehr kritisch betrachtet werden. So wurden erneut Studien basierend auf kleineren Krankenhauspopulationen eingeschlossen, welche darüber hinaus keine hohen Scores auf der Newcastle-Ottawa-Scale (NOS), einem Instrument zur Bewertung der Studienqualität und des Verzerrungsrisikos, erreichten. Eine hohe Punktzahl auf der NOS bedeutet dabei eine höhere Qualität und damit einhergehend ein geringeres Bias-Risiko. Die in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien erreichten im Mittel nur 6 von 9 möglichen Punkten. Erwähnenswert ist, dass der in jüngeren Populationen gefundene signifikante Effekt lediglich auf 2 Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 59 Teilnehmern beruht. Es ist daher anzunehmen, dass insbesondere bei diesem Ergebnis ein nicht unerheblicher Grad an Verzerrung vorliegt.

In der Meta-Analyse eines zweiten Endpunkts fanden die Autoren auch bei der Betrachtung von Unterschieden in Score-Werten keine signifikanten Summeneffekte für die subklinische Hypothyreose. Wie schon zuvor war erst nach Altersstratifizierung ein Effekt in jüngeren

Populationen sichtbar (Standardisierte Mittelwertdifferenz 0,42 [0,03 – 0,82]). Zur Berechnung dieser Meta-Analyse konnten zwar insgesamt mehr Studien eingeschlossen werden ($n = 11$), diese waren jedoch wie zuvor überwiegend von mittlerer Qualität und größtenteils nicht populationsbasiert.

In einem dritten Ansatz untersuchten Zhao et al. den Effekt der Supplementierung von Levothyroxin (LT4) auf Depressivität, gemessen durch die Veränderung der Gesamtpunktzahl in Depressionsfragebögen. Über 4 Studien ließ sich unter LT4 keine Reduktion der Score-Werte feststellen.

2.4.4. Loh et al. 2019

Die noch im folgenden Jahr erschienene Meta-Analyse von Loh et al. widmete sich ebenfalls der subklinischen Hypothyreose als Risikofaktor für Depressionen³³. Mit einer OR von 2,35 [1,84 – 3,02] fanden die Autoren nun über 11 Studien hinweg einen deutlich stärkeren und zudem signifikanten Effekt. Außerdem fand sich ein etwas schwächerer, aber dennoch robuster Effekt bei älteren Patienten (1,72 [1,10 – 2,70]), was im Umkehrschluss wiederum auf stärkere Effekte bei jüngeren Patienten hinweist.

Insgesamt konnten in dieser Meta-Analyse zwar mehr Studien identifiziert werden als in der von Zhao et al. zuvor, diese waren methodisch jedoch gleichermaßen heterogen. Sowohl große populationsbasierte Studien als auch viele kleinere Fall-Kontroll-Studien an Krankenhauspopulationen wurden berücksichtigt, sodass erneut von einer möglichen Verzerrung durch einen Selektionsbias oder ungenügende Power der Einzelstudien ausgegangen werden muss. Der durchschnittliche NOS-Wert war im Vergleich zu Zhao et al. zwar höher (7,91/10), dennoch wiesen nur 2 der 11 eingeschlossenen Studien eine NOS-Punktzahl von 9 oder mehr und damit ein niedriges Risiko für Verzerrungen auf. Subgruppenanalysen oder Sensitivitätsanalysen wurden, mit Ausnahme der o.g. Trennung nach Alter, nicht durchgeführt. Es bleibt also unklar, inwiefern bspw. Studienqualität, -design, -größe oder die zugrundeliegende Population den Summeneffekt beeinflussen.

Leider berichteten Loh et al. in ihrer Studie keine Kennzahlen zu Heterogenität oder Publikationsbias, sodass eine objektive Bewertung des Verzerrungsrisikos dieser Meta-Analyse nicht möglich ist. Nachträgliche Berechnungen anhand der in der Publikation genannten Studieneffekte zeigten jedoch ein I^2 von 38%, was zumindest auf eine mittelgradige Heterogenität hinweist. Der Egger-Test ergab keinen Hinweis auf Funnel-Plot-Asymmetrie ($p = 0,907$) und somit auch nicht auf einen Publikationsbias⁴³.

Wie zuvor schon Zhao et al. untersuchten Loh et al. ebenso den Einfluss von LT4-Supplementierung auf Depressivität. Hierbei konnten erneut keine signifikanten Effekte festgestellt werden.

2.4.5. Tang et al. 2019

Tang et al. wiederholten den Ansatz der zuvor veröffentlichten Meta-Analysen und untersuchten anhand von Querschnitts-, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien den Zusammenhang zwischen subklinischer Schilddrüsenunterfunktion und Depressionen³⁴. Restriktionen bezüglich des Teilnehmerkollektives existierten mit Ausnahme des Verbots der Einnahme von Antidepressiva nicht. Die Autoren identifizierten 21 Studien zur qualitativen Analyse, von denen 7 zur weiteren quantitativen Meta-Analyse herangezogen wurden. Obwohl 13 der 21 eingeschlossenen Studien keine signifikanten Zusammenhänge zwischen subklinischer Schilddrüsenstörung und Depression fanden, zeigte die Meta-Analyse eine Gesamt-OR von 1,78 [1,11 – 2,86] sowie eine OR von 1,79 [0,88 – 3,65] bei Restriktion auf Studien mit jüngeren Teilnehmern (n = 4). Die Autoren konnten zwar mittels Egger-Test keinen Hinweis auf einen Publikationsbias feststellen, dies kann jedoch in der geringen Anzahl an eingeschlossenen Studien begründet sein, da der Egger-Test üblicherweise erst ab einer Anzahl von mindestens 10 Studien verlässlich ist. Darüber hinaus fand sich wie zuvor eine hohe Heterogenität ($I^2 = 75\%$), was wie in den vorherigen Meta-Analysen auf die Unterschiede in Studiendesigns, -populationen, -größe und -qualität zurückgeführt werden kann. Eine ausreichende Exploration der Ursachen für die beobachtete Heterogenität mittels Subgruppenanalysen oder Sensitivitätsanalysen fehlte erneut. Eine Einschätzung der möglichst unverzerrten Assoziation von subklinischer Schilddrüsenunterfunktion und Depression erlaubt daher auch die Arbeit von Tang et al. nicht.

2.4.6. Wildisen et al. 2020

Die Arbeit von Wildisen et al. widmete sich ebenfalls den subklinischen Schilddrüsenstörungen³⁵. Neben Effekten für die subklinische Unterfunktion berechneten die Autoren erstmals auch Effekte für die subklinische Überfunktion. Dabei stellten sie hohe Ansprüche an die Qualität und Aussagekraft der eingeschlossenen Kohorten: Ausschließlich prospektive populationsbasierte Studien mit großer Teilnehmerzahl wurden berücksichtigt. Die Meta-Analyse beruhte allerdings ausschließlich auf individuellen Patientendaten, was die Anzahl der verfügbaren Studien stark einschränkte. Lediglich 7 Patientenkohorten konnten schließlich zur Meta-Analyse des Endpunkts der inzidenten Depression eingeschlossen werden. Dieser Ansatz erlaubte jedoch ein hohes Maß an Vergleichbarkeit zwischen den eingeschlossenen Studien, bspw. durch den Einsatz ähnlicher Adjustierungen. Wildisen et al.

fanden schließlich, korrigiert für Alter, Geschlecht und Depression bei Studienbeginn, eine OR für inzidente Depression von 1,24 [0,73 – 2,09] bei subklinisch hypothyreoten und 1,06 [0,69 – 1,64] bei subklinisch hyperthyreoten Teilnehmern. Die Heterogenität war in beiden Analysen nicht übermäßig hoch ($I^2 = 56,4\%$ bzw. $I^2 = 0,0\%$).

Aufgrund der selektiven Studiaauswahl sowie des Einsatzes individueller Patientendaten stellen diese Summeneffekte die bisher wohl akkuratete Einschätzung des Depressionsrisiko bei subklinischen Schilddrüsenstörungen dar. Die Abweichung zu den Ergebnissen vorheriger Meta-Analysen verdeutlicht den potentiell großen Einfluss des Selektionsbias auf die Stärke der gemessenen Assoziation. Da die Arbeit vornehmlich auf Basis bisher unveröffentlichter Daten fußte, lässt sich zudem davon ausgehen, dass kein bzw. nur ein geringer Publikationsbias vorliegt.

Subklinische Störungen scheinen also, zumindest laut dieser Arbeit, keinen Effekt auf das Depressionsrisiko zu haben. Dennoch muss dieses Ergebnis aufgrund der geringen Anzahl an Studien trotzdem mit Vorsicht betrachtet werden. Die Berücksichtigung weiterer Studien könnte auch hier noch zu einer Veränderung des Summeneffektes führen. Darüber hinaus bleibt unklar, wie stark die unadjustierten Assoziationen sind: Insbesondere bei subklinischen Schilddrüsenstörungen könnte bei Anwendung geschlechts- und altersunabhängiger Referenzwerte ein Effekt durch Überadjustierung mittels Geschlecht und Alter maskiert worden sein. Unbeantwortet bleibt ebenso, inwiefern manifeste Schilddrüsenstörungen einen Risikofaktor darstellen.

2.5. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Dass ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsenstörungen und Depressionen besteht, ist wahrscheinlich. Gestützt wird diese Hypothese durch mannigfaltige klinische Beobachtungen, viele Primärstudien sowie mehrere Meta-Analysen. Letztere widmen sich jedoch überwiegend subklinischen Störungen und weisen - wie zuvor dargelegt - einige methodische Schwächen auf. Aussagekräftige Sekundärliteratur zu manifesten Schilddrüsenüber- und -unterfunktionen als epidemiologische Risikofaktoren für die depressive Störung fehlt.

Viele Fragen zum Zusammenhang zwischen den Erkrankungen bleiben bis dato daher unbeantwortet: Wie stark sind die meta-analytischen Effekte der Schilddrüsenstörungen wirklich? Und inwiefern wurden die Ergebnisse zuletzt publizierter Meta-Analysen möglicherweise durch ihre Studienselektion verzerrt? Existiert ein meta-analytischer Zusammenhang auch für manifeste Schilddrüsenüberfunktionen, und wenn ja, wie vergleicht sich dieser zu dem manifesten Unterfunktionen? Gibt es, analog zu einer Dosis-Wirkungs-

Beziehung, Unterschiede zwischen dem Effekt manifester und subklinischer Störungen? Und welche Rolle spielen Autoantikörper in der Erklärung einer möglichen Assoziation?

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, diese Fragen zu beantworten. Der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenstörungen und Depressionen soll dafür möglichst unverzerrt quantifiziert werden. Ein besonderer Fokus soll dabei auf der Unterscheidung von Art und Schweregrad der Störung (Hypo- vs. Hyperthyreose, manifest vs. subklinisch) sowie auf der Prävalenz von Autoantikörpern liegen. Durch die Ermittlung robuster Gesamteffekte mit einem möglichst geringen Grad an Verzerrung kann anschließend das Ausmaß der Assoziation beider Erkrankungen abgeschätzt werden und eine Beurteilung der epidemiologischen Relevanz von Schilddrüsenstörungen als Risikofaktor für Depressionen erfolgen.

3. Veröffentlichungen

3.1. Association of Hypothyroidism and Clinical Depression – A Systematic Review and Meta-analysis

Association of Hypothyroidism and Clinical Depression

A Systematic Review and Meta-analysis

Henry Bode; Beatrice Ivens; Tom Bschor, MD; Guido Schwarzer, PhD; Jonathan Henssler, MD; Christopher Baethge, MD

[+ Supplemental content](#)

IMPORTANCE Hypothyroidism is considered a cause of or a strong risk factor for depression, but recent studies provide conflicting evidence regarding the existence and the extent of the association. It is also unclear whether the link is largely due to subsyndromal depression or holds true for clinical depression.

OBJECTIVE To estimate the association of hypothyroidism and clinical depression in the general population.

DATA SOURCES PubMed, PsycINFO, and Embase databases were searched from inception until May 2020 for studies on the association of hypothyroidism and clinical depression.

STUDY SELECTION Two reviewers independently selected epidemiologic and population-based studies that provided laboratory or *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* diagnoses of hypothyroidism and diagnoses of depression according to operationalized criteria (eg, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* or *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) or cutoffs in established rating scales.

DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS Two reviewers independently extracted data and evaluated studies based on the Newcastle-Ottawa Scale. Summary odds ratios (OR) were calculated in random-effects meta-analyses.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Prespecified coprimary outcomes were the association of clinical depression with either hypothyroidism or autoimmunity.

RESULTS Of 4350 articles screened, 25 studies were selected for meta-analysis, including 348 014 participants. Hypothyroidism and clinical depression were associated (OR, 1.30 [95% CI, 1.08-1.57]), while the OR for autoimmunity was inconclusive (1.24 [95% CI, 0.89-1.74]). Subgroup analyses revealed a stronger association with overt than with subclinical hypothyroidism, with ORs of 1.77 (95% CI, 1.13-2.77) and 1.13 (95% CI, 1.01-1.28), respectively. Sensitivity analyses resulted in more conservative estimates. In a post hoc analysis, the association was confirmed in female individuals (OR, 1.48 [95% CI, 1.18-1.85]) but not in male individuals (OR, 0.71 [95% CI, 0.40-1.25]).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this systematic review and meta-analysis, the effect size for the association between hypothyroidism and clinical depression was considerably lower than previously assumed, and the modest association was possibly restricted to overt hypothyroidism and female individuals. Autoimmunity alone may not be the driving factor in this comorbidity.

Author Affiliations: Department of Psychiatry and Psychotherapy, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany (Bode, Ivens, Henssler, Baethge); Department of Psychiatry and Psychotherapy, Faculty of Medicine, Technical University of Dresden, Dresden, Germany (Bschor); Institute of Medical Biometry and Statistics, Faculty of Medicine and Medical Center, University of Freiburg, Freiburg, Germany (Schwarzer); Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany (Henssler).

Corresponding Author: Christopher Baethge, MD, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Faculty of Medicine, University of Cologne, Kerpener St 62, 50931 Cologne, Germany (cbaethge@uni-koeln.de).

JAMA Psychiatry. 2021;78(12):1375-1383. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2506
Published online September 15, 2021.

The symptoms of hypothyroidism and depression partly overlap, but for decades, a more specific link between both disorders has been discussed.¹ Neurobiological research has uncovered some mechanisms of thyroid hormones in the brain, providing possible explanations for an interaction with mood.^{2,3} Also, immunologic processes may provide a link between autoimmune thyroiditis and depression.^{4,5}

A 2018 meta-analysis⁶ reported a substantial association of subclinical and clinical depression with hypothyroid autoimmunity. With an odds ratio (OR) of 3.31, Siegmann et al⁷ estimated that each year, more than 20% of patients with autoimmune thyroiditis experience depression. This meta-analysis has been criticized, for example, for its combination of population-based studies with results from outpatient clinics, with their bias toward more severely affected patients.^{8,9} Since the authors associated thyroid status with any change of depression scores, including and especially changes below cutoffs for clinically relevant depression, the practical significance of the results is uncertain. In contrast, another meta-analysis¹⁰ reported only a weak, nonsignificant association of hypothyroidism and depression (OR, 1.24). However, while this study is an individual patient data meta-analysis, it was based on only 6 studies and was restricted to subclinical hypothyroidism.

As a result, the existence and the extent of an association between hypothyroidism and clinical depression remains unclear. In addition, if there were such an association, it is unknown whether hypothyroidism or autoimmunity is the driving force. Therefore, we conducted a systematic review and meta-analysis of studies presenting data on hypothyroidism (subclinical or overt) and clinical depression. To reduce selection bias, we restricted the meta-analysis to epidemiologic and population-based studies.

Methods

This is a systematic review and meta-analysis registered in PROSPERO (CRD42020164791). Its reporting is based on the 2020 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) reporting guideline.¹¹

Literature Search and Data Extraction

We conducted a systematic search in MEDLINE and PubMed Central via PubMed, in PsycINFO via EBSCOhost, and in Embase to identify epidemiologic and population-based studies on the association of hypothyroidism with the occurrence of depression from inception to May 4, 2020. We combined generic terms for depression, hypothyroidism, and population-based study settings. Search terms and history are specified in the eMethods in the Supplement.

Selection Criteria

Cohort and cross-sectional studies were included. The study population was representative of the general population. Studies were population based and not primarily conducted with patients with thyroid or mood disorders in a medical setting. Studies conducted in broad and diverse populations (eg, civil

Key Points

Question Is there an association of hypothyroidism and thyroid autoimmunity with depression?

Findings In this systematic review and meta-analysis of 25 studies including 348 014 participants, there was a moderate association of overt, and less so of subclinical, hypothyroidism with clinical depression; this association is stronger in female than in male individuals. A statistically significant association of verified thyroid peroxidase antibodies positivity and clinical depression was not found.

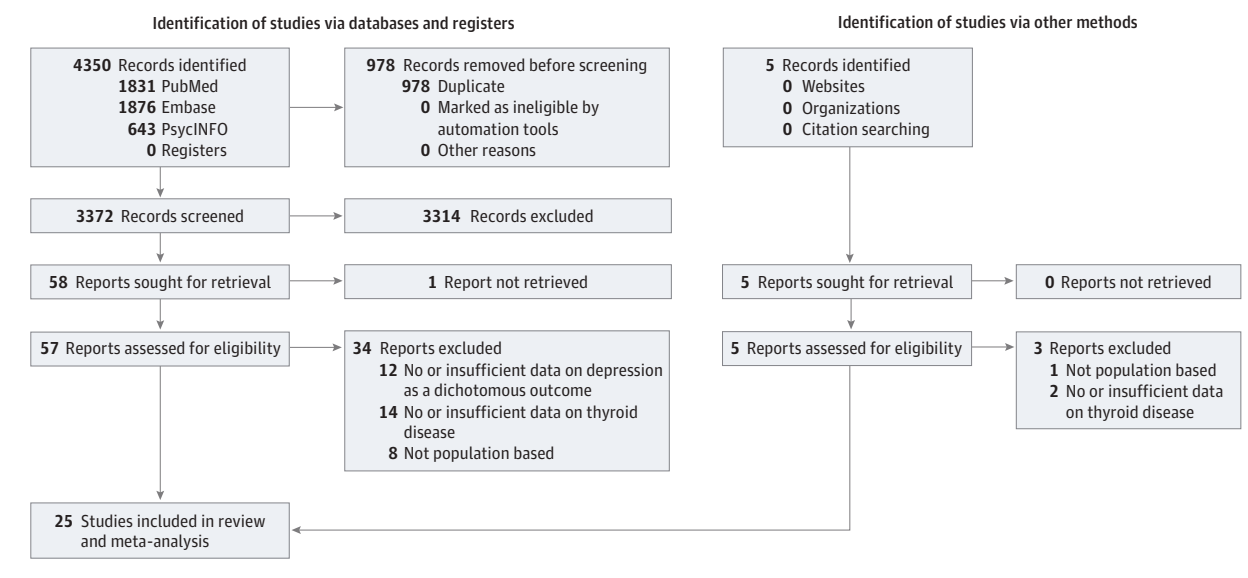
Meaning A strong connection between hypothyroidism and depression was not evident in this analysis; however, a possible dose-effect relationship, especially in female individuals, should be investigated further.

servants) not suggestive of bias were eligible. Thyroid disorders leading to or representing hypothyroidism, either subclinical or overt, autoimmune disorders (eg, Hashimoto thyroiditis), as diagnosed by established laboratory methods or drawn from registers including hospital data if reliability of diagnoses was documented. Laboratory criteria had to be specified by the authors. For overt hypothyroidism, criteria needed to consist of at least 1 elevated thyrotropin and 1 lowered free thyroxine measurement. Subclinical hypothyroidism is defined by increased thyrotropin, without evidence of lowered free thyroxine. Thyroid peroxidase (TPO) antibody positivity had to be assessed by at least 1 measurement of TPO antibodies above a threshold prespecified by the authors. Outcomes included clinically significant depression, either defined as a major depressive disorder diagnosis according to established diagnostic systems, eg, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10)* or *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) (DSM-IV)*, or an above-threshold score in established psychopathology rating scales for depression,¹² with thresholds prespecified by the authors. Diagnoses could originate with assessment rating scales, standardized interviews (eg, World Health Organization Composite International Diagnostic Interview), or from registers including hospital data if reliability of diagnoses was documented.

Case-control studies were excluded. Two authors (H.B. and B.I.) independently screened titles and abstracts retrieved in the literature search. We did not exclude gray literature and applied no language or date restrictions. Bibliographies of all articles eventually included were hand searched. Two raters (H.B. and B.I.) independently read full texts of all articles potentially eligible. Data from included studies were extracted independently by 2 authors (H.B. and B.I.) using an Excel-based standardized data extraction form (Microsoft) in accordance with the Cochrane Collaboration Handbook. All disagreements were solved by consensus or discussion with the senior author (C.B.).

All studies included were rated independently by 2 authors (H.B. and B.I.) using the Newcastle-Ottawa Scale for assessing risk of bias, using the adaptations for cohort¹³ and cross-sectional studies.¹⁴ Studies were rated as carrying an overall

Figure 1. PRISMA Flow Diagram



low risk of bias when falling into the highest Newcastle-Ottawa Scale category, ie, receiving all or all but 1 star in the rating system.

Data Analysis

Primary Outcome and Analysis

The primary analysis consists of a 2-part investigation: we measured the association of depression with (1) hypothyroidism and (2) thyroid autoimmunity, expressed as ORs with 95% CIs. We compared the occurrence of clinical depression in people with vs without hypothyroidism/autoimmunity. If studies reported the observed effect as either a risk ratio or hazard ratio, we transformed these effect sizes into ORs. If studies reported adjusted effect sizes, we included those with the least comprehensive adjustment to be as coherent as possible with unadjusted effect sizes. The first part of the primary analysis included all studies reporting results for overt or subclinical hypothyroidism. The other part of the analysis included all studies reporting associations of TPO antibody positivity. Calculations and formulae are listed in the eMethods in the Supplement.

Subgroup Analyses

We subdivided hypothyroidism into subclinical and overt hypothyroidism, as defined above, and stratified our primary analyses by sex, risk of bias, intake of thyroid medication, a core group of strictly population-based studies, and assessment of depression.

Post hoc Analyses

Hypothyroidism and depression affect more female than male individuals, but it has not been established so far whether depression also occurs more often in female individuals among patients diagnosed with hypothyroidism. Therefore, we further explored sex-specific results found in subgroup analyses by analyzing studies reporting results on both sexes differ-

ently. We also stratified our analyses by age, comparing studies on older populations (minimum age ≥ 60 years) with studies on individuals of all ages.

Data Synthesis

Owing to differences in study design and settings, we used random-effects analyses (DerSimonian & Laird), which assume that effects vary according to the specifics of a study rather than 1 true effect underlying all studies.¹⁵ For primary outcomes, we also report prediction intervals to account for the heterogeneity between studies.¹⁶ Statistical heterogeneity, which describes the variation in results between studies, is reported as I^2 statistic and as tau, the standard deviation of the effect estimate. We assessed publication bias in funnel plots and Egger test¹⁷ and estimated the role of missing studies in trim-and-fill analyses.¹⁸ A leave-1-out analysis was conducted if forest plots indicated a disproportionate influence of single studies in calculating summary ORs. We used the software package Comprehensive Meta-Analysis version 3 (Biostat) as well as R software (R Foundation), including the R packages meta¹⁹ and metafor.²⁰ Two-sided P values were significant at .05.

Results

After screening 4350 articles and excluding duplicates, we reviewed 62 in full text. Of those, 25 articles²¹⁻⁴⁵ were included in this study (Figure 1). Nine studies provided data on individuals with overt hypothyroidism, 17 on individuals with subclinical hypothyroidism, and 9 on individuals with thyroid autoimmunity.

Table 1 displays characteristics of all studies: 6 cohort (236 646 of 348 014 participants [68%]) and 19 cross-sectional studies (111 368 [32%]), with 348 014 participants, ranging from 100³⁹ to 131 041.⁴⁴ The study size weighted mean

Table 1. Characteristics of Studies Included

Source	Study type	No. of patients	NOS score	Thyroid disorder	Sex	Age range, y	Assessment of thyroid disorder	Assessment of depression
Almeida et al, ²¹ 2011	Cohort	3901	9 ^a	Subclinical	Male	69-87	FT ₄ , TSH	Clinical diagnosis ^b
Benseñor et al, ²² 2016	Cross-sectional	13 221	7	Subclinical	Mixed	35-74	FT ₄ , TSH	Clinical diagnosis ^b
Bould et al, ²³ 2012	Cross-sectional	325	6	Subclinical	Mixed	17-74	FT ₄ , TSH	PHQ-9
Carta et al, ²⁴ 2004	Cross-sectional	222	7	Autoimmunity	Mixed, female, male	≥18	TPO-abs	Clinical diagnosis ^b
de Jongh et al, ²⁵ 2011	Cross-sectional	1185	7	Subclinical	Mixed	≥65	FT ₄ , TSH	CES-D
Delitala et al, ²⁶ 2016	Cross-sectional	3138	8	Autoimmunity	Mixed	NA	TPO-abs	CES-D
Engum et al, ²⁷ 2002	Cross-sectional	30 062	9 ^a	Overt, subclinical	Mixed	40-89	FT ₄ , TSH	HADS-D
Engum et al, ²⁸ 2005	Cross-sectional	30 175	9 ^a	Autoimmunity	Mixed	40-84	TPO-abs	HADS-D
Fjællegaard et al, ²⁹ 2015	Cross-sectional	8214	7	Autoimmunity	Mixed, female, male	≥20	FT ₄ , TSH, TPO-abs	Clinical diagnosis ^b
				Subclinical	Mixed			
Guimarães et al, ³⁰ 2009	Cross-sectional	1249	9 ^a	Overt, subclinical	Female	35-91	FT ₄ , TSH	PRIME-MD
Hong et al, ³¹ 2018	Cross-sectional	1717	8	Subclinical	Mixed	19-76	FT ₄ , TSH	PHQ-9
Ittermann et al, ³² 2015	Cohort	1895	8 ^a	Overt, autoimmunity	Mixed	20-79	TSH, TPO-abs	Clinical diagnosis ^b
Kim et al, ³³ 2010	Cross-sectional	481	8	Subclinical	Mixed	≥65	TSH	GMS-B3
Kim et al, ³⁴ 2018	Cohort	92 206	8 ^a	Subclinical	Mixed	NA	FT ₄ , TSH	CES-D
Kvetny et al, ³⁵ 2015	Cross-sectional	14 502	8	Subclinical	Mixed, female, male	≥20	TSH	Clinical diagnosis ^b
Lee et al, ³⁶ 2019	Cross-sectional	1651	8	Autoimmunity	Mixed, female, male	≥20	TPO-abs	PHQ-9
Lin et al, ³⁷ 2016	Cohort	6100	9 ^a	Overt	Mixed, female, male	≥20	Register	Clinical diagnosis ^b
Manciet et al, ³⁸ 1995	Cross-sectional	407	7	Overt, subclinical	Mixed	≥65	FT ₄ , TSH	CES-D
Maugeri et al, ³⁹ 1998	Cross-sectional	100	6	Overt, subclinical	Mixed	≥70	T4, TSH	GDS-30
Medici et al, ⁴⁰ 2014	Cohort	1503	9 ^a	Autoimmunity	Mixed	≥55	TPO-abs	Clinical diagnosis ^b
Park et al, ⁴¹ 2010	Cross-sectional	918	7	Subclinical	Mixed, female, male	≥65	FT ₄ , TSH	Clinical diagnosis ^b
Pop et al, ⁴² 1998	Cross-sectional	583	8	Overt, subclinical, autoimmunity	Female	47-54	FT ₄ , TSH, TPO-abs	EDS
Shinkov et al, ⁴³ 2014	Cross-sectional	2312	7	Subclinical	Mixed, female, male	20-84	TSH	Zung SDS
Thomsen et al, ⁴⁴ 2005	Cohort	131 041	8 ^a	Overt	Mixed	≥15	Register	Clinical diagnosis ^b
van de Ven et al, ⁴⁵ 2012	Cross-sectional	906	8	Overt, subclinical, autoimmunity	Mixed	50-70	FT ₄ , TSH	BDI-Ia

Abbreviations: BDI-Ia, Beck Depression Inventory Ia; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; EDS, Edinburgh Depression Scale; FT₄, free thyroxine; GDS-30, Geriatric Depression Scale 30; GMS-B3, Geriatric Mental State Diagnostic Schedule; HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale; NA, not applicable; NOS, Newcastle-Ottawa Scale; PHQ-9, Patient Health Questionnaire 9; PRIME-MD, Primary Care Evaluation of Mental Disorders; TPO-abs, thyroid peroxidase antibodies; TSH, thyrotropin; Zung SDS, Zung

Self-Rating Depression Scale.

^a Included in the risk of bias analysis.

^b *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*– or *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*–conforming diagnosis of depression.

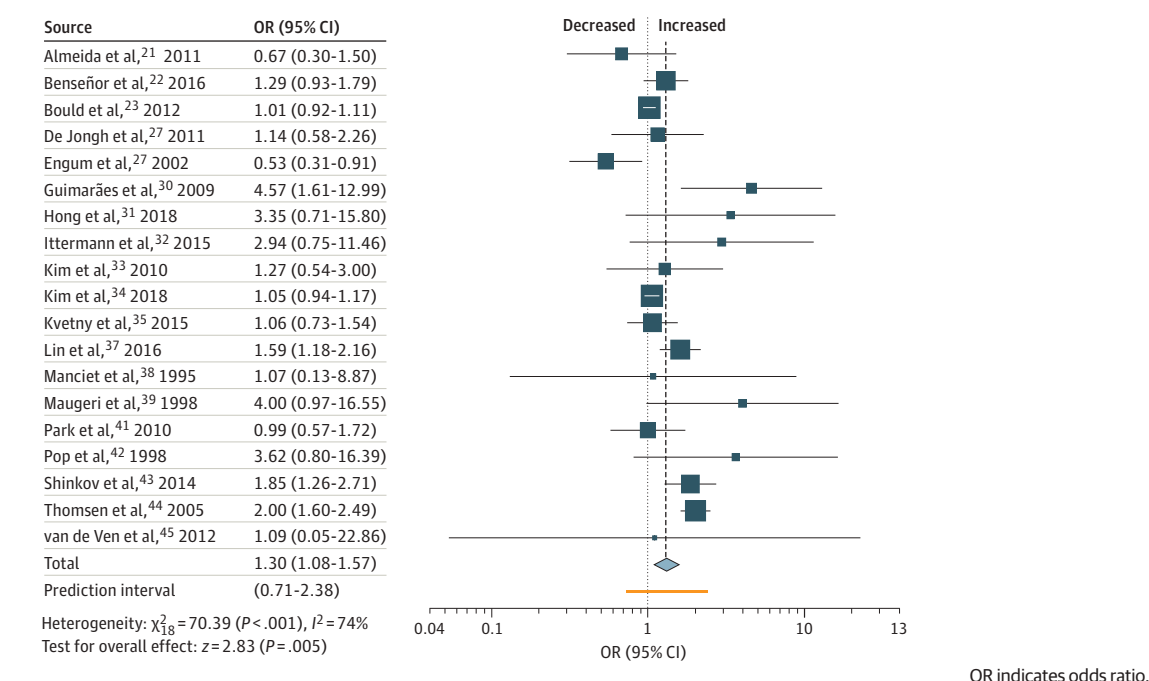
age of participants was 44.9 years. The overall proportion of female individuals was 53.6%.

Fifteen studies assessed depressive symptoms using a score. Ten studies reported *DSM*- and/or *ICD*-conforming diagnoses of major depressive disorder. Twenty-three studies reported diagnoses of thyroid disorders based on established laboratory methods, and 2 used register data on *ICD*-based diagnoses, which included laboratory assessments as well. Individuals taking thyroid medication were included in 12 studies. Six cohort and 3 cross-sectional studies had a low risk of bias. Additional data on the included studies can be obtained from eTable 1 in the [Supplement](#).

Primary Analysis

The analysis resulted in an OR of 1.30 (95% CI, 1.08-1.57) for all types of hypothyroidism (**Figure 2**). Separated in subclinical and overt hypothyroidism ORs were 1.13 (95% CI, 1.01-1.28) and 1.77 (95% CI, 1.13-2.77), respectively (**Table 2**). In combined analysis, there was a difference between female individuals (OR, 1.62 [95% CI, 1.20-2.19]) and male individuals (OR, 0.69 [95% CI, 0.44-1.11]). Strictly population-based studies yielded a moderately stronger association. Cohort design, inclusion of individuals taking thyroid medication, and a *DSM*- or *ICD*-conforming diagnosis of depression also resulted in moderately higher associations (eTable 2 in the [Supplement](#)).

Figure 2. Association of Hypothyroidism and Depression



Small study associations are possible ($P = .09$) and adding 5 studies in trim and fill lowered the OR to 1.17 (95% CI, 0.97-1.41). Egger test ($P = .012$) was also positive in studies on subclinical hypothyroidism, and after adding 6 studies in trim and fill, the OR was 1.04 (95% CI, 0.9-1.20). In studies on overt hypothyroidism, no small study associations were detected (Table 2).

In primary leave-1-out analysis, omitting the study of Thomsen et al⁴⁴ reduced the association to 1.22 (95% CI, 1.03-1.43). Similarly, removing the study of Shinkov et al⁴³ lowered the association of subclinical hypothyroidism to 1.07 (95% CI, 0.97-1.17). In overt hypothyroidism, removal of studies by Engum et al²⁷ and Thomsen et al⁴⁴ increased ORs to 1.93 (95% CI, 1.63-2.30) and 1.84 (95% CI, 0.97-3.47), respectively. Conversely, removal of Guimarães et al³⁰ decreased the association to 1.58 (95% CI, 1.00-2.50).

Risk of bias analyses showed decreased associations throughout (Table 2), and subclinical hypothyroidism was no longer associated with clinical depression in risk of bias analyses. As an exception, our primary analysis on hypothyroidism yielded slightly increased associations with studies with a low risk of bias (OR, 1.33 [95% CI, 0.90-1.97]), but statistical significance was lost.

Individuals with TPO antibodies had a nominally increased OR of 1.24 (95% CI, 0.89-1.74) (Table 2 and Figure 3). Subgroup analyses revealed a nonsignificant difference in associations between male and female individuals. Stratification for intake of thyroid medication and DSM- or ICD-conforming diagnoses of depression yielded slightly stronger associations (eTable 2 in the Supplement).

Adjustment for small study effects (Egger test = 0.022) by 4 added studies reversed the association (OR, 0.89 [95%

CI, 0.63-1.27]), as did the analysis restricted to studies carrying a low risk of bias (Table 2). In addition, a leave-1-out-analysis revealed that Carta et al²⁴ disproportionately increased the effect size (exclusion led to an OR of 1.11 [95% CI, 0.82-1.51]).

We calculated an I^2 of 65% in the analysis on TPO antibodies positivity, which was reduced when we restricted the calculation to studies with a low risk of bias. Eliminating studies by Carta et al²⁴ or Engum et al²⁸ each reduced I^2 by 10%. In the analysis on hypothyroidism, I^2 amounted to 74% and did not decrease with limiting the calculation to studies with low risk of bias. However, it was brought down to 60% when leaving out Thomsen et al.⁴⁴ Among investigations on subclinical hypothyroidism, heterogeneity was lower (45%). Here, removal of the study by Shinkov et al⁴³ further decreased I^2 to 26%. In overt hypothyroidism, heterogeneity (70%) was reduced to 0% after omitting the study by Engum et al.²⁷

None of these analyses substantially changed the summary ORs (Table 2; eTable 2 in the Supplement). Tau, another measurement of heterogeneity, was much lower than the effect estimate in almost all analyses.

Post hoc Analyses

To reduce bias, we restricted the analysis to studies comparing men and women. For hypothyroidism, women (OR, 1.48 [95% CI, 1.18-1.85]) showed a higher OR than men (OR, 0.71 [95% CI, 0.40-1.25]). There was no such contrast in autoimmunity studies (Table 2).

With regard to hypothyroidism, studies on older populations reported smaller associations than studies on all ages. There were no such studies investigating TPO antibodies positivity (eTable 2 in the Supplement).

Table 2. Main Results^a

Hypothyroidism		TPO antibodies positivity														
		Heterogeneity					Trim-and-fill analysis									
		I^2 , %	τ	No. of studies	OR (95% CI)	P value	I^2 , %	τ	No. of studies	OR (95% CI)	P value	I^2 , %	τ	No. of studies	OR (95% CI)	P value for Egger test
Analysis	No. of studies															
Primary analysis	19	1.30 (1.08-1.57)	.005	74	0.269	5	1.17 (0.97-1.41)	.09	9	1.24 (0.89-1.74)	.20	65	0.390	4	0.89 (0.63-1.27)	.02
Overt hypothyroidism	9	1.77 (1.13-2.77)	.01	70	0.464	NA	NA	.89	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Subclinical hypothyroidism	16	1.13 (1.01-1.28)	.04	45	0.125	5	1.04 (0.90-1.20)	.01	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Low risk of bias	7	1.33 (0.90-1.97)	.15	88	0.432	NA	NA	.57	3	0.87 (0.64-1.20)	.41	12	0.133	2	0.79 (0.56-1.11)	.11
Post hoc female	4	1.48 (1.18-1.85)	.001	13	0.085	NA	NA	.35	3	0.99 (0.44-2.20)	.98	72	0.596	NA	NA	.21
Post hoc male	4	0.71 (0.40-1.25)	.23	0	0	NA	NA	.66	3	0.88 (0.26-3.06)	.85	56	0.821	NA	NA	.30

Abbreviations: NA, not applicable; OR, odds ratio; TPO, thyroid peroxidase.
Associations are reported as ORs and 95% CIs. Egger test P value is reported as 2-sided; less than .10 indicates funnel plot asymmetry and the possibility of reporting bias.

Abbreviations: NA, not applicable; OR, odds ratio; TPO, thyroid peroxidase.

Associations are reported as ORs and 95% CIs. Egger test *P* value is reported as 2-sided; less than .10 indicates funnel plot asymmetry and the possibility of reporting bias.

Discussion

Our analysis yielded 3 main results. (1) There is a moderate association of overt, and less so of subclinical, hypothyroidism with clinical depression. (2) There is no statistically significant association of verified TPO antibodies positivity with clinical depression. (3) We found a stronger association of hypothyroidism and clinical depression in female individuals than in male individuals.

Hypothyroidism and Depression

Hypothyroidism and clinical depression are associated with an OR of 1.3 and even smaller when only studies with a low risk of bias are included or if possible reporting bias is taken into account. However, there is evidence for a dose-effect relationship, as indicated by an OR of about 1.1 for subclinical and 1.8 for overt hypothyroidism.

The extent of the association is weaker than what sometimes seems to be assumed in clinical practice and, in part, in psychiatric research. It is also at odds with work by Loh et al,⁴⁶ who estimated the association of subclinical hypothyroidism and depression to be 2.35 in their meta-analysis. However, they analyzed a lower number of studies (n = 15) and mixed case-control and cohort studies. In our opinion, the divide between case-control and cohort studies needs to be strongly emphasized.⁸ Case-control studies are frequently conducted in tertiary care centers with a preponderance of severe cases, not representative of the general population. To avoid the bias inherent to case-control studies, Wildisen et al¹⁰ carried out a meta-analysis of individual patient data ascertained in 6 population-based studies. In contrasting subclinically hypothyroid and euthyroid probands, they estimated that the former scored a mean of 0.29 (95% CI, -0.17 to 0.76) points higher on the Beck Depression Inventory, less than 0.5% of the scale width,⁴⁷ irrelevant in the view of the authors.

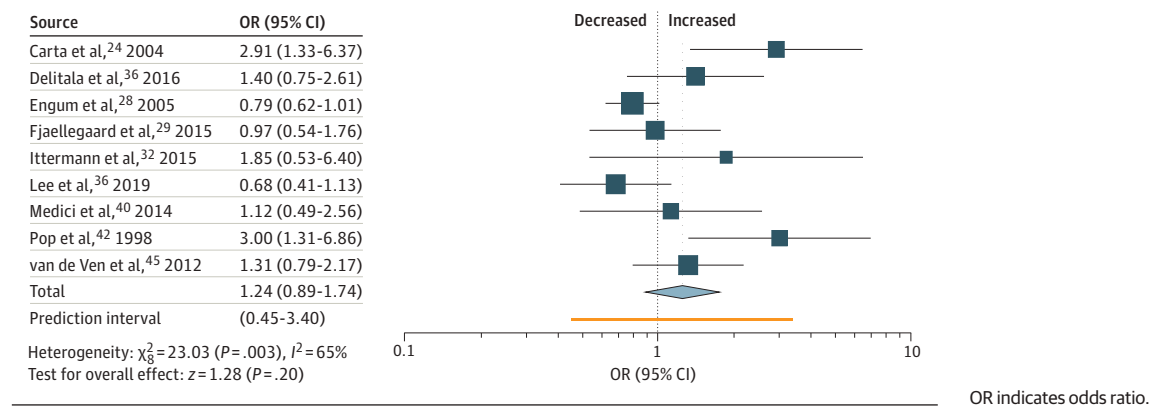
In comparison with the continuous measurement of depression by Wildisen et al,¹⁰ we focused on a dichotomous outcome: clinically relevant depression as defined by study authors. Statistically, it is advisable to use continuous outcomes. However, with continuous measures, such as the Hamilton Rating Scale for Depression, statistically significant differences between individuals with and without hypothyroidism can be clinically unimportant as long as differences remain below pathological limits. In this sense, using continuous end points runs the risk of creating false-positive results.

Nevertheless, our results are in line with Wildisen et al.¹⁰ Zhao et al.⁴⁸ estimated a higher association of subclinical hypothyroidism and depression (OR, 1.75 [95% CI, 0.97-3.17]), although of borderline significance. Of note, they included fewer and smaller studies and measured higher heterogeneity, indicating the preliminary nature of their result.

Autoimmunity and Depression

We did not find a statistically significant association of autoimmunity and depression. To our knowledge, this is the first meta-analysis focusing on general population samples with documented TPO antibody status. Our findings are at

Figure 3. Association of Thyroid Peroxidase Antibodies Positivity and Depression



variance with a recent meta-analysis⁷ publishing an OR of 3.3. This would be a very strong association, as indicated by the projection by Siegmann et al⁶ that, annually, more than 20% of patients with autoimmune hypothyroidism experience depression. With our results, the figures are in the 7% to 9% range, barely higher than the population prevalence.^{49,50} It is worth pointing out the differences between the 2 approaches; in restricting our study to epidemiologic studies, we hope our results are less vulnerable to biases arising from the use of samples from endocrinology or psychiatry clinics. We restricted our analyses to verified TPO antibody positivity, whereas Siegmann et al⁶ considered hypothyroidism in general a proxy for autoimmunity and included 35 168 individuals as opposed to 47 707 in the present investigation.

In our sample of studies, TPO antibody status was measured in individuals with euthyroidism except for the investigations by Engum et al²⁸ and Pop et al.⁴² Hence, we excluded both studies in a sensitivity analysis and found that the results still hold; the OR went slightly down to 1.23 (95% CI, 0.87-1.73) without reaching statistical significance.

Our result may in part reflect the preponderance of subclinical hypothyroidism in individuals with TPO antibody positivity, but it may also have bearing on pathophysiological considerations, in particular in view of the negative analyses considering reporting bias, low risk of bias studies, and population-based studies in the strict sense. Possibly, it is not the disturbance of the immune system that explains the comorbidity. Hypothyroidism may work differently. More specific pathways aside, studies conducted by Patten et al^{51,52} show that, in an unspecific way, many chronic disorders increase the risk of having depression.

Sex Differential

A post hoc analysis confirmed the association of hypothyroidism and depression in female individuals (OR, 1.5) but not in male individuals (OR, 0.7). This possible gradient may be caused by physiological differences. In a randomized clinical trial, supraphysiological add-on thyroxine in patients with depression and bipolar disorder was effective in female but not in male individuals.⁵³ On the other hand, female individuals with subclinical hypothyroidism did not benefit regarding depressive symptoms when they had been given antenatal

thyroxine compared with placebo.⁵⁴ In any case, this finding may be false positive because results were reported by sex in only 4 studies and sex has been included in adjustments in several studies.

Limitations

The inclusion of a multitude of studies led to variations in study design and methods of assessment. For example, the study by Benseñor et al²² was conducted with civil servants. However, we consider it unlikely that such a selection introduces bias. We did not investigate absolute risks, and a differential bias seems unlikely in the studies included. Nevertheless, in a sensitivity analysis, we restricted our summary estimate to studies that are strictly population based, and results did not substantially change (eTable 2 in the Supplement). Another limitation arises from varying recruitment processes of studies. Most samples consisted of random samples or complete registers of the population, and others, like Bould et al,²³ recruited participants from a primary or ambulatory care setting, possibly introducing biases. Reassuringly, leaving out such studies showed no substantially different results.

Several investigations included patients taking thyroid medication, which may have blurred an association of underlying hypothyroidism with depression. However, when we contrasted studies with vs those without intake of thyroid medication, we found a stronger association with medication (eTable 2 in the Supplement). Therefore, in these studies, thyroid medication may be an indicator of severe thyroid disorder rather than a successful treatment of depression.

Further, several studies used cutoff values for cases, but in a strict sense, cutoffs represent a range of symptoms rather than diagnostic entities. However, they serve their purpose as reasonably good approximations in large epidemiologic studies, as discussed, for example, in the article by Engum et al²⁸ from Norway. Nevertheless, we have carried out a sensitivity analysis restricted to those studies and found only marginal differences from the main analysis (eTable 2 in the Supplement).

Between-study heterogeneity, as measured by I^2 , was substantial in various analyses. Single studies^{24,27,43,44} exerted a strong influence on I^2 , but their elimination from the analysis did not significantly change the main results. It is important

to bear in mind that with large sample sizes, as in our study with a combined N close to 350 000 individuals, I^2 is expected to be large. An indicator of heterogeneity independent of sample size is tau,⁵⁵ and the fact that tau is low supports the robustness of our findings (Table 2; eTable 2 in the Supplement). In sum, while the confidence intervals and even more so the prediction intervals show that larger or smaller effects remain a possibility, the present evidence suggests a moderate association of hypothyroidism and clinical depression.

We cannot draw conclusions regarding hypothyroidism in pregnancy because in our sample of studies, pregnant individuals were often excluded based on the assumption that hypothyroidism in pregnancy differs from that seen in the general population. Recently, however, Minaldi et al⁵⁶ published a meta-analysis specifically on pregnancy and the postpartum period and found an association similar to our result. In the 5 studies summarized, the risk ratio of developing postpartum depression among individuals who were positive for TPO antibodies compared with those unaffected was 1.49 (95% CI, 1.11-2.0). Assuming a causal relationship, by the numbers of this study, 1 in 21 female individuals with TPO antibodies will experience postpartum depression because of their thyroid condition. Against the backdrop of the generally assumed 10% to 15% prevalence of postpartum depression,⁵⁷ the finding does support current clinical practice because in

individuals who recently gave birth, health care personnel need to be aware of incident depression.

Because it was necessary to calculate associations for many of the included samples, effect sizes differ in degrees of adjustment. We tried to compensate for this by including minimally adjusted effect sizes. This, in turn, may have led to an overestimation of associations.

Conclusions

It may be time to reconsider the paradigm of a strong connection between hypothyroidism and depression. The results of other groups and our own findings indicate the contribution of hypothyroidism to the pandemic of depression is probably small. This is good news for patients with hypothyroidism or, in particular, with thyroid autoimmunity. In counseling, we may not be able to rule out depression as a comorbidity, but it is not looming large as a very likely threat. Regarding research, it appears autoimmunity is not a forceful driver of affective symptoms. A more promising link seems to be the level of thyroid hormones and disturbances of the hypothalamic-pituitary-adrenal/hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Finally, our results point to a possible effect of sex on the interaction of hypothyroidism and depression.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: July 19, 2021.

Published Online: September 15, 2021.
doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2506

Author Contributions: Mr Bode and Dr Baethge had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: Bode, Bschor, Baethge.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors.

Drafting of the manuscript: Bode, Baethge.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Bode, Ivens, Bschor, Schwarzer, Henssler.

Statistical analysis: Bode, Ivens, Bschor, Schwarzer, Baethge.

Obtained funding: Bode, Baethge.

Administrative, technical, or material support: Bschor, Henssler.

Supervision: Bschor, Henssler, Baethge.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Schwarzer reported personal fees from Roche Pharma as external statistical consultant outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Funding/Support: This work was supported by the Koeln Fortune Program/Faculty of Medicine, University of Cologne (grant 389/2020).

Role of the Funder/Sponsor: The funder had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

REFERENCES

1. Joffe RT, Sokolov ST. Thyroid hormones, the brain, and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol*. 1994;8(1-2):45-63.
2. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(10):1101-1114. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01774.x
3. Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression. *J Thyroid Res*. 2012;2012:590648. doi:10.1155/2012/590648
4. Jucevičiūtė N, Žilaitienė B, Anilienė R, Vanagienė V. The link between thyroid autoimmunity, depression and bipolar disorder. *Open Med (Wars)*. 2019;14:52-58. doi:10.1515/med-2019-0008
5. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24-31. doi:10.1016/j.it.2005.11.006
6. Siegmann EM, Müller HHO, Luecke C, Philipsen A, Kornhuber J, Grömer TW. Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(6):577-584. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0190
7. Siegmann EM, Grömer TW. Additional data from omitted study in a meta-analysis of the association of depression and anxiety with autoimmune thyroiditis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(8):871. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1503
8. Baethge C. Autoimmune thyroiditis and depression. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(11):1204-1204. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2411
9. Hennessey JV. Autoimmune thyroiditis and depression. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(11):1204-1205. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2414
10. Wildisen L, Del Giovane C, Moutzouri E, et al. An individual participant data analysis of prospective cohort studies on the association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms. *Sci Rep*. 2020;10(1):19111. doi:10.1038/s41598-020-75776-1
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(n71):n71. doi:10.1136/bmj.n71
12. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(suppl 11):S454-S466. doi:10.1002/acr.20556
13. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital. Accessed April 28, 2021. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
14. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, et al; ESH Working Group on CV Risk in Low Resource Settings. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147601. doi:10.1371/journal.pone.0147601
15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-188. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2
16. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011;342:d549. doi:10.1136/bmj.d549
17. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple,

- graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
18. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000;56(2):455-463. doi:10.1111/j.0006-341X.2000.00455.x
 19. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153-160. doi:10.1136/ebmental-2019-300117
 20. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Software*. 2010;36(3):48.
 21. Almeida OP, Alfonso H, Flicker L, Hankey G, Chubb SA, Yeap BB. Thyroid hormones and depression: the Health in Men study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(9):763-770. doi:10.1097/JGP.0b013e31820dcad5
 22. Benseñor IM, Nunes MA, Sander Diniz MF, Santos IS, Brunoni AR, Lotufo PA. Subclinical thyroid dysfunction and psychiatric disorders: cross-sectional results from the Brazilian Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(2):250-256. doi:10.1111/cen.12719
 23. Bould H, Panicker V, Kessler D, et al. Investigation of thyroid dysfunction is more likely in patients with high psychological morbidity. *Fam Pract*. 2012;29(2):163-167. doi:10.1093/fampra/cmr059
 24. Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, et al. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry*. 2004;4:25. doi:10.1186/1471-244X-4-25
 25. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(4):545-554. doi:10.1530/EJE-11-0430
 26. Delitala AP, Terracciano A, Fiorillo E, Orrù V, Schlessinger D, Cucca F. Depressive symptoms, thyroid hormone and autoimmunity in a population-based cohort from Sardinia. *J Affect Disord*. 2016;191:82-87. doi:10.1016/j.jad.2015.11.019
 27. Engum A, Bjørø T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function: a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(1):27-34. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.01250.x
 28. Engum A, Bjørø T, Mykletun A, Dahl AA. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety: are there any connections? an epidemiological study of a large population. *J Psychosom Res*. 2005;59(5):263-268. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.04.002
 29. Fjællegaard K, Kvetny J, Allerup PN, Bech P, Ellervik C. Well-being and depression in individuals with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a general population study. *Nord J Psychiatry*. 2015;69(1):73-78. doi:10.3109/08039488.2014.929741
 30. Guimarães JM, de Souza Lopes C, Baima J, Sichieri R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. *J Affect Disord*. 2009;117(1-2):120-123. doi:10.1016/j.jad.2008.12.012
 31. Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms in the Korean adult population: the 2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202258. doi:10.1371/journal.pone.0202258
 32. Ittermann T, Völzke H, Baumeister SE, Appel K, Grabe HJ. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(9):1417-1425. doi:10.1007/s00127-015-1043-0
 33. Kim JM, Stewart R, Kim SY, et al. Thyroid stimulating hormone, cognitive impairment and depression in an older Korean population. *Psychiatry Investig*. 2010;7(4):264-269. doi:10.4306/pi.2010.7.4.264
 34. Kim JS, Zhang Y, Chang Y, et al. Subclinical hypothyroidism and incident depression in young and middle-age adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1827-1833. doi:10.1210/jc.2017-01247
 35. Kvetny J, Ellervik C, Bech P. Is suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) associated with subclinical depression in the Danish General Suburban Population Study? *Nord J Psychiatry*. 2015;69(4):282-286. doi:10.3109/08039488.2014.972454
 36. Lee S, Oh SS, Park EC, Jang SI. Sex differences in the association between thyroid-stimulating hormone levels and depressive symptoms among the general population with normal free T4 levels. *J Affect Disord*. 2019;249:151-158. doi:10.1016/j.jad.2019.02.027
 37. Lin IC, Chen HH, Yeh SY, Lin CL, Kao CH. Risk of depression, chronic morbidities, and l-thyroxine treatment in Hashimoto thyroiditis in Taiwan: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2842. doi:10.1097/MD.0000000000002842
 38. Manciet G, Dartigues JF, Decamps A, et al. The PAQUID survey and correlates of subclinical hypothyroidism in elderly community residents in the southwest of France. *Age Ageing*. 1995;24(3):235-241. doi:10.1093/ageing/24.3.235
 39. Maugeri D, Motta M, Salerno G, et al. Cognitive and affective disorders in hyper- and hypothyreotic elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 1998;26:305-312. doi:10.1016/S0167-4943(98)80043-5
 40. Medici M, Direk N, Visser WE, et al. Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1213-1219. doi:10.1210/jc.2013-3589
 41. Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, et al. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50(3):e68-e73. doi:10.1016/j.archger.2009.05.015
 42. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3194-3197.
 43. Shinkov AD, Borisova AM, Kovacheva RD, et al. Influence of serum levels of thyroid-stimulating hormone and anti-thyroid peroxidase antibodies, age and gender on depression as measured by the Zung Self-Rating Depression Scale. *Folia Med (Plovdiv)*. 2014;56(1):24-31. doi:10.2478/folmed-2014-0004
 44. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of developing affective disorder in patients with hypothyroidism: a register-based study. *Thyroid*. 2005;15(7):700-707. doi:10.1089/thy.2005.15.700
 45. van de Ven AC, Muntjewerff JW, Netea-Maier RT, et al. Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(5):377-384. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01870.x
 46. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):12. doi:10.1186/s12888-018-2006-2
 47. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. Psychological Corporation; 1996.
 48. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):239. doi:10.1038/s41398-018-0283-7
 49. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095
 50. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-627. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
 51. Patten SB, Williams JV, Esposito E, Beck CA. Self-reported thyroid disease and mental disorder prevalence in the general population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006;28(6):503-508. doi:10.1016/j.genhosppsych.2006.09.001
 52. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH, et al. Patterns of association of chronic medical conditions and major depression. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;27(1):42-50. doi:10.1017/S204579601600072X
 53. Stamm TJ, Lewitzka U, Sauer C, et al. Supraphysiologic doses of levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(2):162-168. doi:10.4088/JCP.12m08305
 54. Costantine MM, Smith K, Thom EA, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network, Bethesda, MD. Effect of thyroxine therapy on depressive symptoms among women with subclinical hypothyroidism. *Obstet Gynecol*. 2020;135(4):812-820. doi:10.1097/AOG.0000000000003724
 55. Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:79. doi:10.1186/1471-2288-8-79
 56. Minaldi E, D'Andrea S, Castellini C, et al. Thyroid autoimmunity and risk of post-partum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(3):271-277. doi:10.1007/s40618-019-01120-8
 57. Anokye R, Acheampong E, Budu-Ainooson A, Obeng EI, Akwasi AG. Prevalence of postpartum depression and interventions utilized for its management. *Ann Gen Psychiatry*. 2018;17:18. doi:10.1186/s12991-018-0188-0

3.2. Hyperthyroidism and clinical depression – a systematic review and meta-analysis

SYSTEMATIC REVIEW OPEN



Hyperthyroidism and clinical depression: a systematic review and meta-analysis

Henry Bode¹, Beatrice Ivens¹, Tom Bschor², Guido Schwarzer³, Jonathan Henssler^{1,4} and Christopher Baethge¹✉

© The Author(s) 2022

Hyperthyroidism and clinical depression are common, and there is preliminary evidence of substantial comorbidity. The extent of the association in the general population, however, has not yet been estimated meta-analytically. Therefore we conducted this systematic review and meta-analysis (registered in PROSPERO: CRD42020164791). Until May 2020, Medline (via PubMed), PsycINFO, and Embase databases were systematically searched for studies on the association of hyperthyroidism and clinical depression, without language or date restrictions. Two reviewers independently selected epidemiological studies providing laboratory or ICD-based diagnoses of hyperthyroidism and diagnoses of depression according to operationalized criteria (e.g. DSM) or to cut-offs in established rating scales. All data, including study quality based on the Newcastle-Ottawa Scale, were independently extracted by two authors. Odds ratios for the association of clinical depression and hyperthyroidism were calculated in a DerSimonian-Laird random-effects meta-analysis. Out of 3372 papers screened we selected 15 studies on 239 608 subjects, with 61% women and a mean age of 50. Relative to euthyroid individuals, patients with hyperthyroidism had a higher chance of being diagnosed with clinical depression: OR 1.67 [95% CI: 1.49; 1.87], I^2 : 6%; prediction interval: 1.40 to 1.99, a result supported in a number of sensitivity and subgroup analyses. The OR was slightly less pronounced for subclinical as opposed to overt hyperthyroidism (1.36 [1.06; 1.74] vs. 1.70 [1.49; 1.93]). This comorbidity calls for clinical awareness and its reasons need investigation and may include neurobiological mechanisms, common genetic vulnerability and a generally heightened risk for clinical depression in patients with chronic somatic disorders.

Translational Psychiatry (2022)12:362; <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02121-7>

INTRODUCTION

A link between thyroid disorders and depression has been investigated for decades [1]. Researchers uncovered several possible interactions between thyroid metabolism, the HPT-Axis and mood regulation [2–6], and the association of hypothyroidism with depression has been the focus of various meta-analyses [7–9]. They yielded positive results, but the extent of the comorbidity may have been overestimated [10]: In the most recent meta-analysis, we estimated an odds ratio for hypothyroidism and clinical depression of 1.30 [1.08–1.57] in population-based studies [11].

The association of depression with the other end of the thyroid disorder spectrum, hyperthyroidism, has been much less investigated, although it consists of a common group of conditions [12]. For example, NHANES III found general population prevalences of 0.7% and 0.5% for subclinical and overt hyperthyroidism, respectively [13]. A Danish register-based study [14] found that subjects with hyperthyroidism had a higher likelihood of developing depression than euthyroid controls (Hazard Ratio (HR): 1.54 [1.36–1.74]). Similarly, Williams et al. [15] found serum T4 to be positively associated with depression. In contrast, an individual patient data meta-analysis of six studies by Wildisen et al. [16] yielded no relevant association of subclinical hyperthyroid states and depression.

So far, no clear picture of a link between hyperthyroidism and depression emerged. Therefore, we conducted a systematic review and meta-analysis of studies presenting data on established hyperthyroidism—either subclinical or overt—and clinically relevant depression. To reduce bias, we restricted this meta-analysis to epidemiological and population-based studies and did not include studies based on samples from outpatient departments for thyroid or mood disorders.

METHODS

This is a systematic review and meta-analysis registered in PROSPERO (CRD42020164791). Its reporting is based on the PRISMA 2020 and MOOSE guidelines [17, 18].

Data sources and searches

We conducted a systematic search in MEDLINE and PubMed Central via PubMed, in PsycINFO via EBSCOhost, and in Embase to identify epidemiological studies on the association of hyperthyroidism and depression (last update on May 4, 2020). We combined generic terms for depression, hyperthyroidism, and population-based study designs (Supplementary Methods).

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany. ²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Faculty of Medicine, Technical University of Dresden, Dresden, Germany. ³Institute of Medical Biometry and Statistics, Faculty of Medicine and Medical Center, University of Freiburg, Freiburg, Germany. ⁴Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ✉email: cbaethge@uni-koeln.de

Received: 14 April 2022 Revised: 9 August 2022 Accepted: 16 August 2022

Published online: 05 September 2022

Study selection

Inclusion criteria

1. Study design: Cohort and cross-sectional studies.
2. Study population: Studies needed to be representative of the general population. If study groups were not randomly sampled from the general population, studies were only eligible if they (1) drew on very broad and diverse populations, such as civil servants or the totality of hospitalized patients in one country, and (2) study reports were not suggestive of biases, i.e. included a complete report of the recruitment and selection process.
3. Exposure: Hyperthyroid thyroid disorders, either subclinical, overt or, if nothing else was stated, of autoimmune origin (i.e. Graves' Disease, but not Hashimoto thyroiditis). Disorders needed to be diagnosed by established laboratory methods or had to be drawn from registers employing data with documented reliability.
4. Outcome: Clinically significant depression, either defined as major depressive disorder (MDD) diagnosis according to established diagnostic systems, e.g. DSM or ICD, or an above-threshold score in established psychopathology rating scales for depression [19], as specified by study authors. Diagnoses could originate with assessment rating scales, standardized interviews (e.g. WHO-CIDI) or from registers including hospital data with documented reliability. To err on the conservative side we did not associate hyperthyroidism with any change in depression scores, because, in the general population, variations in depression scale scores *below* a predefined cut-off point for caseness are not indicative of clinical depression and may create pseudo-effects.

Exclusion criteria

1. Study design: Case-control studies

Data extraction and quality assessment

Titles and abstracts retrieved in the literature search were independently screened by two authors (HB, BI). "Grey" literature was included and no language or date restrictions applied. We searched bibliographies of every article eventually included. All articles potentially eligible were read independently by two authors (HB, BI), and data of included studies were extracted independently by two authors (HB, BI) using an Excel-based standardized data extraction form in accordance with the Cochrane Collaboration Handbook [20]. Disagreements were solved by discussion with the senior author (CB). If no effect sizes or sufficient data for calculation were reported, we contacted authors by e-mail.

All studies included were rated independently by two authors (HB, BI) for their risk of bias, using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) adaptation for cohort [21] and cross-sectional studies [22]. To be rated as "low risk of bias", studies needed to be categorized in the highest NOS-category, i.e. they needed to receive all or all but one star in the rating system.

Data synthesis and analysis

To account for differences in study settings and methodology we used random effects analyses (DerSimonian & Laird) [23]. Statistical heterogeneity is reported as I^2 statistic and Tau (τ). We assessed publication bias in funnel plots and Egger's test [24] and estimated the role of missing studies in trim-and-fill-analyses [25]. Prediction intervals were calculated to account for the heterogeneity between studies [26]. We conducted leave-one-out analyses if forest plots indicated a disproportionate effect of single studies. All calculations have been carried out in Comprehensive Meta-Analysis (CMA) Version 3 [27] and R [28], using the packages meta [29] and metafor [30].

Primary outcome analysis. The primary outcome is the association of hyperthyroidism and clinical depression. We compared depression prevalence of patients with versus without hyperthyroidism and expressed the results as odds ratio (OR) $\pm$ 95%

confidence interval (CI). If studies reported effects as risk ratio (RR) or hazard ratio (HR), we transformed these effects into ORs (Supplementary Methods). If studies reported multiple differently adjusted effect sizes, we included those with minimum adjustment to be as coherent as possible with unadjusted or self-calculated effect sizes. The analysis includes all studies reporting results for overt and/or subclinical hyperthyroidism. If a study reported effects for both, only results for overt hyperthyroidism were included to maintain independence. Calculations and formulae are listed in the supplementary information (Supplementary Methods).

Subgroup analyses. We subdivided hyperthyroidism into both its overt and subclinical form, as defined in the studies included, and stratified our primary analyses by gender, risk of bias, intake of thyroid medication, a core group of strictly population-based studies, and assessment of depression. To minimize bias, the subgroup analysis investigating gender-specific effects was conducted only on studies that reported effects for both genders. All of the above stratifications were also repeated in the subgroup analyses of overt and subclinical hyperthyroidism.

Post hoc analyses. We compared studies on older populations (age ≥ 60 years) with studies on subjects of all ages to detect age-specific trends. To compare the effects of hyperthyroidism with those of hypothyroidism, we selected studies reporting an effect for both thyroid disorders and analysed them separately.

RESULTS

Our search yielded 4350 articles. After exclusion of duplicates, 3372 were screened and out of those, 62 were assessed for eligibility in full text. Fifteen studies [31–45] are included in this meta-analysis (PRISMA flowchart, Fig. 1). Three studies reported effects for overt, 7 for subclinical and 4 for both types of hyperthyroidism. The study of Chen et al. [33] reported effects for Grave's disease, which we considered a plausible proxy of overt hyperthyroidism.

Table 1 displays characteristics of all studies: Three cohort (72.5% of participants) and 12 cross-sectional studies (27.5%) accounted for a total of 239,608 participants, ranging from 60 [41] in the smallest to 150,960 [44] in the largest study. Study size weighted mean age of participants was 50 years. The overall proportion of women was 60.8%.

Six studies reported depression in DSM- or ICD-conforming diagnoses of major depressive disorder. Cut-off points in depression scores were employed in 9 studies.

In 13 studies, authors provided diagnoses of thyroid disorders based upon established laboratory methods, 2 used register data on ICD-based diagnoses. Intake of thyroid or anti-thyroid medication was allowed in 10 studies.

Applying the Newcastle-Ottawa Scale, 3 cohort and 2 cross-sectional studies were rated as carrying a "low risk of bias".

Full data describing all included studies are presented in the supplementary information (Supplementary Table 1).

Pooled analysis of all studies resulted in an OR estimate of 1.67 [1.49–1.87] of clinical depression in all types of hyperthyroidism relative to euthyroidism (Fig. 2 and Table 2), no relevant heterogeneity was observed ($I^2 = 6.4\%$, $\tau = 0.058$; prediction interval: 1.40 to 1.99).

Subgroup analysis of studies restricted to overt hyperthyroidism resulted in a similar OR of 1.70 [1.49–1.93], and subclinical hyperthyroidism was also associated with depression (1.36 [1.06–1.74], Table 2). Stratification by gender, based on results from three studies, revealed an OR of 1.37 [0.91–2.05] among women and 1.84 [1.34–2.54] in men (p-value between effects: 0.257). Strictly population-based studies as well as studies that allowed for thyroid or anti-thyroid medication reported slightly

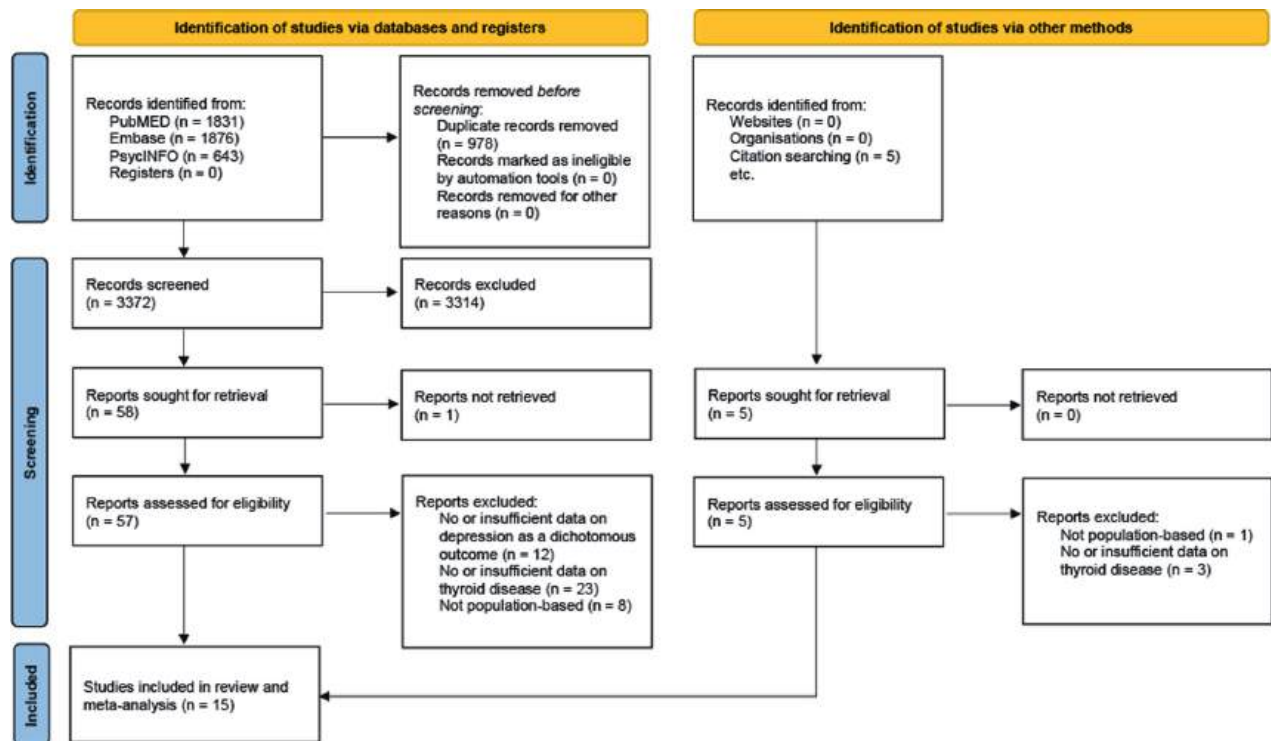


Fig. 1 PRISMA flow diagram showing the study selection process.

Table 1. Characteristics of studies included in the present meta-analysis.

Study	Study type	N	NOS	Sample	Gender	Age range	Assessment of thyroid disorder	Assessment of depression
Almeida et al. [31]	Cross-Sectional	3504	10+	Subclinical	Male	69–87	ft4, TSH	Diagnosis
Bensor et al. [32]	Cross-Sectional	12630	7	Subclinical	Mixed	35–74	ft4, TSH	Diagnosis
Chen et al. [33]	Cohort	20975	9+	Overt	Mixed	≥ 20	Register	Register
					Female			
					Male			
De Jongh et al. [34]	Cross-Sectional	1120	7	Subclinical	Mixed	≥ 65	ft4, TSH	CES-D
Engum et al. [35]	Cross-Sectional	28830	9+	Overt	Mixed	40–89	ft4, TSH	HADS-D
				Subclinical	Mixed			
Hong et al. [36]	Cross-Sectional	1704	8	Subclinical	Mixed	19–76	ft4, TSH	PHQ-9
Ittermann et al. [37]	Cohort	1718	8+	Overt	Mixed	20–79	TSH	Diagnosis
Kim et al. [38]	Cross-Sectional	458	8	Subclinical	Mixed	≥ 65	TSH	GMS-B3
Kvetny et al. [39]	Cross-Sectional	13521	8	Subclinical	Mixed	≥ 20	TSH	Diagnosis
					Female			
					Male			
Manciet et al. [40]	Cross-Sectional	399	7	Overt	Mixed	≥ 65	ft4, TSH	CES-D
				Subclinical	Mixed			
Maugeri et al. [41]	Cross-Sectional	60	6	Overt	Mixed	≥ 70	T3, T4, TSH	GDS-30
Pop et al. [42]	Cross-Sectional	558	8	Overt	Female	47–54	ft4, TSH	EDS
				Subclinical	Female			
Shinkov et al. [43]	Cross-Sectional	2287	7	Subclinical	Mixed	20–84	TSH	Zung SDS

+ = included in the RoB-analysis.

CES-D Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale, PHQ-9 Patient Health Questionnaire 9, GMS-B3 Geriatric Mental State Diagnostic Schedule, GDS-30 Geriatric Depression Scale 30, EDS Edinburgh Depression Scale, Zung SDS Zung Self-Rating Depression Scale, BDI-Ia Beck Depression Inventory Ia, Diagnosis DSM- or ICD-conforming diagnosis of depression; NOS Newcastle-Ottawa Scale.

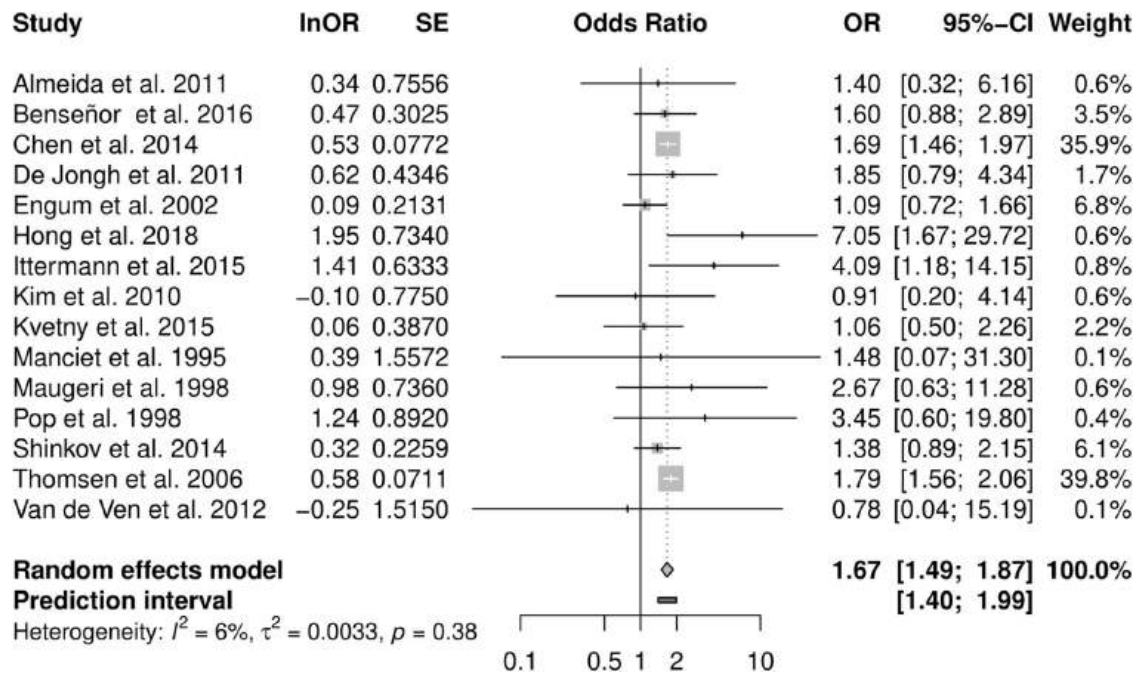


Fig. 2 Association of hyperthyroidism and depression. Forest plot of the primary analysis on the association of hyperthyroidism and depression. Odds ratios greater than 1 indicate a stronger association of depression with hyperthyroidism than with euthyroidism, odds ratios smaller than 1 indicate a weaker association.

Table 2. Main results.

Analysis	Odds ratio	Heterogeneity	Prediction Interval	Egger's Test
Primary Outcome	1.67 [1.49–1.87], $p < 0.001$, $N = 15$	$I^2 = 6.4\%$, $\tau = 0.058$	1.40–1.99	$p = 0.964$
Low RoB	1.66 [1.40–1.97], $p < 0.001$, $N = 5$	$I^2 = 41.6\%$, $\tau = 0.114$	1.05–2.62	
Overt	1.70 [1.49–1.93], $p < 0.001$, $N = 8$	$I^2 = 12.9\%$, $\tau = 0.069$	1.34–2.14	
Subclinical	1.36 [1.06–1.74], $p = 0.015$, $N = 11$	$I^2 = 13.4\%$, $\tau = 0.151$	0.87–2.12	$p = 0.262$
Female	1.37 [0.91–2.05], $p = 0.130$, $N = 3$	$I^2 = 46.7\%$, $\tau = 0.254$	0.02–87.42	
Male	1.84 [1.34–2.54], $p < 0.001$, $N = 3$	$I^2 = 0\%$, $\tau = 0.000$	0.23–14.81	
<i>Post-hoc</i>				
Hypothyroidism	1.36 [1.02–1.82], $p = 0.037$, $N = 14$	$I^2 = 63.8\%$, $\tau = 0.373$	0.57–3.27	$p = 0.711$
Hyperthyroidism	1.61 [1.34–1.93], $p < 0.001$, $N = 14$	$I^2 = 13.0\%$, $\tau = 0.124$	1.14–2.25	$p = 0.973$

Effects are reported as OR and 95% confidence interval. N describes the number of studies included in the analysis. Egger's p -value is reported as two-sided, values < 0.1 indicate potential publication bias. For reasons of power, Egger's test was only carried out if at least 10 studies were included in the analysis. Additional results can be obtained from the supplementary information.

weaker summary associations with depression. A cohort study design and a DSM- or ICD-conforming diagnosis of depression resulted in moderately stronger effects (Supplementary Table 2.1). Stratifying subgroup analyses in overt and subclinical hyperthyroidism yielded similar effects (Supplementary Table 2.2).

The funnel plot of the primary analysis indicated an asymmetric reporting of effects, with studies missing in the lower right quadrant, indicating the possibility of biased reporting in favour of weaker effects. However, Egger's test was not positive.

Analysing studies with low risk of bias confirmed the results of the primary subgroup analyses on overt hyperthyroidism, while the association of subclinical hyperthyroidism with depression became negligible (1.08 [0.8–1.46]).

In a leave-one-out analysis, study weight was distributed unevenly with two studies carrying almost 80% of the weight. Exclusion of these large register studies by Chen et al. [33] and Thomsen et al. [44] slightly lowered the association (1.61 [1.34–1.93] and 1.58 [1.35–1.85] respectively). In subclinical

hyperthyroidism, removal of the study by Engum et al. [35] increased ORs to 1.52 [1.16–1.99].

Similar to the primary analysis, heterogeneity was low or moderate in subgroup and sensitivity analyses, with I^2 generally not exceeding 50% (Supplementary Table 2).

Post-hoc analyses on studies on older populations reported effects similar to those of studies on all ages (Supplementary Table 2).

In fourteen studies effects for both, hyper- and hypothyroidism were reported [31–45]. Thomsen et al. published corresponding data on hypothyroidism in a separate study [46]. Combining studies on overt and subclinical disease resulted in a nominally weaker association of depression with hypothyroidism (1.36 [1.02–1.82]) than with hyperthyroidism (1.61 [1.34–1.93]). In overt hyperthyroidism (1.66 [1.22–2.26]) associations were similar to those in overt hypothyroidism (1.69 [0.83–3.45]). Subclinical disease showed equal ORs in hyper- (1.36 [1.06–1.74]) and in hypothyroidism (1.35 [1.05–1.73]). After correction for potentially missing studies (Egger's test p -value = 0.003) however, the association of hypothyroidism with depression decreased to an OR of 1.14 [0.88–1.47].

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first meta-analysis investigating both subclinical and overt hyperthyroidism and its association with clinical depression in the general population. We found a statistically significant association of hyperthyroidism and depression, with small confidence as well as prediction intervals indicating a robust effect. The results are supported by a variety of subgroup as well as sensitivity analyses and by low heterogeneity. Therefore, even though fewer studies have been carried out on hyper- than on hypothyroidism (OR: 1.30 [1.08–1.57]) [11], we consider the evidence of an association with clinical depression and the effect itself marginally stronger in hyperthyroidism (OR 1.67 [1.49–1.87]).

These findings challenge earlier research on hyperthyroidism and depression: Wildisen et al. [16], for example, reported no relevant effect of subclinical hyperthyroidism on BDI-scores. However, they did not analyse patients with overt hyperthyroidism. Of note, more in line with Wildisen and co-authors' study, our results point to a weaker, if any, association of subclinical hyperthyroidism with clinical depression than in overt hyperthyroidism.

This gradient in effect size may support the notion that it is not primarily autoimmunity that drives the association but possibly the increase in thyroid hormones. Further, in an earlier meta-analysis we could not support an association of TPO-antibody positivity with clinical depression [11]. At the pathophysiological level, the findings are consistent with several hypotheses of neuroendocrine causes of depression: Dysbalanced, thyroid hormones as key regulators of metabolism can contribute to typical symptoms of depression such as sleep disturbance, weight change, fatigue or psychomotor agitation [47]. They also stimulate cortical 5-HT secretion [48] and might act as co-transmitters in the noradrenergic system [49], influencing monoaminergic transmission in the brain. Several animal models showed that induction of hypo- and hyperthyroid states in rats significantly altered cortical monoamine levels: While in hypothyroidism 5-HT levels decreased in multiple brain regions [50–52], in hyperthyroidism, norepinephrine concentration as well as the number of 5-HT₂-receptors were downregulated simultaneously with an increase in 5-HT levels [50, 52–54]. One study reported depression-like behaviour in rats with induced states of both hypo- and hyperthyroidism [55]. Interestingly, hyperthyroid rats also showed anxiety-like behaviour. Further, both hypo- as well as hyperthyroid disturbances of the HPT-axis can lead to hypercortisolism [56–60], which is often found in patients suffering from depression [6, 61–63]. Possibly,

inflammation provides a link between thyroid disorders and depression, because with Hashimoto and Graves' disease, two of the leading causes of thyroid dysfunction result from autoantibodies against thyroid tissue, are characterized by lymphocytic infiltrates and increased levels of proinflammatory cytokines (such as IL-6 and TNF- α), and may have their origins in viral infections [64, 65]. Recently, similar factors have been discussed in the etiology of depression [66], and common pathways may explain the comorbidity described in primary studies and in this meta-analysis.

In principle, the association between thyroid disorders and depression may also be based on a common genetic vulnerability. Some structures involved in brain thyroid hormone metabolism, such as the deiodinase enzymes (DIO) type 1, 2 and 3 or the thyroid hormone transporter OATP1C1, may lead to a local state of hormone deficiency when functionally impaired or overactive, facilitating the development of depression potentially regardless of serum thyroid hormone levels [4, 5, 67, 68]. Studies showed that some DIO2 polymorphisms were indeed associated with worse psychological well-being [69] and DIO2 expression was reduced in patients suffering from recurrent depressive disorders (rDD) [70]. DIO1 variants were associated with lifetime MDD in Caucasian female individuals [71] and DIO1 expression was also found to be decreased in subjects with rDD [72]. However, other studies could not link DIO expression or certain polymorphisms to depression or impaired well-being [73, 74]. Variation of the OATP1C1 gene was connected to fatigue and depression in hypothyroid individuals [75] and to depression in subjects who suffered from ischemic stroke [76]. We are not aware, however, of studies investigating the association of depression with genetic variations leading to a brain-specific local state of hyperthyroidism.

In an entirely different approach, the association of hyperthyroidism and clinical depression may be explained by the observation that chronic conditions as such are often related to a greater risk of being depressed [77–80]. In this framework, a chronic condition, for example, hyperthyroidism, acts as a stressor and may, particularly in vulnerable people, contribute to the development of clinical depression.

Reverse causation also needs consideration: Subsequent to the elevation of cortisol caused by depression, TRH production might be stimulated and lead to an overproduction of T₄ [2, 5]. Normalization or, rather, a decrease of T₄ levels after successful treatment of depressive disorder has also been observed [81, 82]. In general, however, the common paradigm in depression research is one of interdependence, not of one factor causing the other [83, 84], for example, with regard to the heightened cardiovascular risk of patients with depression.

A hint towards the predominant direction of the effect responsible for the observed association might be found in our subgroup analyses. Here, studies were stratified by study design, with cohort studies that assured absence of depression at baseline showing stronger effects than cross-sectional studies. While this can be understood as a sign for a stronger effect of hyperthyroidism on depression than vice versa, the analysis was only based on three cohort studies and therefore has to be regarded as preliminary.

A key feature of the present study is its focus on clinical depression. As a result, we may have missed subtle changes in psychopathology. However, not only was there no indication of such an effect in Wildisen and co-authors' study [16], but in searching for differences in low and subclinical score ranges lies the risk of inflating small findings of doubtful clinical relevance. The problem of employing subclinical phenomena works also in thyroid parameters: Williams et al. [15], in their early meta-analysis, took into account the full range of thyroid hormones, physiological and pathological alike. Interestingly, however, even with their very broad approach they arrived at no stronger association than the one in the present study.

At the same time, relying on clinical data derived only from routine examinations in outpatient clinics for mood or metabolism disorders introduces selection bias [10], hence our restriction to epidemiological studies. In our view, therefore, the OR presented in this study represents a conservative estimate of the association. Since the effect we estimated is moderate it is worth noting that relatively small effect sizes are common in medicine, even in established biomarkers [85].

With regard to clinical practice, our results suggest that heightened awareness of depression is justified in patients with hyperthyroidism, as is TSH screening among patients with depression. In distinction to our analysis of hypothyroidism and depression—where the observed ORs were 0.71 [0.40–1.25] and 1.48 [1.18–1.85] for men and women respectively [11]—we did not find a clear-cut gender differential, although men with hyperthyroidism were slightly more affected by clinical depression than women. In fact, for women, our results are inconclusive, as the confidence interval includes a null effect. This applies all the more to the findings regarding women with subclinical hyperthyroidism where no association is apparent. Of note, the data were not sufficient for a subgroup analysis on ethnic differences indicating a need for future research.

In regard to therapy, both conditions, hyperthyroidism and depression, demand guideline-oriented treatment. We are not aware of an established treatment that would target the two diseases in one approach.

Hyperthyroidism is not as prevalent as hypothyroidism in the general population. Assuming a population of 332.5 million people in the US [86], a hyperthyroidism prevalence of 1.3% [13], and a 12-months depression prevalence of 6.7% [87], an OR of 1.67 translates into about 484 thousand people with the comorbidity, 194 thousand of those presumably due to hyperthyroidism. Provided that there are 22.3 million people with depression each year, in a model assuming that hyperthyroidism causes depression, hyperthyroidism contributes about 0.9% to the pandemic of depression.

We focussed on population-based studies, but the term leaves some room for debate: For example, a sample of civil servants, such as the one investigated by Benseñor et al. [32], is not population-based in the strict sense. However, while it is likely that prevalence differs contingent on the sample, it seems implausible that the association between hyperthyroidism and depression differs meaningfully in such a large and diverse group of people. Reassuringly, sensitivity analysis restricted to strictly population-based studies yielded no substantially different results (Supplementary Table 2). In the same vein, exclusion of register studies did not substantially change the summary estimate.

In conclusion, there is an association of hyperthyroidism with clinical depression (1.67 [95% CI: 1.49–1.87]), that is stronger in overt than in subclinical hyperthyroidism, pointing to a possibly biological association of both conditions. This should raise awareness in clinicians and researchers alike: Not only hypothyroid but also, and especially, hyperthyroid patients are at higher risk for depressive disorders and should be monitored for signs of clinical depression. How a hyperthyroid metabolism influences mood is not yet explained and, particularly regarding sex, deserves greater attention in the future research of thyroid–brain interactions.

REFERENCES

- Whybrow PC, Prange AJ Jr, Treadway CR. Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction: a reappraisal using objective psychological measurement. *Arch Gen Psychiatry*. 1969;20:48–63.
- Bahls SC, de Carvalho GA. The relation between thyroid function and depression: a review. *Braz J Psychiatry*. 2004;26:41–49.
- Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:1101–14.
- Feldman AZ, Shrestha RT, Hennessey JV. Neuropsychiatric manifestations of thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:453–76.
- Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression. *J Thyroid Res*. 2012;2012:590648.
- Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: from monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res*. 2018;341:79–90.
- Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019;19:12.
- Siegmann EM, Müller HHO, Luecke C, Philipsen A, Kornhuber J, Grömer TW. Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:77–84.
- Tang R, Wang J, Yang L, Ding X, Zhong Y, Pan J, et al. Subclinical hypothyroidism and depression: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:340.
- Baethge C. Autoimmune thyroiditis and depression. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:1204–1204.
- Bode H, Ivens B, Bschor T, Schwarzer G, Henssler J, Baethge C. Association of hypothyroidism and clinical depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021.
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:301–16.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489–99.
- Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedüs L, et al. Hyperthyroidism and psychiatric morbidity: evidence from a Danish nationwide register study. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:341–8.
- Williams MD, Harris R, Dayan CM, Evans J, Gallacher J, Ben-Shlomo Y. Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:484–92.
- Wildisen L, Del Giovane C, Moutzouri E, Beglinger S, Syrogiannouli L, Collet TH, et al. An individual participant data analysis of prospective cohort studies on the association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms. *Sci Rep*. 2020;10:19111.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000;283:2008–12.
- Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:S454–66.
- Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10:Ed000142.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp, Accessed April, 2021.
- Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11:e0147601.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177–88.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629–34.
- Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000;56:455–63.
- Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *Bmj*. 2011;342:d549.
- Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Comprehensive Meta-Analysis Version 3*. Biostat: Englewood, NJ, 2013.
- Team RCR. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2020.

29. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22:153–60.
30. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor Package. 2010; 36:48.
31. Almeida OP, Alfonso H, Flicker L, Hankey G, Chubb SA, Yeap BB. Thyroid hormones and depression: the Health in Men study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:763–70.
32. Benseñor IM, Nunes MA, Sander Diniz MF, Santos IS, Brunoni AR, Lotufo PA. Subclinical thyroid dysfunction and psychiatric disorders: cross-sectional results from the Brazilian Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84:250–6.
33. Chen HH, Yeh SY, Lin CL, Chang SN, Kao CH. Increased depression, diabetes and diabetic complications in Graves' disease patients in Asia. *Qjm*. 2014;107:727–33.
34. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:545–54.
35. Engum A, Bjørø T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function—a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106:27–34.
36. Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms in the Korean adult population: the 2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS ONE*. 2018;13:e0202258.
37. Ittermann T, Völzke H, Baumeister SE, Appel K, Grabe HJ. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50:1417–25.
38. Kim JM, Stewart R, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, Kim SW, et al. Thyroid stimulating hormone, cognitive impairment and depression in an older Korean population. *Psychiatry Investig*. 2010;7:264–9.
39. Kvetny J, Ellervik C, Bech P. Is suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) associated with subclinical depression in the Danish General Suburban Population Study? *Nord J Psychiatry*. 2015;69:282–6.
40. Manciet G, Dartigues JF, Decamps A, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Latapie MJ, et al. The PAQUID survey and correlates of subclinical hypothyroidism in elderly community residents in the southwest of France. *Age Ageing*. 1995;24:235–41.
41. Maugeri D, Motta M, Salerno G, Rosso D, Mazzarella R, Salomone S, et al. Cognitive and affective disorders in hyper- and hypothyreotic elderly patients. *Arch Gerontol Geriatrics*. 1998;26:305–12.
42. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM, et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3194–7.
43. Shinkov AD, Borisova AM, Kovacheva RD, Vlahov YD, Dakovska LN, Atanassova ID, et al. Influence of serum levels of thyroid-stimulating hormone and anti-thyroid peroxidase antibodies, age and gender on depression as measured by the Zung Self-Rating Depression Scale. *Folia Med (Plovdiv)*. 2014;56:24–31.
44. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of affective disorder following hospitalisation with hyperthyroidism - a register-based study. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:535–43.
45. van de Ven AC, Muntjewerff JW, Netea-Maier RT, de Vegt F, Ross HA, Sweep FC, et al. Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126:377–84.
46. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of developing affective disorder in patients with hypothyroidism: a register-based study. *Thyroid*. 2005;15:700–7.
47. Muller R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94:355–82.
48. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry*. 2002;7:140–56.
49. Gordon JT, Kaminski DM, Rozanov CB, Dratman MB. Evidence that 3,3',5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport. *Neuroscience*. 1999;93:943–54.
50. Beley A, Beley P, Bralet J. Influence of hypo- and hyperthyroidism on the turnover rate of noradrenaline, dopamine and serotonin in various rat cerebral structures. *Arch Int Physiol Biochim*. 1975;83:471–80.
51. Hassan WA, Aly MS, Rahman TA, Shahat AS. Impact of experimental hypothyroidism on monoamines level in discrete brain regions and other peripheral tissues of young and adult male rats. *Int J Dev Neurosci*. 2013;31:225–33.
52. Ito JM, Valcana T, Timiras PS. Effect of hypo- and hyperthyroidism on regional monoamine metabolism in the adult rat brain. *Neuroendocrinology*. 1977;24:55–64.
53. Hassan WA, Rahman TA, Aly MS, Shahat AS. Alterations in monoamines level in discrete brain regions and other peripheral tissues in young and adult male rats during experimental hyperthyroidism. *Int J Dev Neurosci*. 2013;31:311–8.
54. Sandrini M, Vitale G, Vergoni AV, Ottani A, Bertolini A. Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain. *Life Sci*. 1996;58:1551–9.
55. Yu D, Zhou H, Yang Y, Jiang Y, Wang T, Lv L, et al. The bidirectional effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on anxiety- and depression-like behaviors in rats. *Horm Behav*. 2015;69:106–15.
56. Agbaht K, Gullu S. Adrenocortical reserves in hyperthyroidism. *Endocrine*. 2014;45:136–43.
57. Gallagher TF, Hellman L, Finkelstein J, Yoshida K, Weitzman ED, Roffwarg HD, et al. Hyperthyroidism and cortisol secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972;34:919–27.
58. Iranmanesh A, Lizarralde G, Johnson ML, Veldhuis JD. Dynamics of 24-hour endogenous cortisol secretion and clearance in primary hypothyroidism assessed before and after partial thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:155–61.
59. Seck G, Ndoye O, Mbodj M, Akala A, Cisse F, Niang M, et al. Serum cortisol level variations in thyroid diseases. *Dakar Med*. 2000;45:30–3.
60. Walter KN, Corwin EJ, Ulbrecht J, Demers LM, Bennett JM, Whetzel CA, et al. Elevated thyroid stimulating hormone is associated with elevated cortisol in healthy young men and women. *Thyroid Res*. 2012;5:13.
61. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;233:45–67.
62. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav*. 2003;43:60–6.
63. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008;358:55–68.
64. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 2014;18:3611–8.
65. Li Q, Wang B, Mu K, Zhang J-A. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: new T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1–Th2 paradigm. *J Cell Physiol*. 2019;234:2204–16.
66. Drevets WC, Wittenberg GM, Bullmore ET, Manji HK. Immune targets for therapeutic development in depression: towards precision medicine. *Nat Rev Drug Disco*. 2022;21:224–44.
67. Verloop H, Dekkers OM, Peeters RP, Schoones JW, Smit JW. Genetics in endocrinology: genetic variation in deiodinases: a systematic review of potential clinical effects in humans. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:R123–35.
68. Dayan CM, Panicker V. Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:211–8.
69. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1623–9.
70. Galecka E, Talarowska M, Maes M, Su KP, Górski P, Kumor-Kisielewska A, et al. Expression levels of interferon- γ and type 2 deiodinase in patients diagnosed with recurrent depressive disorders. *Pharm Rep*. 2018;70:133–8.
71. Philibert RA, Beach SR, Gunter TD, Todorov AA, Brody GH, Vijayendran M, et al. The relationship of deiodinase 1 genotype and thyroid function to lifetime history of major depression in three independent populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156b:593–9.
72. Galecka E, Kumor-Kisielewska A, Orzechowska A, Maes M, Górski P, Szemraj J. Assessment of type 1 and type 3 deiodinase expression levels in depressive disorders. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2017;77:225–35.
73. Galecka E, Talarowska M, Maes M, Su KP, Górski P, Szemraj J. Polymorphisms of iodothyronine deiodinases (DIO1, DIO3) genes are not associated with recurrent depressive disorder. *Pharm Rep*. 2016;68:913–7.
74. Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Visser TJ, Wekking EM, Huyser J, et al. Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with well-being, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/3,5,3'-triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6296–9.
75. van der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Wekking EM, Huyser J, et al. Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:804–11.
76. Taroza S, Rastenytė D, Burkauskas J, Podlipskytė A, Kažukauskienė N, Patamysytė V, et al. Deiodinases, organic anion transporter polypeptide polymorphisms and symptoms of anxiety and depression after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:105040.
77. Moldin SO, Scheffner WA, Rice JP, Nelson E, Knesevich MA, Akiskal H. Association between major depressive disorder and physical illness. *Psychol Med*. 1993;23:755–61.
78. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH, Wang JL, Jetté N, Sajobi TT, et al. Patterns of association of chronic medical conditions and major depression. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;27:42–50.

79. Scott KM, Bruffaerts R, Tsang A, Ormel J, Alonso J, Angermeyer MC, et al. Depression-anxiety relationships with chronic physical conditions: results from the World Mental Health Surveys. *J Affect Disord.* 2007;103:113–20.
80. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry.* 1988;145:976–81.
81. Eker SS, Akkaya C, Sarandol A, Cangur S, Sarandol E, Kirli S. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:955–61.
82. Gitlin M, Altschuler LL, Frye MA, Suri R, Huynh EL, Fairbanks L, et al. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychiatry Neurosci.* 2004;29:383–6.
83. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014;35:1365–72.
84. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P, Feinstein RE. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry (Edgmont).* 2009;6:38–51.
85. Ioannidis JP, Panagiotou OA. Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. *Jama.* 2011;305:2200–10.
86. United States Census Bureau, U.S. and World Population Clock. <https://www.census.gov/popclock/>, Accessed July, 2021.
87. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:617–27.

ACKNOWLEDGEMENTS

HB and BI were supported by the Koeln Fortune Program/Faculty of Medicine, University of Cologne, Germany, grant numbers 388/2020 and 389/2020.

AUTHOR CONTRIBUTORS

All authors had full access to all of the data in the study and had final responsibility to submit this work for publication. HB and CB verified the data and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Concept and design: HB, TB, CB. Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors. Drafting of the manuscript: HB, CB. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: HB, BI, TB, GS, JH. Statistical analysis: HB, BI, TB, GS, CB. Obtained funding: HB, BI. Administrative, technical, or material support: TB, JH. Supervision: TB, JH, CB.

FUNDING

Supported by the Koeln Fortune Program/Faculty of Medicine, University of Cologne, Germany. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

COMPETING INTERESTS

Dr. Schwarzer reported personal fees from Roche Pharma as external statistical consultant outside the submitted work. No other disclosures were reported.

ADDITIONAL INFORMATION

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02121-7>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to Christopher Baethge.

Reprints and permission information is available at <http://www.nature.com/reprints>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

4. Diskussion

4.1. Hauptaussagen

Im Kontext der Literatur. Wie schon in vorherigen Meta-Analysen zeigt sich auch in unserer Meta-Analyse eine Assoziation zwischen Schilddrüsenstörungen und Depressionen. Verglichen mit früheren Meta-Analysen sind die von uns gefundenen Assoziationen jedoch deutlich schwächer. Dies legt die Existenz von Verzerrungseffekten in den zuvor bereits publizierten Meta-Analysen nahe. Lediglich mit der Arbeit von Wildisen et al. wird eine Übereinstimmung erreicht, wobei die in unserer Arbeit bestimmten Gesamteffekte vermutlich aufgrund des größeren Stichprobenumfangs statistische Signifikanz erreichen konnten³⁵. Verglichen mit den Arbeiten von z.B. Siegmann und Tang sind die in unserer Meta-Analyse gefundenen ORs um 83,3% bzw. 88,3% reduziert^{9,34}.

Ursächlich für diese Unterschiede ist am ehesten ein Selektionsbias: Bisherige Analysen griffen vornehmlich auf Studien an institutionalisierten Populationen zurück, welche, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, eine von Grund auf erhöhte Krankheitsbelastung sowie eine erhöhte Depressionsprävalenz aufweisen⁴⁴. Wir setzten daher hohe Qualitätsansprüche an Design und Methodik der eingeschlossenen Studien und limitierten diese auf große populationsbasierte Querschnitts- und Kohortenstudien. Verzerrungseffekte durch einen Selektionsbias oder durch kleinere Studien (sog. „small study effects“) mit ungenügender Power wurden hierdurch weitestgehend begrenzt^{45,46}.

Für die Wirksamkeit dieser fokussierten Studienausswahl zur Reduktion von Verzerrungseffekten sprechen die Ergebnisse unserer Sensitivitätsanalysen: Hier zeigten sich nach Begrenzung auf Studien mit hohem NOS-Score keine nennenswerten Abweichungen im Gesamteffekt.

Hypo- und Hyperthyreose im Vergleich. Da es sich bei dieser Arbeit um die erste Meta-Analyse zur Assoziation zwischen manifester Hyperthyreose und Depressionen handelt, war erstmals auch ein Vergleich der Effekte von Über- und Unterfunktion möglich. Der von uns für die Hyperthyreose gefundene Gesamteffekt unterschied sich dabei nicht signifikant von dem der Hypothyreose. Unter Restriktion auf Studien, die beide Erkrankungen untersuchten, zeigte sich insgesamt jedoch eine leichte Tendenz zu einem stärkeren Effekt der Schilddrüsenüberfunktion (Hypothyreose 1,36 [1,02 – 1,82]; Hyperthyreose 1,61 [1,34 – 1,93]). Dies geht einher mit den Ergebnissen von Williams et al., die in ihrer Meta-Analyse ebenfalls einen stärkeren Effekt bei höheren als bei niedrigeren T4-Werten fanden³¹.

Die weitere Differenzierung zwischen subklinischer und manifester Störung zeigte in einer Post-hoc-Analyse allerdings wieder sehr ähnliche Summeneffekte für Über- und Unterfunktionen. Im direkten Vergleich subklinischer (Hypothyreose 1,35 [1,05 – 1,73];

Hyperthyreose 1,36 [1,06 – 1,74]; n = 11) und manifester Störungen (Hypothyreose 1,69 [0,83 – 3,45]; Hyperthyreose 1,66 [1,22 – 2,26]; n = 7) ließ sich in der Ausprägung des Gesamteffekts kein wesentlicher Unterschied feststellen. Lediglich der Effekt der manifesten Hypothyreose erreichte, möglicherweise aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der zugrundeliegenden Studien, keine statistische Signifikanz⁴⁷.

In Anbetracht dieser Ähnlichkeiten könnte die initial beobachtete Tendenz zu stärkeren Effekten der Hyperthyreose möglicherweise auch auf eine Verzerrung durch Dominanz einzelner Studien zurückzuführen sein. So wurde die Post-hoc-Analyse zur Hyperthyreose besonders stark durch die hohe Gewichtung der Studie von Thomsen et al. dominiert, während die Analyse zur Hypothyreose wiederum stark durch den negativen Effekt der Studie von Engum et al. beeinflusst wurde. In einer Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss beider Studien näherten sich die Effekte wieder an. Unterschiede scheinen daher, sofern existent, marginal zu sein.

Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die zuvor getroffenen Vergleiche der manifesten und subklinischen Störungsbilder erlauben zusätzlich eine Bewertung der Gesamtassoziation zwischen Schilddrüsenfunktion und Depression. Insgesamt scheint diese U-förmig zu sein, mit ausgeprägteren Effekten bei manifesten als bei latenten Störungen. Dies legt zwar die Existenz einer Dosis-Wirkungs-Beziehung nahe, ob es jedoch innerhalb der manifesten Störungen weitere Differentiale zwischen weniger starken und besonders schwerwiegenden Störungen gibt, kann die vorliegende Meta-Analyse nicht beantworten. Hierzu wären weitere, bevorzugt auf individuellen Patientendaten basierende Untersuchungen notwendig. Hinsichtlich der potentiell letalen Effekte des absoluten Schilddrüsenhormonmangels (Myxödemkoma) sowie des starken Überschusses an Schilddrüsenhormonen (Thyreotoxikose) auf den somatischen Gesundheitszustand ist eine solche Dosis-Wirkungs-Beziehung jedoch denkbar¹⁰.

Zeitliche Zusammenhänge. In der von uns gerechneten Primäranalyse schlossen wir sowohl Querschnitts- als auch Kohortenstudien mit ein, weshalb aus dieser Analyse keine direkten Schlüsse auf den zeitlichen Zusammenhang zwischen den Erkrankungen gezogen werden sollten. In Subgruppenanalysen verglichen wir daher noch einmal isoliert die Ergebnisse der eingeschlossenen prospektiven Kohortenstudien mit denen der Querschnittsstudien. Sowohl für die Hypothyreose als auch für die Hyperthyreose zeigten sich dabei stärkere Effekte in den Kohortenstudien als in den Querschnittsstudien. Die Effekte erreichten bei der Hypothyreose allerdings keine Signifikanz. Zudem zeigte sich hier in den Querschnittsstudien ein grenzwertiger Hinweis auf einen Publikationsbias (Egger-Test $p = 0,073$), dessen Korrektur einen neutralen Effekt ergab (OR 0,98 [0,77 – 1,24]).

Aufgrund der in prospektiven Studien ausgeprägteren Effekte lässt sich davon ausgehen, dass Schilddrüsenstörungen einen Risikofaktor für Depressionen darstellen und ihnen häufiger vorausgehen, als zeitgleich mit ihnen aufzutreten. Dies spricht eher für einen kausalen Zusammenhang. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse überwiegend durch Studien zu manifesten Störungen beeinflusst wurden, da nur wenige Kohortenstudien zu den Auswirkungen subklinischer Störungen vorliegen. Diese wurden fast ausschließlich mittels Querschnittsstudien untersucht, welche lediglich schwache Effekte aufwiesen und darüber hinaus keine Differenzierung hinsichtlich der zeitlichen Sequenz der Erkrankungen ermöglichen. Zudem fand sich bei den Querschnittsstudien zur subklinischen Hypothyreose ein Publikationsbias. Hier bedarf es hinsichtlich der Untersuchung eines zeitlichen Zusammenhangs daher weiterer Studien, die insbesondere den longitudinalen Effekt der subklinischen Schilddrüsenstörungen auf das Depressionsrisiko untersuchen.

Subklinische Störungen. Insgesamt lässt sich in unseren Analysen feststellen, dass dem moderaten Effekt der manifesten Störungen ein deutlich schwächerer Effekt bei subklinischen Störungen gegenübersteht. Insbesondere bei der subklinischen Hypothyreose wecken Hinweise auf einen Publikationsbias (Egger-Test $p = 0,01$) sowie ein durch Trim-And-Fill-Imputation ermittelter Nulleffekt (OR 1,04 [0,90-1,20]) Zweifel an der Robustheit des meta-analytischen Gesamteffekts. Ähnliche Beobachtungen lassen sich bei der subklinischen Hyperthyreose allerdings nicht machen, sodass ein Effekt subklinischer Störungen, d.h. ein Effekt ohne Abweichung der Effektorhormone, nicht grundsätzlich auszuschließen ist.

Die subklinische Hypothyreose gilt dabei als Vorstufe der manifesten Störung. Jährlich erfahren rund 2,6 – 7,7% der Patienten mit subklinischer Hypothyreose einen Progress zur manifesten Schilddrüsenunterfunktion, wobei das Risiko in Abhängigkeit des TSH-Wertes und der Präsenz von TPO-Antikörpern ansteigt^{48,49}. Da die Schilddrüsenunterfunktion bereits als Risikofaktor der Depression bekannt ist, scheint ein Effekt der subklinischen Störung also grundsätzlich naheliegend. Eine solche Erwartungshaltung spiegelt sich eventuell auch in der Vielzahl an Studien zu dieser Erkrankung wider, wobei dies gleichzeitig die Publikation von Studien, die keinen Effekt zeigen konnten, benachteiligt haben könnte, was den von uns beobachteten Publikationsbias erklären würde⁵⁰.

In der Analyse zur subklinischen Hypothyreose fand sich zudem, wie bereits in der Primäranalyse, eine moderat ausgeprägte Heterogenität (I^2 45%). Diese kann sicherlich zum Teil durch den Publikationsbias erklärt werden, Unterschiede in den Studienpopulationen sowie den genutzten Krankheitsdefinitionen müssen jedoch ebenfalls zur Erklärung herangezogen werden. Da es sich bei der subklinischen Schilddrüsenstörung um eine reine Labordiagnose handelt, ist sie besonders anfällig für Verzerrungen durch die Verwendung

inadäquater Referenzbereiche⁵¹. Letztere werden häufig anhand der Normalbevölkerung bzw. an jungen und gesunden Populationen bestimmt, sodass sie nicht zwangsläufig repräsentativ für ältere Individuen sind. Vor allem beim TSH, das zur Krankheitsdefinition herangezogen wird, ist ein altersabhängiger Anstieg bekannt⁵². Ein solcher Anstieg wiederum resultiert in abweichenden Referenzbereichen für ältere Individuen, da in dieser Population deutlich höhere TSH-Werte mit einer normalen Schilddrüsenfunktion einhergehen können⁵³. Besonders die Diagnostik der subklinischen Hypothyreose, die primär auf dem TSH-Wert beruht, ist dabei von der Verwendung valider oberer Grenzwerte für den TSH-Wert abhängig, wobei altersunabhängige Referenzwerte möglicherweise in einer Überdiagnose subklinischer Hypothyreosen bei älteren Individuen und einer Unterdiagnose bei jüngeren resultieren⁵⁴. Altersadaptierte Referenzbereiche wurden dennoch in keiner der von uns eingeschlossenen Studien berücksichtigt.

Unterschiede in der Verteilung des TSH-Wertes sind unter anderem auch zwischen Männern und Frauen sowie zwischen verschiedenen Ethnien bekannt, wobei die Differenzen hier im Vergleich zu den altersabhängigen Unterschieden geringer scheinen⁵⁵. Insgesamt kann die Anwendung indifferenter Referenzwerte jedoch eine Fehlklassifikation verursachen, die wiederum zu systemisch verzerrten Vergleichen führt, welche nicht-aussagekräftige Effekte produzieren⁵⁶. Dabei kann es, abhängig von der Diskrepanz zwischen Studienpopulation und Referenzbereich, sowohl zu falsch-negativen als auch zu falsch-positiven Assoziationen kommen. Leider ist es mit den uns zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich, die Auswirkungen dieser Verzerrung auf den von uns gefundenen Gesamteffekt einzuschätzen. Hierzu bedarf es einer erneuten Analyse basierend auf individuellen Patientendaten.

Altersspezifische Effekte. Doch nicht nur die Schilddrüsenfunktion verändert sich mit dem Alter, sondern möglicherweise auch die Vulnerabilität des Organismus hinsichtlich der Auswirkungen einer Schilddrüsenstörung. Um dies zu untersuchen, erfolgte eine altersabhängige Stratifizierung der Primär- und Subgruppenanalysen zu manifesten und subklinischen Störungen, wobei wir die Studien nach den unteren Altersgrenzwerten der zugrundeliegenden Populationen aufteilten. Studien, die ausschließlich Individuen ab einem Alter von 60 Jahren untersuchten, zeigten hierbei keine signifikant unterschiedlichen Effekte im Vergleich zu Studien, die auch jüngere Erwachsene einschlossen. Lediglich bei den manifesten Schilddrüsenstörungen zeigte sich eine Tendenz zu stärkeren Effekten in älteren Populationen. Diese erreichten allerdings – vermutlich aufgrund der geringen Studienanzahl – keine Signifikanz. Hier bedarf es weiterer Untersuchungen, insbesondere da bei anderen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus Typ 2 oder der koronaren Herzkrankheit), die sowohl mit Schilddrüsenstörungen als auch Depressionen assoziiert sind, durchaus altersabhängige Zusammenhänge zu beobachten sind^{57–60}.

Geschlechtsspezifische Effekte. In ähnlicher Weise untersuchten wir geschlechtsabhängige Unterschiede. Dabei führten wir – getrennt nach Männern und Frauen - zunächst Analysen unter Einschluss aller Studien durch, die geschlechtsspezifische Ergebnisse angaben. Zur Reduktion der Heterogenität dieser Analysen limitierten wir sie post hoc auf diejenigen Studien, in denen Effekte sowohl für Männer als auch für Frauen berichtet wurden.

Zwischen den Geschlechtern zeigte sich dabei, dass die Hypothyreose bei Frauen stärker mit Depressionen assoziiert ist als bei Männern. Umgekehrt fand sich bei Männern mit Hyperthyreose eine höhere OR für Depression als bei Frauen. Diese Unterschiede waren unter Einschluss aller Studien signifikant, in der strikteren Post-hoc-Analyse zeigte sich hingegen keine Signifikanz. Dies könnte unter anderem durch die geringe Anzahl an Studien begründet sein (Hypothyreose $n = 4$; Hyperthyreose $n = 3$), aufgrund derer die Ergebnisse dieser Analyse zunächst nur mit Vorsicht betrachtet werden sollten.

Innerhalb der Geschlechter fanden sich ebenfalls Auffälligkeiten. Bei Männern erreichten die Unterschiede zwischen den Effekten der Unter- und Überfunktion statistische Signifikanz, wobei insbesondere eine Tendenz zu einem negativen, d.h. protektiven Effekt der Unterfunktionen beobachtet wurde (Hyperthyreose 1,84 [1,34–2,54]; Hypothyreose 0,69 [0,44 – 1,11]). Dieser erreichte allerdings keine Signifikanz. Bei Frauen zeigte sich keine derartige Varianz in den Effekten. Hier waren Über- und Unterfunktion beide positiv mit einer erhöhten Depressionswahrscheinlichkeit assoziiert und es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Effekten.

In Anbetracht dieser Ergebnisse muss erwähnt werden, dass in einigen der von uns eingeschlossenen Studien keine geschlechtsspezifischen Effekte publiziert wurden, da sich keine signifikanten Effekte bzw. signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern feststellen ließen. Ein Publikationsbias ist hier also sehr wahrscheinlich, aufgrund der niedrigen Studienanzahl jedoch statistisch nicht nachweisbar. Nichtsdestotrotz lässt sich hieraus nicht ableiten, dass unter Mitberücksichtigung dieser fehlenden Ergebnisse andere Gesamteffekte entstanden wären. Schließlich können insignifikante und gegebenenfalls subliminale Effektunterschiede meta-analytisch trotzdem zu signifikanten Unterschieden kombiniert werden.

Geschlechtsspezifische Unterschiede sind bei der Depression bereits bekannt. Frauen sind dabei rund doppelt so häufig betroffen wie Männer und weisen oft andere Symptome und depressionsassoziierte Komorbiditäten auf^{61,62,63}. Ursächlich für diese Differenzen könnten unter anderem unterschiedliche Einflüsse somatischer Erkrankungen sein. Für einige Erkrankungen, die als Risikofaktoren für Depressionen gelten, fanden sich bereits geschlechtsspezifische Effekte: Adipositas führt beispielsweise bei Frauen häufiger zu depressiven Störungen als bei Männern⁶⁴. Die Gründe für diesen Effektunterschied sind zwar noch weitestgehend unbekannt, es kann aber vermutet werden, dass unter anderem

hormonelle und psychologische Faktoren, wie beispielsweise der Leidensdruck durch die damit einhergehenden körperlichen Veränderungen (z.B. Gewichtszunahme), unterschiedlich auf die Geschlechter einwirken könnten. Da insbesondere die Schilddrüsenunterfunktion sowohl das Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 erhöht als auch durch Reduktion des Grundumsatzes eine Gewichtszunahme bewirken kann, ist vorstellbar, dass hierdurch ein bei Frauen stärkerer negativer Effekt auf die Stimmung resultieren könnte. Zudem zeigt sich bei übergewichtigen Männern mit einem Body Mass Index (BMI) von 25-29,9 kg/m² ein protektiver Effekt des BMIs auf das Depressionsrisiko, Untergewicht scheint dafür besonders stark mit Depressionen vergesellschaftet zu sein⁶⁵. Diese Beobachtung könnte unter anderem den in unserer Analyse gefundenen protektiven Effekt der Hypothyreose beim männlichen Geschlecht erklären. Leider erfolgte in keiner der von uns eingeschlossenen Studien eine Adjustierung für die Interaktion zwischen Schilddrüsenstatus, BMI und Depression, sodass sich aus der Primärliteratur keine Hinweise auf einen medierenden Effekt des Körpergewichts gewinnen lassen.

Auch auf hormoneller Ebene unterscheiden sich Frauen und Männer, hauptsächlich durch die Wirkung der jeweiligen Sexualhormone. Östrogene und Testosteron haben dabei, ähnlich wie Schilddrüsenhormone, Effekte auf Neurotransmittersysteme und Neuroplastizität⁶⁶. Welche Rolle diese hormonellen Unterschiede in der Entwicklung affektiver Störungen wie der Depression spielen ist zwar noch zu einem großen Teil unbekannt, ihre Existenz legt jedoch nahe, dass es zwischen Männern und Frauen unterschiedliche Vulnerabilitätsfaktoren geben könnte, die das Auftreten depressiver Symptome bei Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung begünstigen könnten.

Weiter gestützt wird der Verdacht eines geschlechtsabhängigen Effektes durch Unterschiede in der antidepressiven Wirkung der Schilddrüsenhormonsubstitution. So fand eine Studie zur antidepressiven Wirkung von LT4 bei bipolarer Störung ausschließlich bei Frauen einen therapeutischen Effekt⁶⁷.

Abseits der Wirkung der Schilddrüsenhormone finden sich weitere Unterschiede zwischen den Geschlechtern. So sind Depressionen bei Frauen häufiger mit inflammatorischen Prozessen assoziiert⁶⁸. In Anbetracht der meist autoimmunen Genese der Schilddrüsenstörungen würde dies einen bei Frauen ausgeprägteren Zusammenhang begünstigen.

TPO-Antikörper. Ein weiterer Fokus der Arbeit lag auf dem Zusammenhang zwischen TPO-Antikörper-Seropositivität und Depressionen. Dabei handelte es sich unseres Wissens um die bisher erste publizierte Meta-Analyse zum Zusammenhang dieser beiden Entitäten. In der Primäranalyse zeigte sich hierbei zwar kein signifikanter Effekt, es fanden sich allerdings Hinweise auf einen Publikationsbias, dessen Korrektur die ermittelte OR weiter abschwächte. In den anschließend durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich unter Restriktion der

Studienauswahl bzw. in spezifischen Populationen keine gesonderten Effekte. Es kann daher insgesamt davon ausgegangen werden, dass zwischen TPO-Antikörper-Seropositivität und Depression kein Zusammenhang besteht.

Nichtsdestotrotz muss hier – wie bereits in unserer Primäranalyse - eingewandt werden, dass die von uns eingeschlossenen Studien lediglich zwischen Seropositivität und -negativität differenzierten. Da TPO-Antikörper bei vielen Menschen ohne jeglichen Krankheitswert vorkommen können, bleibt offen, inwiefern diese Analysen ggf. durch Probanden mit positivem aber pathophysiologisch irrelevantem und asymptomatischem Serostatus verfälscht wurden. Eine Wirkung der Antikörper bei deutlich höheren Spiegeln könnte trotzdem vorhanden und durch Nulleffekte bei Probanden mit niedrigen Spiegeln verschleiert worden sein. Zukünftige Studien sollten daher untersuchen, ob es ggf. eine dosisabhängige Beziehung mit Depressionen gibt, die erst oberhalb der etablierten Schwellenwerte für TPO-Antikörper-Seropositivität in Erscheinung tritt.

4.2. Limitationen

Heterogenität. Eine der zentralen Limitationen beider Meta-Analysen betrifft die Heterogenität der einbezogenen Studien. Da Meta-Analysen das Ziel verfolgen, eine zusammenfassende Aussage über eine Vielzahl von Studien zu treffen, ist es wichtig, dass ein hoher Grad an Vergleichbarkeit zwischen diesen Studien existiert. In unserer Meta-Analyse variierten einzelne Studien allerdings hinsichtlich ihrer methodischen Qualität, der verwendeten Diagnosekriterien für Schilddrüsenerkrankungen und Depressionen sowie der Demographie der untersuchten Populationen. Solche Unterschiede können zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen und die Vergleichbarkeit der Studien einschränken, was sich wiederum in der teilweise hohen Heterogenität, gemessen durch I^2 , äußerte. Während sich dabei in den Analysen zur Hyperthyreose überwiegend geringe bis maximal mittlere Heterogenität zeigte, war insbesondere die Studienlage zur Hypothyreose von einer erhöhten Heterogenität betroffen. Vor allem in unseren Primäranalysen zeigten sich dabei starke Unterschiede (I^2 Hypothyreose: 74%; I^2 Hyperthyreose: 6,4%). Eine hohe Heterogenität wiederum bedeutet eine eingeschränkte Repräsentativität für die in der Meta-Analyse untersuchten Populationen, sodass eine Exploration ihrer Ursachen erfolgen sollte.

Eine solche Exploration wurde von uns mittels Subgruppenanalysen umfangreich durchgeführt. Dabei wurden die Studien anhand verschiedenster Faktoren mit Einfluss auf Schilddrüsenerkrankungen und/oder Depressionen stratifiziert, um die für die Varianz der Studienergebnisse ursächlichen Faktoren zu identifizieren. Hierbei schienen insbesondere das Studiendesign (prospektive Kohortenstudie vs. Querschnittsstudie), die Zusammensetzung der untersuchten Population (Alters- und Geschlechterverteilung) sowie die Ausprägung der Schilddrüsenerkrankung (manifest vs. subklinisch) einen Einfluss auf den zu beobachtenden Effekt zu haben. Eine Stratifizierung führte dabei häufig zu einer Reduktion des gemessenen I^2 .

Ein weiteres methodisches Problem betrifft die Berücksichtigung von Confoundern. Obwohl die von uns eingeschlossenen Studien in der Regel versuchten, für potenzielle Störfaktoren zu kontrollieren, ist es möglich, dass nicht alle relevanten Confounder angemessen berücksichtigt wurden. Faktoren wie die Einnahme von Medikamenten (z.B. Antidepressiva oder Schilddrüsenhormone), der Lebensstil (z.B. Ernährung, körperliche Aktivität) oder Begleiterkrankungen könnten das Risiko für Depressionen beeinflussen und somit die Ergebnisse verfälschen. Die in den Primärstudien getroffenen Maßnahmen zur Adjustierung für Störvariablen waren größtenteils uneinheitlich. Um in der meta-analytischen Interpretation dennoch einen vergleichbaren Grad an Adjustierung und damit an Einfluss durch Confounder sicherzustellen, entschieden wir uns dazu, für alle Studien die am wenigsten adjustierten Effektmaße zu nutzen. Dies bedeutet jedoch wiederum, dass die von uns ermittelten Effekte

den wahren Effekt ggf. überschätzen könnten. Unter Adjustierung für mögliche Confounder ist womöglich eher ein geringerer Effekt zu erwarten.

Die von uns durchgeführten Subgruppenanalysen ermöglichen dennoch, den Einfluss von Schilddrüsenerkrankungen auf das Depressionsrisiko unter Ausschluss des Effekts einzelner Störvariablen zu beurteilen. So zeigt die Subgruppenanalyse zu geschlechtsspezifischen Effekten, dass für Frauen und Männer unterschiedliche Zusammenhänge zwischen manifesten Schilddrüsenerkrankungen und Depressionen bestehen. Geschlecht scheint also ein für den Gesamteffekt relevanter Confounder zu sein.

In der Interpretation muss schlussendlich auch berücksichtigt werden, dass I^2 eine relative Messgröße der Heterogenität ist⁶⁹. Es stellt den Anteil der durch Heterogenität erklärbaren gesamten Variation des gemessenen Effektes dar und basiert auf Cochran's Q-Statistik sowie der Anzahl der eingeschlossenen Studien. Die Aussagekraft von I^2 verändert sich dabei in Abhängigkeit der Studienzahl, wobei eine Zunahme der Studienzahl mit einer Zunahme der statistischen Power einhergeht. Dies bedingt, dass sich bei niedriger Studienanzahl häufig verzerrte I^2 -Werte ergeben, und bei hohen Studienanzahlen eine bereits geringe absolute Varianz zu einem hohen I^2 führen kann. In solchen Fällen sollte eine Begutachtung der absoluten Varianz, gemessen durch τ^2 , erfolgen⁷⁰. Dieses zeigte sich in keiner unserer Analysen substantiell erhöht, sodass wir unsere Ergebnisse trotz des hohen I^2 insgesamt als robust ansehen können.

Geringe Studienanzahl. Einige der von uns durchgeführten Subgruppenanalysen basierten auf sehr wenigen Studien, was wiederum zu Verzerrungen führen kann: So erlauben Meta-Analysen mit wenigen Studien keine suffiziente Detektion eines möglichen Publikationsbias, da eine visuelle Einschätzung mittels Funnel-Plot häufig nicht möglich ist und statistische Tests wie der Egger-Test erst ab einer höheren Studienanzahl (i.d.R. 10 Studien) adäquate Power erlangen⁷¹. Darüber hinaus sind Meta-Analysen mit wenigen Studien anfälliger für Effekte einzelner Studien sowie für Verzerrungen durch Unterschiede in den Studiendesigns und -populationen. Bei hoher Varianz einzelner Studieneffekte ergibt sich in solchen Meta-Analysen meist eine inakkurat geschätzte, hohe Heterogenität, sodass Subgruppenanalysen mit wenigen Studien nur wenig zur Exploration bereits beobachteter Heterogenität, wie in unserer Primäranalyse zur Hypothyreose der Fall, geeignet sind.

Die Ergebnisse unserer Subgruppenanalysen sollten daher, sofern sie auf wenigen Studien beruhen, mit Vorsicht und nur unter Betrachtung der von uns ebenfalls ermittelten Prädiktionsintervalle interpretiert werden. Diese berücksichtigen im Vergleich zum Konfidenzintervall zusätzlich die in der Analyse vorhandene Heterogenität, was eine Einschätzung der Effekte zukünftiger Untersuchung erlaubt⁷¹. Die zu erwartenden Effekte in einzelnen, der Meta-Analyse zugrundeliegenden Subpopulationen, werden dabei ebenfalls in

den Prädiktionsintervallen widerspiegelt. Bei den Analysen zur Hypothyreose zeigten sich bei ausgeprägter Heterogenität z.B. erwartungsgemäß weite Prädiktionsintervalle, die einen Nulleffekt einschlossen. Dies bekräftigt, dass die Hypothyreose in bestimmten Populationen, wie z.B. Männern, nicht mit Depressionen assoziiert ist.

Zusätzlich zur eingeschränkten Aussagekraft bezüglich bestimmter Subpopulationen hat insbesondere die geringe Anzahl an Kohortenstudien Auswirkungen auf die Bewertung der zeitlichen Beziehung zwischen Schilddrüsenstörungen und Depressionen. Viele der einbezogenen Studien waren querschnittlich angelegt, wodurch keine Erkenntnisse über die zeitliche Abfolge und damit über die Kausalität der Erkrankungen gewonnen werden können. Es bleibt bei Einschluss dieser Studien also unklar, ob Schilddrüsenstörungen die Ursache für Depressionen sind, ob Depressionen zu Schilddrüsenstörungen führen können oder ob beide Zustände durch einen gemeinsamen dritten Faktor beeinflusst werden. Diese Unsicherheit in Bezug auf den zeitlichen Zusammenhang schränkt die Aussagekraft unserer Primäranalyse hinsichtlich der Bedeutung der Schilddrüsenstörung als Risikofaktor für Depressionen erheblich ein. Subgruppenanalysen an Kohortenstudien zeigten zwar eindeutige Effekte, beruhten jedoch auf wenigen Studien, sodass die Existenz von Verzerrungseffekten nicht verlässlich evaluiert werden konnte. Interessant wäre zur Bewertung des Zusammenspiels von Schilddrüse und Affekt zusätzlich die Berücksichtigung inverser Effekte, d.h. Effekte von Depressionen auf das Risiko für Schilddrüsenerkrankungen. Zu dieser Fragestellung konnten in der Literaturrecherche jedoch keine aussagekräftigen Sekundärarbeiten identifiziert werden.

Berichterstattungsbias. Heterogenität kann darüber hinaus durch einen systemischen Berichterstattungsbias wie z.B. den Publikationsbias verursacht werden⁷². Dieser scheint vor allem bei Studien zur Hypothyreose plausibel, da der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenunterfunktion und Depressionen in der Lehrmeinung schon lange als gesichert angesehen wird. Bei dieser Forschungsfrage muss daher vermutet werden, dass divergente Studienergebnisse in der Vergangenheit vielleicht als invalide angesehen oder aus sonstigen Gründen eher weniger wahrscheinlich publiziert wurden. Um solche Verzerrungen durch einen Publikationsbias zu detektieren, führten wir sowohl visuelle als auch statistische Tests bei allen von uns berechneten Meta-Analysen durch. Hier zeigten sich mittels Egger-Test tatsächlich Hinweise auf eine Funnel-Plot-Asymmetrie und damit einen Publikationsbias, und das insbesondere in der Literatur zur subklinischen Hypothyreose. Dort resultierte eine Adjustierung mittels Trim-And-Fill-Methode zudem in einem Nulleffekt. Ein solcher Bias war in den zu Schilddrüsenüberfunktionen gefundenen Studien hingegen nicht ersichtlich, was wiederum darin begründet sein könnte, dass bisher wenig Sekundärliteratur über den Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und Depressionen veröffentlicht wurde.

Neben vollständig unveröffentlichten Studien (Publikationsbias) sind unveröffentlichte Teilergebnisse ebenfalls problematisch (Reporting-Bias). Einige Studien berichteten z.B. keine Effekte für geschlechtsspezifische Subgruppenanalysen, da diese keine statistische Signifikanz erreichten. Nach erfolglosem Versuch der Kontaktaufnahme mit den Autoren zwecks Erhalt der unveröffentlichten Daten konnten die betroffenen Studien in den jeweiligen Analysen schließlich nicht berücksichtigt werden. Eine Imputation der fehlenden Effekte wäre in manchen Fällen ggf. zwar möglich gewesen, erfolgte allerdings nicht, da die entsprechende statistische Methodik (z.B. MetaNSUE) den Autoren zum Zeitpunkt der Datenanalyse nicht bekannt war⁷³. Zukünftige Meta-Analysen sollten Sensitivitätsanalysen mittels entsprechender Imputation unpublizierter Effekte durchführen, um idealerweise genauere Summeneffekte, zumindest jedoch eine Einschätzung des verursachten Bias, zu erhalten.

Generalisierbarkeit. Aus der zum Teil noch unerklärten Heterogenität einiger unserer Ergebnisse erwächst eine reduzierte Generalisierbarkeit. Viele wahrscheinliche Confounder wie beispielsweise ethnische Zugehörigkeit, kulturelle und soziodemographische Aspekte konnten in unserer Meta-Analyse nicht ausreichend zur Bewertung des Depressionsrisikos herangezogen werden. Basierend auf der Varianz innerhalb der von uns eingeschlossenen Studien muss man jedoch davon ausgehen, dass es bestimmte Subpopulationen geben könnte, in denen eine Schilddrüsenstörung nicht mit Depressionen assoziiert ist.

Auch außerhalb der von uns eingeschlossenen Studien finden sich Gründe für eine eingeschränkte Generalisierbarkeit. Im Rahmen unserer Literaturrecherche ließ sich beispielsweise keine Studie aus einem Entwicklungsland finden. Schwellenländer waren, mit Ausnahme Brasiliens, ebenso nicht repräsentiert⁷⁴. Kulturelle und soziale Unterschiede, beispielsweise im Umgang mit chronischen Erkrankungen, könnten in diesen Ländern zu anderen Beziehungen zwischen den von uns untersuchten Erkrankungen führen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten entsprechend für Populationen aus Nicht-Industrienationen mit Vorsicht interpretiert werden.

Für die klinische Praxis erlaubt die vorliegende Arbeit vorerst lediglich die Aussage, dass Schilddrüsenstörungen generell mit Depressionen assoziiert sind. Eine differenzierte Bewertung individueller Risiken kann und sollte basierend auf den Daten der Meta-Analyse nicht erfolgen. Dennoch unterstreicht sie die Notwendigkeit, bei Patienten mit Schilddrüsenstörungen regelmäßig auf depressive Symptome zu achten. Dies gilt sowohl für Patienten mit Hypothyreose als auch für solche mit Hyperthyreose, da beide Gruppen ein erhöhtes Risiko für Depressionen aufweisen. Eine frühzeitige Identifikation und Behandlung depressiver Symptome könnte dazu beitragen, die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern und die Gesamtprognose zu optimieren.

4.3. Weiterführende Forschungsfragen

Exploration der Heterogenität. Wesentlich für die weitere Erforschung des Zusammenhangs zwischen Schilddrüsenstörungen und Depressionen ist die Exploration der von uns beobachteten Heterogenität. Unsere Meta-Analyse berücksichtigte zwar bereits einige wesentliche Confounder, weitere detailliertere Analysen sind jedoch notwendig, um auch Aussagen auf patientenindividueller Ebene treffen zu können. Hierzu bedarf es am ehesten der Meta-Analyse individueller Patientendaten unter Berücksichtigung wesentlicher demographischer (Alter, Geschlecht, Ethnie, Nationalität, sozioökonomischer Status, Bildungsgrad) und medizinischer (Ätiologie der Schilddrüsenstörung, Depressionsphänotyp, BMI, Genetik, Medikation) Variablen. Eine solche Studie würde auch erlauben, geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte zur Krankheitsdefinition der subklinischen Schilddrüsenstörungen heranzuziehen und nachfolgend ihren Einfluss auf das Depressionsrisiko zu evaluieren. Zudem ließen sich weitere Erkenntnisse zu einer möglicherweise existenten Dosis-Wirkungs-Beziehung gewinnen.

Wiederholung der Meta-Analyse. Neben Analysen individueller Patientendaten ist auch eine erneute Wiederholung dieser Meta-Analyse unter Berücksichtigung neu erschienener Studien sinnvoll. Seit der Publikation unserer Ergebnisse sind bereits neue Studien erschienen, deren Einschluss die Aussagekraft der Meta-Analyse stärken könnte^{75–80}. Auch würde eine Re-Analyse erlauben, die Einflüsse unveröffentlichter Ergebnisse mittels neuer statistischer Verfahren wie z.B. MetaNSUE zu quantifizieren und so ein genaueres Bild der tatsächlich zugrundeliegenden Heterogenität zu erhalten⁷³.

Biologische Mechanismen. In Zusammenschau der Literatur und der Ergebnisse unserer Studie lässt sich ein Kausalzusammenhang zwischen Schilddrüsenstörungen und dem Auftreten depressiver Störungen vermuten. Viele der von Bradford Hill geforderten Kriterien für eine kausale Beziehung sind erfüllt⁸¹. Hinsichtlich der mechanistischen Plausibilität bedarf es jedoch weiterer Studien, da insbesondere zur Auswirkung des peripheren Schilddrüsenhaushalt auf die zentrale Verfügbarkeit der Schilddrüsenhormone in vivo noch wenig bekannt ist. Bisherige Forschung an Tieren legt jedoch nahe, dass eine peripher gemessene Störung nicht zwangsläufig auch mit einer veränderten zerebralen Versorgung einhergehen muss⁸². Zukünftige Studien sollten daher weiter erforschen, inwiefern periphere Schilddrüsenstörungen auch mit einer zentralen Störung des Schilddrüsenhaushaltes einhergehen – und ob letztere mit Depressionen assoziiert ist.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Dilling H, Freyberger HJ. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 9. Auflage. Göttingen: Hogrefe, 2019.
- 2 GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl* 2018; **392**: 1789.
- 3 GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022; **9**: 137–50.
- 4 Andrade L, Caraveo-anduaga JJ, Berglund P, *et al.* The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003; **12**: 3–21.
- 5 Patten SB. Recall bias and major depression lifetime prevalence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003; **38**: 290–6.
- 6 Cui L, Li S, Wang S, *et al.* Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther* 2024; **9**: 1–32.
- 7 Remes O, Mendes JF, Templeton P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci* 2021; **11**: 1633.
- 8 Köhler CA, Evangelou E, Stubbs B, *et al.* Mapping risk factors for depression across the lifespan: An umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *J Psychiatr Res* 2018; **103**: 189–207.
- 9 Siegmann EM, Müller HHO, Luecke C, Philipsen A, Kornhuber J, Grömer TW. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2018; **75**: 577–84.
- 10 Fischli S. Schilddrüse. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, *et al.*, eds. *Duale Reihe Innere Medizin*, 5., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag KG, 2024. DOI:10.1055/b0000000592.
- 11 Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, *et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; **14**: 301–16.
- 12 Ralli M, Angeletti D, Fiore M, *et al.* Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev* 2020; **19**: 102649.
- 13 Antonelli A, Fallahi P, Elia G, *et al.* Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; **34**: 101388.
- 14 LiVolsi VA, Baloch ZW. The Pathology of Hyperthyroidism. *Front Endocrinol* 2018; **9**: 737.
- 15 Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. *JAMA* 2023; **330**: 1472–83.
- 16 Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet Lond Engl* 2017; **390**: 1550–62.

- 17Wu E-L, Chien I-C, Lin C-H, Chou Y-J, Chou P. Increased risk of hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with major depressive disorder: a population-based study. *J Psychosom Res* 2013; **74**: 233–7.
- 18Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014; **94**: 355–82.
- 19Talhada D, Santos CRA, Gonçalves I, Ruscher K. Thyroid Hormones in the Brain and Their Impact in Recovery Mechanisms After Stroke. *Front Neurol* 2019; **10**. DOI:10.3389/fneur.2019.01103.
- 20Feldt-Rasmussen U, Effraimidis G, Bliddal S, Klose M. Consequences of undertreatment of hypothyroidism. *Endocrine* 2023; **84**: 301.
- 21Raymaekers SR, Darras VM. Thyroid hormones and learning-associated neuroplasticity. *Gen Comp Endocrinol* 2017; **247**: 26–33.
- 22Liu W, Ge T, Leng Y, *et al*. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast* 2017; **2017**: 6871089.
- 23Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry* 2002; **7**: 140–56.
- 24Kotkowska Z, Strzelecki D. Depression and Autoimmune Hypothyroidism—Their Relationship and the Effects of Treating Psychiatric and Thyroid Disorders on Changes in Clinical and Biochemical Parameters Including BDNF and Other Cytokines—A Systematic Review. *Pharmaceuticals* 2022; **15**: 391.
- 25Troubat R, Barone P, Leman S, *et al*. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci* 2021; **53**: 151–71.
- 26Herken J, Prüss H. Red Flags: Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients. *Front Psychiatry* 2017; **8**. DOI:10.3389/fpsy.2017.00025.
- 27Waliszewska-Prosół M, Ejma M. Hashimoto Encephalopathy—Still More Questions than Answers. *Cells* 2022; **11**: 2873.
- 28Steiner J, Schiltz K, Stoecker W, *et al*. Association of thyroid peroxidase antibodies with anti-neuronal surface antibodies in health, depression and schizophrenia - Complementary linkage with somatic symptoms of major depression. *Brain Behav Immun* 2020; **90**: 47–54.
- 29Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of developing affective disorder in patients with hypothyroidism: a register-based study. *Thyroid* 2005; **15**: 700–7.
- 30Engum A, Bjørø T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function--a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand* 2002; **106**: 27–34.
- 31Williams MD, Harris R, Dayan CM, Evans J, Gallacher J, Ben-Shlomo Y. Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis. *Clin Endocrinol Oxf* 2009; **70**: 484–92.
- 32Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2018; **8**: 239.

- 33 Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019; **19**: 12.
- 34 Tang R, Wang J, Yang L, *et al.* Subclinical Hypothyroidism and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol Lausanne* 2019; **10**: 340.
- 35 Wildisen L, Del Giovane C, Moutzouri E, *et al.* An individual participant data analysis of prospective cohort studies on the association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms. *Sci Rep* 2020; **10**: 19111.
- 36 Wildisen L, Moutzouri E, Beglinger S, *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms: protocol for a systematic review and individual participant data meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2019; **9**: e029716.
- 37 Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, *et al.* Outcomes of Thyroid Dysfunction in People Aged Eighty Years and Older: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Four Prospective Studies (Towards Understanding Longitudinal International Older People Studies Consortium). *Thyroid* 2021; **31**: 552–62.
- 38 Baethge C. Autoimmune Thyroiditis and Depression. *JAMA Psychiatry* 2018; **75**: 1204–1204.
- 39 Siegmann EM, Grömer TW. Additional Data From Omitted Study in a Meta-analysis of the Association of Depression and Anxiety With Autoimmune Thyroiditis. *JAMA Psychiatry* 2019; **76**: 871.
- 40 Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; **19**: 1–15.
- 41 Constant EL, Adam S, Seron X, Bruyer R, Seghers A, Daumerie C. Hypothyroidism and Major Depression: A Common Executive Dysfunction? *J Clin Exp Neuropsychol* 2006; **28**: 790–807.
- 42 Bunevicius R, Peceliuniene J, Mickuviene N, Bunevicius A, Pop VJ, Girdler SS. Mood and thyroid immunity assessed by ultrasonographic imaging in a primary health care. *J Affect Disord* 2007; **97**: 85–90.
- 43 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 1997; **315**: 629–34.
- 44 Walker J, Burke K, Wanat M, *et al.* The prevalence of depression in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis of interview-based studies. *Psychol Med* 2018; **48**: 2285–98.
- 45 Int'Hout J, Ioannidis JPA, Borm GF, Goeman JJ. Small studies are more heterogeneous than large ones: a meta-meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2015; **68**: 860–9.
- 46 Lin L. Bias caused by sampling error in meta-analysis with small sample sizes. *PLOS ONE* 2018; **13**: e0204056.
- 47 Melsen WG, Bootsma MCJ, Rovers MM, Bonten MJM. The effects of clinical and statistical heterogeneity on the predictive values of results from meta-analyses. *Clin Microbiol Infect* 2014; **20**: 123–9.

- 48 Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; **43**: 55–68.
- 49 Huber G, Staub J-J, Meier C, *et al.* Prospective Study of the Spontaneous Course of Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Thyrotropin, Thyroid Reserve, and Thyroid Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 3221–6.
- 50 Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000; **53**: 207–16.
- 51 Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet* 2012; **379**: 1142–54.
- 52 Bremner A, Feddema P, Leedman P, *et al.* Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97** **5**: 1554–62.
- 53 Zhai X, Zhang L, Chen L, *et al.* An Age-Specific Serum Thyrotropin Reference Range for the Diagnosis of Thyroid Diseases in Older Adults: A Cross-Sectional Survey in China. *Thyroid* 2018; **28**: 1571–9.
- 54 Surks M, Hollowell J. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92** **12**: 4575–82.
- 55 Boucai L, Hollowell J, Surks M. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc* 2011; **21** **1**: 5–11.
- 56 Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, *et al.* The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. *Thyroid* 2023; **33**: 428–39.
- 57 Rong F, Dai H, Wu Y, *et al.* Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Med* 2021; **19**. DOI:10.1186/s12916-021-02121-2.
- 58 Chireh B, Li M, D’Arcy C. Diabetes increases the risk of depression: A systematic review, meta-analysis and estimates of population attributable fractions based on prospective studies. *Prev Med Rep* 2019; **14**: 100822.
- 59 Jabbar A, Pingitore A, Pearce S, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2017; **14**: 39–55.
- 60 Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 2014; **35**: 1365–72.
- 61 Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry* 2017; **4**: 146–58.
- 62 Labaka A, Goñi-Balentziaga O, Lebeña A, Pérez-Tejada J. Biological Sex Differences in Depression: A Systematic Review. *Biol Res Nurs* 2018; **20**: 383–92.
- 63 Cavanagh A, Wilson CJ, Kavanagh DJ, Caputi P. Differences in the Expression of Symptoms in Men Versus Women with Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry* 2017; **25**: 29.

- 64Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, *et al.* Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010; **67**: 220–9.
- 65Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health* 2000; **90**: 251–7.
- 66Rubinow DR, Schmidt PJ. Sex differences and the neurobiology of affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 2019; **44**: 111–28.
- 67Stamm TJ, Lewitzka U, Sauer C, *et al.* Supraphysiologic doses of levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014; **75**: 162–8.
- 68Derry HM, Padin AC, Kuo JL, Hughes S, Kiecolt-Glaser JK. Sex Differences in Depression: Does Inflammation Play a Role? *Curr Psychiatry Rep* 2015; **17**: 78.
- 69Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; **21**: 1539–58.
- 70Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol* 2008; **8**: 79.
- 71Higgins J, Thomas J, Chandler J, *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024 www.training.cochrane.org/handbook.
- 72Augusteijn HEM, van Aert RCM, van Assen MALM. The effect of publication bias on the Q test and assessment of heterogeneity. *Psychol Methods* 2019; **24**: 116–34.
- 73Albajes-Eizagirre A, Solanes A, Radua J. Meta-analysis of non-statistically significant unreported effects. *Stat Methods Med Res* 2019; **28**: 3741–54.
- 74Benseñor IM, Nunes MA, Sander Diniz MF, Santos IS, Brunoni AR, Lotufo PA. Subclinical thyroid dysfunction and psychiatric disorders: cross-sectional results from the Brazilian Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Endocrinol Oxf* 2016; **84**: 250–6.
- 75Leone M, Kuja-Halkola R, Leval A, *et al.* Genetic and Environmental Contribution to the Co-Occurrence of Endocrine-Metabolic Disorders and Depression: A Nationwide Swedish Study of Siblings. *Am J Psychiatry* 2022; **179**: 824–32.
- 76Varella AC, Benseñor IM, Janovsky C, *et al.* Thyroid-stimulating hormone levels and incident depression: Results from the ELSA-Brasil study. *Clin Endocrinol Oxf* 2021; **94**: 858–65.
- 77Kumar R, LeMahieu AM, Stan MN, *et al.* The Association Between Thyroid Stimulating Hormone and Depression: A Historical Cohort Study. *Mayo Clin Proc* 2023; **98**: 1009–20.
- 78Roa Dueñas OH, Hofman A, Luik AI, Medici M, Peeters RP, Chaker L. The Cross-sectional and Longitudinal Association Between Thyroid Function and Depression: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; : dgad620.
- 79Airaksinen J, Komulainen K, García-Velázquez R, *et al.* Subclinical hypothyroidism and symptoms of depression: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Compr Psychiatry* 2021; **109**: 152253.

- 80 Odawara S, Shimbo T, Yamauchi T, Kobayashi D. Association of Low-Normal Free T4 Levels With Future Major Depression Development. *J Endocr Soc* 2023; **7**: bvad096.
- 81 Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965; **58**: 295–300.
- 82 Kundu S, Pramanik M, Roy S, De J, Biswas A, Ray AK. Maintenance of brain thyroid hormone level during peripheral hypothyroid condition in adult rat. *Life Sci* 2006; **79**: 1450–5.

6. Anhang

6.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien der depressiven Episode nach ICD-10 ¹	9
Tabelle 2. Einteilung und Ätiologien der Schilddrüsenfunktionsstörungen ^{10,14}	12
Tabelle 3. Laborchemische Befunde der primären Schilddrüsenfunktionsstörungen ¹⁰	13
Tabelle 4. Ergebnisse bisheriger Meta-Analysen	16

6.2. Ergänzende Materialien zu “Association of Hypothyroidism and Clinical Depression – A Systematic Review and Meta-analysis”

Supplemental Online Content

Bode H, Ivens B, Bschor T, Schwarzer G, Henssler J, Baethge C. Association of hypothyroidism and clinical depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. Published online September 15, 2021. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2506

eMethods

eTable 1. Included Studies

eTable 2. Additional Results

eReferences

This supplemental material has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

eMethods:

Search Criteria

The database search was performed in three separate databases: Medline (via PubMed), PsycINFO (via EBSCO host) and Embase. Since all databases require a different syntax, different search requests were created.

PubMed:

(Hashimoto*[Text Word] OR "Grave* Disease"[Text Word] OR AIT[Text Word] OR Basedow[Text Word] OR "Ord* Disease"[Text Word] OR thyroid*[Text Word] OR hypothyroid*[Text Word] OR hyperthyroid*[Text Word] OR Hypothyroidism[MeSH Terms] OR Hyperthyroidism[MeSH Terms] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[MeSH Terms] OR "Hashimoto Disease"[MeSH Terms] OR "Graves Disease"[MeSH Terms] OR Thyroid diseases[MeSH Terms] OR Thyroiditis[MeSH Terms] OR "Postpartum Thyroiditis"[MeSH Terms] OR "Thyroiditis, subacute"[MeSH Terms] OR "Antibodies, Thyroid-Stimulating"[MeSH Terms])

AND

(Depress*[Text Word] OR affective[Text Word] OR "Mood Disorder*" [Text Word] OR dysthym*[Text Word] OR cyclothym*[Text Word] OR mania[Text Word] OR manic[Text Word] OR hypomani*[Text Word] OR "unipolar disorder"[Text Word] OR bipolar[Text Word] OR "abnormal mood"[Text Word] OR melancholia[Text Word] OR mood[Text Word] OR "MADRS"[Text Word] OR "HAM-D"[Text Word] OR "Depressive disorder"[MeSH Terms] OR "cyclothymic disorder"[MeSH Terms] OR "Bipolar Disorder"[MeSH Terms] OR "Mood disorder"[MeSH Terms] OR "Quality of life"[MeSH Terms] OR "Affective symptoms"[MeSH Terms] OR "Bipolar and Related Disorders"[MeSH Terms])

AND

(epidemiolog*[Text Word] OR cohort[Text Word] OR random*[Text Word] OR cross-sectional[Text Word] OR population[Text Word] OR prospective[Text Word] OR "Epidemiologic Studies"[MeSH Terms] OR "Cohort Studies"[MeSH Terms] OR "Cross-Sectional Studies"[MeSH Terms] OR epidemiology[MeSH Terms] OR "Depressive disorder/epidemiology"[MeSH Terms] OR "Hypothyroidism/epidemiology"[MeSH Terms] OR "Hyperthyroidism/epidemiology"[MeSH Terms] OR "Mental disorders/epidemiology"[MeSH Terms] OR "Metabolic diseases/epidemiology"[MeSH Terms] OR "Depression/epidemiology"[MeSH Terms])

FILTER: SPECIES: Human

EMBASE / EBSCOhost:

Hashimoto* OR "Graves Thyroiditis" OR "Graves Disease" OR AIT OR Basedow OR "Ord* Thyroiditis" OR "Ord* Disease" OR thyroid* OR hypothyroid* OR hyperthyroid*

AND

Depress* OR affective OR "Mood Disorder*" OR dysthym* OR cyclothym* OR mania OR manic OR hypomani* OR "unipolar disorder" OR bipolar OR "abnormal mood" OR melancholia OR mood OR "MADRS" OR "HAM-D"

AND

epidemiolog* OR cohort OR communit* OR random* OR cross-sectional OR population OR prospective

FILTER: SPECIES: Human

eMethods:

Calculations

Transformation of Effect Sizes: Studies included in this meta-analysis reported different types of effect sizes, including Odds Ratios (OR), Hazard Ratios (HR) and Risk Ratios (RR). To use these effect sizes in an analysis resulting in a pooled Odds Ratio (OR), we applied different approaches of transformation.

Transformation from RRs to ORs were based on this formula proposed by Zhang et al. 1998¹,

$$OR = RR \times ((1 - r) + (r \times OR))$$

where „r“ is the incidence of the observed outcome in the non-exposed population.

We assumed that for depression, for which the incidence is reported to be 6.7% in the general US population², the reported RRs would be almost equal to the respective ORs in the population. Thus, chances of introducing inaccuracy would be small.

However, to conduct an accurate transformation, we searched the respective studies and published literature for an incidence in the reference population and applied the formula accordingly.

Transformation of HRs to RRs were conducted using this formula proposed by Shor et al. 2017³,

$$RR = \frac{(1 - e^{HR \times \ln(1-r)})}{r}$$

which allows for a similar procedure. Again, studies and published literature were searched to find the incidence of depression in the reference population.

To validate the above made calculations, we used another approach presented by Altman and Andersen (1999)⁴. Based on a HR and the probability of survival “Surv.c”, Altman and Andersen proposed a way of calculating a number needed to treat (NNT). This approach can be adapted for ORs, resulting in the following formulae:

$$Surv.e = Surv.c^{HR}; RR = \frac{Surv.e}{Surv.c}; OR = \frac{\frac{Surv.c}{(1 - Surv.c)}}{\frac{Surv.e}{(1 - Surv.e)}}$$

Using probabilities of survival reported in the affected studies, we transformed HRs and RRs to ORs. This approach yielded the same results as the formulae above. We therefore consider the obtained ORs robust.

Manual calculation of ORs from raw study data was performed using the 2x2 contingency tables of the web-based effect size calculator provided by the Campbell Collaboration⁵.

Few studies reported asymmetric confidence intervals which are not processable by our software “Comprehensive Meta-Analysis V3” (CMA)⁶. To obtain a usable confidence interval, standard errors were calculated based on the reported OR and p-values, t-statistics or z-scores. Confidence Intervals were then normalized around the reported OR.

eTable 1: Included Studies

Study	Location	Name	Population	Study Type	N	NO S	Thyroid Disorder	Gender	Reference [n]	Exposure [n]	Female [%]	Age mean [y]	Age SD [y]	Age range [y]	Assessment Thyroid Disorder	Assessment Depression	Thyroid Medication Intake	OR	95% CI	
Almeida et al. 2011	Perth Metropolitan Area, Western Australia	n/a	Pseudo Population-based	Cohort	3901	9+	Subclinical	Male	3473	428	0,0%	75,30	4,10	69 - 87	ft4, TSH	Clinical Diagnosis	No	0,67	0,30 - 1,50	*
Bensor et al. 2016	Brazil	n/a	Pseudo Population-based	Cross-Sectional	13221	7	Subclinical	Mixed	12437	784	51,9%	51,7	9,03	35 - 74	ft4, TSH	Clinical Diagnosis	No	1,29	0,93 - 1,80	
Bould et al. 2012	4 General Practices in Bristol	n/a	Primary Care	Cross-Sectional	325	6	Subclinical	Mixed	305	20	n/a	45,7	n/a	17 - 74	ft4, TSH	PHQ-9	No	1,01	0,92 - 1,11	
Carta et al. 2004	Sardinia	n/a	Pseudo Population-based	Cross-Sectional	222	7	Autoimmunity	Mixed	185	37	57,2%	n/a	n/a	≥ 18	TPO-abs	Clinical Diagnosis	Yes	2,91	1,33 - 6,37	#
							Autoimmunity	Female	103	24	100,0%							2,83	1,07 - 7,48	#
							Autoimmunity	Male	82	13	0,0%							2,87	0,75 - 10,94	#
De Jongh et al. 2011	Amsterdam	LASA	Pseudo Population-based	Cross-Sectional	1151	7	Subclinical	Mixed	1089	62	50,3%	75,5	6,60	≥ 65	ft4, TSH	CES-D	No	1,14	0,58 - 2,27	
Delitala et al. 2016	Sardinia	Sardinia Study	Population-based	Cross-Sectional	3138	8	Autoimmunity	Mixed	2461	677	56,2%	n/a	n/a	n/a	TPO-abs	CES-D	No	1,40	0,75 - 2,60	
Engum et al. 2002	Nord-Trøndelag County, Norway	HUNT Study	Population-based	Cross-Sectional	30062	9+	Overt	Mixed	28303	198	67,2%	n/a	n/a	40 - 89	ft4, TSH	HADS-D	Yes	0,53	0,31 - 0,91	
							Subclinical	Mixed	28303	1561								0,98	0,85 - 1,13	

Engum et al. 2005	Nord-Trondelag County, Norway	HUNT- Study	Population-based	Cross-Sectional	30 17 5	9 +	Autoimmunity	Mixed	1450	995	67,2 %	n/a	n/a	40 - 84	TPO-abs	HADS-D	Yes	0,79	0,62 - 1,01	
Fjællegaard et al. 2015	Naestved Municipality, Denmark	GESUS	Population-based	Cross-Sectional	76 34	7	Autoimmunity	Mixed	7015	619	51,6 %	n/a	n/a	≥ 20	fT4, TSH, TPO-abs	Clinical Diagnosis	No	0,97	0,54 - 1,76	#
							Autoimmunity	Female	3490	448	100,0%							0,66	0,33 - 1,32	#
							Autoimmunity	Male	3525	171	0,0%							0,58	0,14 - 2,37	#
							Subclinical	Mixed	7634	580	51,9 %							1,03	0,57 - 1,87	#
Guimaraes et al. 2009	Rio de Janeiro, Brazil	n/a	Population-based	Cross-Sectional	12 49	9 +	Overt	Female	1126	20	100,0%	53,6	n/a	35 - 91	fT4, TSH	PRIME-MD	Yes	4,57	1,61 - 13,00	
							Subclinical	Female	1126	103	100,0%							0,93	0,55 - 1,57	
Hong et al. 2018	Korea	KNHANES 2014	Population-based	Cross-Sectional	17 17	8	Subclinical	Mixed	1658	59	64,4 %	44,52	0,82	19 - 76	fT4, TSH	PHQ-9	No	3,35	0,71 - 15,79	
Ittermann et al. 2015	West-Pomerania, Germany	SHIP-LEGEND	Population-based	Cohort	17 14	8 +	Overt	Mixed	1644	70	n/a	n/a	n/a	20 - 79	TSH, TPO-abs	Clinical Diagnosis	No	2,94	0,64 - 13,43	°
							Autoimmunity	Mixed	1590	54	n/a						No	1,85	0,50 - 6,81	°
Kim et al. 2010	Gwangju, South Korea	10/66 DIDCRP	Pseudo Population-based	Cross-Sectional	48 1	8	Subclinical	Mixed	444	37	61,1 %	72,4	5,60	≥ 65	TSH	GMS-B3	Yes	1,27	0,54 - 3,00	#
Kim et al. 2018	Seoul and Suwon, South Korea	n/a	Primary Care	Cohort	92 20 6	8 +	Subclinical	Mixed	87822	4384	32,7 %	39,9	6,70	≥ 18	fT4, TSH	CES-D	No	1,05	0,94 - 1,17	#

Kvetny et al. 2015	Naestved Municipality, Denmark	GESUS	Population-based	Cross-Sectional	14502	8	Subclinical	Mixed	13236	1266	53,5%	53,5	13,30	≥ 20	TSH	Clinical Diagnosis	Yes	1,06	0,5 - 2,26	#
							Subclinical	Female	6950	807	100,0%							1,22	0,81 - 1,84	#
							Subclinical	Male	6286	459	0,0%							0,47	0,17 - 1,28	#
Lee et al. 2019	Korea	KNHANES 2014	Population-based	Cross-Sectional	1651	8	Autoimmunity	Mixed	1532	119	52,1%	n/a	n/a	≥ 20	TPO-abs	PHQ-9	No	0,68	0,41 - 1,13	#
							Autoimmunity	Female	775	85	100,0%							0,66	0,37 - 1,20	
							Autoimmunity	Male	757	34	0,0%							0,37	0,08 - 1,75	
Lin et al. 2016	Taiwan	Longitudinal Health Insurance Database 2000	Register	Cohort	6100	9+	Overt	Mixed	4880	1220	89,6%	42,5	14,04	≥ 20	Register	Clinical Diagnosis	Yes	1,59	1,18 - 2,16	#
							Overt	Female	4372	1093	100,0%							1,67	1,23 - 2,27	#
							Overt	Male	508	127	0,0%							0,44	0,06 - 3,51	#
Manciet et al. 1995	Gironde, France	PAQUID Survey	Pseudo Population-based	Cross-Sectional	407	7	Overt	Mixed	381	8	60,4%	n/a	n/a	≥ 65	fT4, TSH	CES-D	Yes	1,07	0,13 - 8,87	#
							Subclinical	Mixed	381	18								3,73	1,34 - 10,44	#
Maugeri et al. 1998	Catanina, Eastern Sicily, Italy	n/a	Pseudo Population-based	Cross-Sectional	100	6	Overt	Mixed	50	10	n/a	n/a	n/a	≥ 70	T4, TSH	GDS-30	Yes	4,00	0,97 - 16,55	#
							Subclinical	Mixed	50	40	n/a							1,71	0,65 - 4,50	#
Medici et al. 2013	Rotterdam	Rotterdam Study	Population-based	Cohort	1503	9+	Autoimmunity	Mixed	1427	76	61,7%	70,6	7,30	≥ 55	TPO-abs	Clinical Diagnosis	No	1,12	0,49 - 2,56	

Park et al. 2010	Seongnam city, Seoul, Korea	KLoS HA	Population-based	Cross-Sectional	918	7	Subclinical	Mixed	754	164	56,4%	76,8	9,00	≥ 65	fT4, TSH	Clinical Diagnosis	No	0,99	0,57 - 1,72	#
							Subclinical	Female	427	91	100,0%							1,02	0,53 - 1,95	#
							Subclinical	Male	327	73	0,0%							0,70	0,20 - 2,45	#
Pop et al. 1998	Eindhoven, Netherlands	n/a	Pseudo Population-based	Cross-Sectional	583	8	Autoimmunity	Female	525	58	100,0%	49,9	2,20	47 - 54	fT4, TSH, TPO-abs	EDS	Yes	3,00	1,30 - 6,80	
					565		Overt	Female	540	2	100,0%							3,62	0,80 - 16,40	
							Subclinical	Female	540	23	100,0%							2,90	0,90 - 8,90	
Shinkov et al. 2014	Bulgaria	n/a	Population-based	Cross-Sectional	2312	7	Subclinical	Mixed	2198	114	56,1%	47,7	14,48	20 - 84	TSH	Zung SDS	Yes	1,85	1,26 - 2,71	#
							Subclinical	Female	1214	84	100,0%							1,80	1,15 - 2,80	#
							Subclinical	Male	984	30	0,0%							0,92	0,35 - 2,45	#
Thomsen et al. 2006	Denmark	DNHR, DPCRR	Register	Cohort	131051	8+	Overt	Mixed	122899	8152	60,4%	n/a	n/a	≥ 15	Register	Clinical Diagnosis	Yes	2,00	1,60 - 2,49	#
Van de Ven et al. 2012	Nijmegen, Netherlands	NBS-Study	Population-based	Cross-Sectional	906	8	Autoimmunity	Mixed	791	115	n/a	57	5,70	50 - 70	fT4, TSH	BDI-Ia	No	1,31	0,79 - 2,17	°
					897		Overt	Mixed	874	2	n/a							1,09	0,05 - 22,86	#
							Subclinical	Mixed	874	21	n/a							2,19	0,83 - 5,74	#

eTable 1. Studies included in the present meta-analysis. Table legend:

* = converted from HR
° = converted from RR
= calculated from 2 x 2 table
x = included In RoB-Analysis

PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9; CES-D = Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale; PRIME-MD = Primary Care Evaluation of Mental Disorders; GMS-B3 = Geriatric Mental State Diagnostic Schedule; GDS-30 = Geriatric Depression Scale 30; EDS = Edinburgh Depression Scale; Zung SDS = Zung Self-Rating Depression Scale; BDI-Ia = Beck Depression Inventory Ia; Clinical Diagnosis = DSM- or ICD-conforming diagnosis of depression

eTable 2.1: Additional Results TPO-ab-positivity and Hypothyroidism

Analysis	TPO-ab-positivity		Hypothyroidism	
	crude	assessment of reporting bias	crude	assessment of reporting bias
Main Results	1.24 [0.89 - 1.74], p = 0.20 n = 9, I ² = 65%, τ = 0.390 Pred. Int.: 0.45 - 3.40	0.89 [0.63 - 1.27], n = 4 Egger's p = 0.022	1.30 [1.08 - 1.57], p = 0.005 n = 19, I ² = 74%, τ = 0.269 Pred. Int.: 0.71 - 2.38	1.17 [0.97 - 1.41], n = 5 Egger's p = 0.09
Risk of Bias	0.87 [0.64 - 1.20], p = 0.41 n = 3, I ² = 12%, τ = 0.133 Pred. Int.: 0.06 - 12.60	0.79 [0.56 - 1.11], n = 2 Egger's p = 0.112	1.33 [0.90 - 1.97], p = 0.15 n = 7, I ² = 88%, τ = 0.432 Pred. Int.: 0.39 - 4.51	1.19 [0.81 - 1.75], n = 1 Egger's p = 0.568
<i>Subgroup Analyses</i>				
Overt Hypothyroidism (see eTable 2.2 for further analyses)	n/a	n/a	1.77 [1.13 - 2.77], p = 0.01 n = 9, I ² = 70%, τ = 0.464 Pred. Int.: 0.52 - 6.02	1.61 [1.04 - 2.49], n = 1 Egger's p = 0.887
Subclinical Hypothyroidism (see eTable 2.2 for further analyses)	n/a	n/a	1.13 [1.01 - 1.28], p = 0.04 n = 16, I ² = 45%, τ = 0.125 Pred. Int.: 0.84 - 1.53	1.04 [0.90 - 1.20], n = 5 Egger's p = 0.012
Female	1.31 [0.58 - 2.98], p = 0.51 n = 4, I ² = 79%, τ = 0.739	0.95 [0.41 - 2.23], n = 1 Egger's p = 0.103	1.62 [1.20 - 2.19], p = 0.002 n = 6, I ² = 44%, τ = 0.235	1.50 [1.07 - 2.11], n = 1 Egger's p = 0.366
Male	0.88 [0.26 - 3.06], p = 0.85 n = 3, I ² = 56%, τ = 0.821	n/a Egger's p = 0.296	0.69 [0.44 - 1.11], p = 0.12 n = 5, I ² = 0%, τ = 0.000	0.71 [0.45 - 1.12], n = 1 Egger's p = 0.692
Population-based Studies	0.94 [0.74 - 1.18], p = 0.58 n = 6, I ² = 25%, τ = 0.145	0.79 [0.61 - 1.02], n = 3 Egger's p = 0.194	1.41 [0.88 - 2.26], p = 0.15 n = 8, I ² = 71%, τ = 0.509	1.15 [0.71 - 1.84], n = 2 Egger's p = 0.453
"Pseudo" Population-based Studies	2.72 [1.62 - 4.57], p < 0.001 n = 3, I ² = 0%, τ = 0.000	n/a Egger's p = 0.125	1.30 [1.06 - 1.61], p = 0.01 n = 11, I ² = 78%, τ = 0.241	1.05 [0.84 - 1.32], n = 4 Egger's p = 0.166
Cohort Studies	1.31 [0.66 - 2.60], p = 0.45 n = 2, I ² = 0%, τ = 0.000	n/a	1.40 [0.93 - 2.08], p = 0.10 n = 5, I ² = 88%, τ = 0.379	1.31 [0.89 - 1.93], n = 1 Egger's p = 0.505
Cross-Sectional Studies	1.24 [0.85 - 1.82], p = 0.27 n = 7, I ² = 73%, τ = 0.42	0.87 [0.58 - 1.31], n = 3 Egger's p = 0.033	1.26 [0.99 - 1.60], p = 0.06 n = 14, I ² = 60%, τ = 0.288	0.98 [0.77 - 1.24], n = 6 Egger's p = 0.073
Intake of Thyroid Medication	1.80 [0.64 - 5.10], p = 0.27 n = 3, I ² = 89%, τ = 0.858	0.79 [0.32 - 1.96], n = 2 Egger's p = 0.020	1.55 [1.12 - 2.16], p = 0.009 n = 10, I ² = 72%, τ = 0.391	n/a Egger's p = 0.960
No Intake of Thyroid Medication	1.06 [0.82 - 1.39], p = 0.65 n = 6, I ² = 6%, τ = 0.081	0.97 [0.75 - 1.25], n = 2 Egger's p = 0.354	1.04 [0.97 - 1.11], p = 0.28 n = 9, I ² = 0%, τ = 0.000	1.04 [0.94 - 1.16], n = 2 Egger's p = 0.207
Clinical Diagnosis	1.48 [0.86 - 2.54], p = 0.16 n = 4, I ² = 43%, τ = 0.362	1.03 [0.55 - 1.91], n = 2 Egger's p = 0.538	1.35 [1.03 - 1.77], p = 0.03 n = 7, I ² = 66%, τ = 0.276	1.45 [1.10 - 1.92], n = 1 Egger's p = 0.236
Assessment by Score	1.13 [0.74 - 1.72], p = 0.56	n/a Egger's p = 0.121	1.22 [0.98 - 1.51], p = 0.07	0.98 [0.78 - 1.24], n = 5 Egger's p = 0.092

	n = 5, I ² = 72%, τ = 0.392		n = 12, I ² = 65%, τ = 0.211	
<i>Post-hoc Analyses</i>				
<u>Female</u>	0.99 [0.44 - 2.20], p = 0.98 n = 3, I ² = 72%, τ = 0.596	n/a Egger's p = 0.211	1.48 [1.18 - 1.85], p < 0.001 n = 4, I ² = 13%, τ = 0.085	1.55 [1.23 - 1.96], n = 1 Egger's p = 0.352
<u>Male</u>	0.88 [0.26 - 3.06], p = 0.85 n = 3, I ² = 56%, τ = 0.821	n/a Egger's p = 0.296	0.71 [0.40 - 1.25], p = 0.23 n = 4, I ² = 0%, τ = 0.000	0.73 [0.42 - 1.27], n = 1 Egger's p = 0.660
<u>Older Population</u>	n/a	n/a	1.07 [0.77 - 1.50], p = 0.670 n = 6, I ² = 0%, τ = 0.000	0.95 [0.65 - 1.38], n = 2 Egger's p = 0.359
<u>All Ages</u>	1.24 [0.89 - 1.74], p = 0.20 n = 9, I ² = 65%, τ = 0.390	0.89 [0.63 - 1.27], n = 4 Egger's p = 0.022	1.36 [1.10 - 1.68], p = 0.004 n = 13, I ² = 82%, τ = 0.281	1.22 [0.98 - 1.51], n = 4 Egger's p = 0.076

eTable 2.2: Additional Results Overt and Subclinical Hypothyroidism

Analysis	Overt Hypothyroidism		Subclinical Hypothyroidism	
	crude	assessment of reporting bias	crude	assessment of reporting bias
<u>Main Results</u>	1.77 [1.13 - 2.77], p = 0.01 n = 9, I ² = 70%, τ = 0.464 Pred. Int.: 0.52 - 6.02	1.61 [1.04 - 2.49], n = 1 Egger's p = 0.887	1.13 [1.01 - 1.28], p = 0.04 n = 16, I ² = 45%, τ = 0.125 Pred. Int.: 0.84 - 1.53	1.04 [0.90 - 1.20], n = 5 Egger's p = 0.012
<u>Risk of Bias</u>	1.63 [0.96 - 2.76], p = 0.07 n = 5, I ² = 84%, τ = 0.500 Pred. Int.: 0.27 - 9.93	n/a Egger's p = 0.903	1.02 [0.93 - 1.11], p = 0.73 n = 4, I ² = 0%, τ = 0.000 Pred. Int.: 0.84 - 1.22	1.02 [0.94 - 1.11], n = 2 Egger's p = 0.164
<i>Further Subgroup Analyses</i>				
<u>Female</u>	2.50 [1.21 - 5.15], p = 0.01 n = 3, I ² = 51%, τ = 0.467	1.67 [0.87 - 3.21], n = 2 Egger's p = 0.241	1.31 [0.96 - 1.78], p = 0.09 n = 5, I ² = 35%, τ = 0.204	n/a Egger's p = 0.666
<u>Male</u>	0.44 [0.06 - 3.51], p = 0.44 n = 1, I ² = 0%, τ = 0.000	n/a	0.71 [0.44 - 1.15], p = 0.16 n = 4, I ² = 0%, τ = 0.000	n/a Egger's p = 0.732
<u>Population-based Studies</u>	1.68 [0.43 - 6.52], p = 0.46 n = 4, I ² = 81%, τ = 1.178	0.58 [0.15 - 2.26], n = 2 Egger's p = 0.382	1.20 [0.93 - 1.56], p = 0.17 n = 7, I ² = 57%, τ = 0.239	1.17 [0.89 - 1.52], n = 1 Egger's p = 0.141
<u>"Pseudo" Population-based Studies</u>	1.88 [1.58 - 2.24], p < 0.001 n = 5, I ² = 0%, τ = 0.000	1.86 [1.56 - 2.21], n = 1 Egger's p = 0.611	1.11 [0.96 - 1.28], p = 0.15 n = 9, I ² = 40%, τ = 0.109	1.06 [0.89 - 1.27], n = 3 Egger's p = 0.062
<u>Cohort Studies</u>	1.86 [1.56 - 2.22], p < 0.001 n = 3, I ² = 0%, τ = 0.000	1.85 [1.55 - 2.20], n = 1 Egger's p = 0.841	1.01 [0.79 - 1.29], p = 0.94 n = 2, I ² = 14%, τ = 0.118	n/a

eTable 2.2. Additional results of the subgroup analyses for clinical and subclinical hypothyroidism.

Egger's p-value is reported as two-sided, values <0.1 indicate potential publication bias. Results reported as "crude" are not adjusted for potential publication/reporting biases. Pred. Int. = Prediction Interval

<u>Cross-Sectional Studies</u>	1.89 [0.65 - 5.51], p = 0.24 n = 6, I ² = 75%, τ = 1.083	0.62 [0.20 - 1.91], n = 3 Egger's p = 0.201	1.21 [1.03 - 1.41], p = 0.02 n = 14, I ² = 50%, τ = 0.167	1.04 [0.87 - 1.24], n = 6 Egger's p = 0.003
<u>Intake of Thyroid Medication</u>	1.73 [1.06 - 2.82], p = 0.03 n = 7, I ² = 77%, τ = 0.489	1.55 [0.97 - 2.49], n = 1 Egger's p = 0.947	1.35 [1.00 - 1.81], p = 0.05 n = 8, I ² = 63%, τ = 0.300	1.01 [0.74 - 1.37], n = 4 Egger's p = 0.047
<u>No Intake of Thyroid Medication</u>	2.49 [0.72 - 8.63], p = 0.15 n = 2, I ² = 0%, τ = 0.000	n/a	1.04 [0.97 - 1.11], p = 0.26 n = 9, I ² = 0%, τ = 0.000	1.04 [0.94 - 1.16], n = 2 Egger's p = 0.205
<u>Clinical Diagnosis</u>	1.86 [1.56 - 2.22], p < 0.001 n = 3, I ² = 0%, τ = 0.000	1.85 [1.55 - 2.20], n = 1 Egger's p = 0.841	1.10 [0.89 - 1.37], p = 0.37 n = 4, I ² = 0%, τ = 0.000	1.18 [0.96 - 1.45], n = 2 Egger's p = 0.078
<u>Assessment by Score</u>	1.89 [0.65 - 5.51], p = 0.24 n = 6, I ² = 75%, τ = 1.083	0.62 [0.20 - 1.91], n = 3 Egger's p = 0.201	1.16 [1.01 - 1.35], p = 0.04 n = 12, I ² = 55%, τ = 0.141	1.04 [0.87 - 1.23], n = 5 Egger's p = 0.004
<i>Post-hoc Analyses</i>				
<u>Female</u>	1.67 [1.23 - 2.27], p = 0.001 n = 1, I ² = 0%, τ = 0.000	n/a	1.36 [0.99 - 1.86], p = 0.05 n = 3, I ² = 22%, τ = 0.130	1.46 [1.09 - 1.96], n = 1 Egger's p = 0.693
<u>Male</u>	0.44 [0.06 - 3.51], p = 0.44 n = 1, I ² = 0%, τ = 0.000	n/a	0.73 [0.41 - 1.33], p = 0.31 n = 3, I ² = 0%, τ = 0.000	n/a Egger's p = 0.815
<u>Older Population</u>	2.63 [0.79 - 8.78], p = 0.11 n = 2, I ² = 3%, τ = 0.164	n/a	1.24 [0.83 - 1.84], p = 0.30 n = 6, I ² = 35%, τ = 0.293	0.99 [0.63 - 1.56], n = 2 Egger's p = 0.185
<u>All Ages</u>	1.70 [1.05 - 2.77], p = 0.03 n = 7, I ² = 76%, τ = 0.480	1.53 [0.95 - 2.45], n = 1 Egger's p = 0.986	1.12 [0.99 - 1.26], p = 0.08 n = 10, I ² = 53%, τ = 0.117	1.09 [0.95 - 1.25], n = 3 Egger's p = 0.013

eReferences

1. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280(19):1690-1691. doi:10.1001/jama.280.19.1690
2. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication [published correction appears in *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(7):709]. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-627.
3. Shor E, Roelfs D, Vang ZM. The "Hispanic mortality paradox" revisited: Meta-analysis and meta-regression of life-course differentials in Latin American and Caribbean immigrants' mortality. *Soc Sci Med*. 2017;186:20-33. doi:10.1016/j.socscimed.2017.05.049
4. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ*. 1999;319(7223):1492-1495. doi:10.1136/bmj.319.7223.1492
5. Wilson, D. B., Ph.D. (n.d.). Practical Meta-Analysis Effect Size Calculator [Online calculator]. Retrieved March 04th, 2021, from <https://campbellcollaboration.org/research-resources/effect-size-calculator.html>
6. Comprehensive Meta-Analysis Version 3 Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J., & Rothstein, H. Biostat, Englewood, NJ 2013

6.3. Ergänzende Materialien zu “Hyperthyroidism and clinical depression – a systematic review and meta-analysis”

Supplementary Information

Table of Contents:

- **Supplementary Methods:** Search Criteria; Calculations
- **Supplementary Table 1:** Included Studies
- **Supplementary Table 2.1:** Additional Results Primary Analysis
- **Supplementary Table 2.2:** Additional Results Overt and Subclinical Hyperthyroidism
- **References**

Search Criteria: Structured search queries used in the literature search. Search queries for EBSCOhost and Embase were identical.

Calculations: Calculations used in the statistical analysis, mainly effect size transformation. For the complete statistical procedure please see the corresponding section of the main article.

Supplementary Table 1: Additional information on the included studies, including the respective risk of bias assessment and effect size. Given information was used in data analysis (e.g. for stratification) and can be used to reproduce all results reported in the meta-analysis.

Supplementary Table 2.1 and 2.2: Additional results obtained from the meta-analysis, collectively referred to as “Supplementary Table 2” in the main publication.

Supplementary Methods:
Search Criteria

The database search was performed in three separate databases: Medline (via PubMed), PsycINFO (via EBSCO host) and Embase. Since all databases require a different syntax, different search queries were created.

PubMed:

(Hashimoto*[Text Word] OR "Grave* Disease"[Text Word] OR AIT[Text Word] OR Basedow[Text Word] OR "Ord* Disease"[Text Word] OR thyroid*[Text Word] OR hypothyroid*[Text Word] OR hyperthyroid*[Text Word] OR Hypothyroidism[MeSH Terms] OR Hyperthyroidism[MeSH Terms] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[MeSH Terms] OR "Hashimoto Disease"[MeSH Terms] OR "Graves Disease"[MeSH Terms] OR Thyroid diseases[MeSH Terms] OR Thyroiditis[MeSH Terms] OR "Postpartum Thyroiditis"[MeSH Terms] OR "Thyroiditis, subacute"[MeSH Terms] OR "Antibodies, Thyroid-Stimulating"[MeSH Terms])

AND

(Depress*[Text Word] OR affective[Text Word] OR "Mood Disorder*" [Text Word] OR dysthym*[Text Word] OR cyclothym*[Text Word] OR mania[Text Word] OR manic[Text Word] OR hypomani*[Text Word] OR "unipolar disorder"[Text Word] OR bipolar[Text Word] OR "abnormal mood"[Text Word] OR melancholia[Text Word] OR mood[Text Word] OR "MADRS"[Text Word] OR "HAM-D"[Text Word] OR "Depressive disorder"[MeSH Terms] OR "cyclothymic disorder"[MeSH Terms] OR "Bipolar Disorder"[MeSH Terms] OR "Mood disorder"[MeSH Terms] OR "Quality of life"[MeSH Terms] OR "Affective symptoms"[MeSH Terms] OR "Bipolar and Related Disorders"[MeSH Terms])

AND

(epidemiolog*[Text Word] OR cohort[Text Word] OR random*[Text Word] OR cross-sectional[Text Word] OR population[Text Word] OR prospective[Text Word] OR "Epidemiologic Studies"[MeSH Terms] OR "Cohort Studies"[MeSH Terms] OR "Cross-Sectional Studies"[MeSH Terms] OR epidemiology[MeSH Terms] OR "Depressive disorder/epidemiology"[MeSH Terms] OR "Hypothyroidism/epidemiology"[MeSH Terms] OR "Hyperthyroidism/epidemiology"[MeSH Terms] OR "Mental disorders/epidemiology"[MeSH Terms] OR "Metabolic diseases/epidemiology"[MeSH Terms] OR "Depression/epidemiology"[MeSH Terms])

FILTER: SPECIES: Human

EMBASE / EBSCOhost:

(Hashimoto* OR "Graves Thyroiditis" OR "Graves Disease" OR AIT OR Basedow OR "Ord* Thyroiditis" OR "Ord* Disease" OR thyroid* OR hypothyroid* OR hyperthyroid*)

AND

(Depress* OR affective OR "Mood Disorder*" OR dysthym* OR cyclothym* OR mania OR manic OR hypomani* OR "unipolar disorder" OR bipolar OR "abnormal mood" OR melancholia OR mood OR "MADRS" OR "HAM-D")

AND

(epidemiolog* OR cohort OR communit* OR random* OR cross-sectional OR population OR prospective)

FILTER: SPECIES: Human

Calculations

Transformation of Effect Sizes: Studies included in this meta-analysis reported different types of effect sizes, including Odds Ratios (OR), Hazard Ratios (HR) and Risk Ratios (RR). To use these effect sizes in an analysis resulting in a pooled Odds Ratio (OR), we applied different approaches of transformation.

Transformation from RRs to ORs were based on this formula proposed by Zhang et al. 1998¹,

$$OR = RR \times ((1 - r) + (r \times OR))$$

where „r“ is the incidence of the observed outcome in the non-exposed population.

We assumed that for depression, for which the incidence is reported to be 6.7% in the general US population², the reported RRs would be almost equal to the respective ORs in the population. Thus, chances of introducing inaccuracy would be small.

However, to conduct an accurate transformation, we searched the respective studies and published literature for an incidence in the reference population and applied the formula accordingly.

Transformation of RRs to HRs were conducted using this formula proposed by Shor et al. 2017³,

$$RR = \frac{(1 - e^{HR \times \ln(1-r)})}{r}$$

which allows for a similar procedure. Again, studies and published literature were searched to find the incidence of depression in the reference population.

To validate the above made calculations, we used another approach presented by Altman and Andersen (1999)⁴. Based on a HR and the probability of survival “Surv.c”, Altman and Andersen proposed a way of calculating a number needed to treat (NNT). This approach can be adapted for ORs, resulting in the following formulae:

$$Surv.e = Surv.c^{HR}; RR = \frac{Surv.e}{Surv.c}; OR = \frac{\frac{Surv.c}{(1 - Surv.c)}}{\frac{Surv.e}{(1 - Surv.e)}}$$

Using probabilities of survival reported in the affected studies, we transformed HRs and RRs to ORs. This approach yielded the same results as the formulae above. We therefore consider the obtained ORs robust.

Manual calculation of ORs from raw study data was performed using standard formulae⁵.

Few studies reported asymmetric confidence intervals which were not processable by our software “Comprehensive Meta-Analysis V3” (CMA)⁶. To obtain a usable confidence interval, standard errors were calculated based on the reported OR and p-values or z-statistics. Confidence Intervals were then normalized around the reported OR.

Supplementary Table 1: Included Studies

Study	Location	Name	Population	Design	N	NOS	Sample	Gender	Euthyroid [n]	Thyroid Disorder [n]	Female [%]	Age mean [y]	Age SD [y]	Age range [y]	Assessment Thyroid Disorder	Assessment Depression	Thyroid Medication Intake	OR	95% CI
Almeida et al. 2011	Perth Metropolitan Area, Western Australia	Health in Men Study	Pseudo Population- based	Cross- Sectional	3504	10 ⁺	Subclinical	Male	3473	31	0,0%	75,3	4,1	69 - 87	fT4, TSH	Diagnosis	No	1,40	0,30 - 5,80
Bensenor et al. 2016	Brazil		Pseudo Population- based	Cross- Sectional	12630	7	Subclinical	Mixed	12437	193	51,9%	51,7	9,0	35 - 74	fT4, TSH	Diagnosis	No	1,60	0,88 - 2,88
Chen et al. 2014	Taiwan	NHIRD	Register	Cohort	20975	9 ⁺	Clinical	Mixed	16780	4195	77,5%	41,1	14,0	≥ 20	Register	Register	Yes	1,69	1,45 - 1,96
								Female	13008	3252	100,0%							1,66	1,41 - 1,97
								Male	3772	943	0,0%							1,81	1,24 - 2,67
De Jongh et al. 2011	Amsterdam	LASA	Pseudo Population- based	Cross- Sectional	1120	7	Subclinical	Mixed	1089	31	48,2%	75,5	6,6	≥ 65	fT4, TSH	CES-D	No	1,85	0,79 - 4,34
Engum et al. 2002	Nord-Trondelag County, Norway	HUNT- Study	Population- based	Cross- Sectional	28830	9 ⁺	Clinical	Mixed	28303	181	66,7%			40 - 89	fT4, TSH	HADS-D	Yes	1,09	0,72 - 1,66
							Subclinical	Mixed	28303	346								1,07	0,79 - 1,46
Hong et al. 2018	Korea	KNHANES 2014	Population- based	Cross- Sectional	1704	8	Subclinical	Mixed	1658	46	51,5%	44,3	0,6	19 - 76	fT4, TSH	PHQ-9	No	7,05	1,67 - 29,67
Ittermann et al. 2015	West- Pomerania, Germany	SHIP, LEGEND	Population- based	Cohort	1718	8 ⁺	Clinical	Mixed	1644	74	n/A			20 - 79	TSH	Diagnosis	Yes	4,09	1,18 - 14,15
Kim et al. 2010	Gwangju, South Korea	10/66 DIDCRP	Pseudo Population- based	Cross- Sectional	458	8	Subclinical	Mixed	444	14	59,6%	72,3	5,6	≥ 65	TSH	GMS-B3	Yes	0,91	0,2 - 4,14
Kvetny et al. 2015	Naestved Municipality, Denmark	GESUS	Population- based	Cross- Sectional	13521	8	Subclinical	Mixed	13236	285	53,0%	53,5	13,3	≥ 20	TSH	Diagnosis	Yes	1,06	0,5 - 2,26
								Female	6950	214	100,0%							0,67	0,25 - 1,82
								Male	6286	71	0,0%							2,37	0,73 - 7,63

Study	Location	Name	Population	Design	N	NOS	Sample	Gender	Euthyroid [n]	Thyroid Disorder [n]	Female [%]	Age mean [y]	Age SD [y]	Age range [y]	Assessment Thyroid Disorder	Assessment Depression	Thyroid Medication Intake	OR	95% CI
Manciet et al. 1995	Gironde, France	PAQUID Survey	Pseudo Population- based	Cross- Sectional	399	7	Clinical	Mixed	381	2	55,1%			≥ 65	fT4, TSH	CES-D	Yes	1,48	0,07 - 31,30
							Subclinical	Mixed	381	16								0,22	0,01 - 3,80
Maugeri et al. 1998	Catania, Eastern Sicily, Italy		Pseudo Population- based	Cross- Sectional	60	6	Clinical	Mixed	50	10	n/A			≥ 70	T3, T4, TSH	GDS-30	Yes	2,67	0,63 - 11,28
Pop et al. 1998	Eindhoven, Netherlands		Pseudo Population- based	Cross- Sectional	558	8	Clinical	Female	540	3	100,0%	49,9	2,2	47 - 54	fT4, TSH	EDS	Yes	3,45	0,60 - 19,80
							Subclinical	Female	540	15	100,0%							2,71	0,70 - 10,50
Shinkov et al. 2014	Bulgaria		Population- based	Cross- Sectional	2287	7	Subclinical	Mixed	2198	89	55,1%	47,7	14,5	20 - 84	TSH	Zung SDS	Yes	1,38	0,89 - 2,15
								Female	1214	46	100,0%							1,26	0,69 - 2,28
								Male	984	43	0,0%							1,79	0,9 - 3,55
Thomsen et al. 2006	Denmark	DNHR, DPCRR	Register	Cohort	150960	8*	Clinical	Mixed	122770	28190	60,4%			≥ 15	Register	Diagnosis	Yes	1,79	1,56 - 2,06
Van de Ven et al. 2012	Nijmegen, Netherlands	NBS-Study	Population- based	Cross- Sectional	884	8	Clinical	Mixed	874	3	n/A	57	5,7	50 - 70	fT4, TSH	BDI-Ia	No	0,78	0,04 - 15,18
							Subclinical	Mixed	874	7	n/A							2,19	0,42 - 11,40

Supplementary Table 1. Studies included in the present meta-analysis. Table legend:

* = converted from HR; ° = converted from RR; # = calculated from 2 x 2 table; + = included in RoB-Analysis

CES-D = Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9; GMS-B3 = Geriatric Mental State Diagnostic Schedule; GDS-30 = Geriatric Depression Scale 30; EDS = Edinburgh Depression Scale; Zung SDS = Zung Self-Rating Depression Scale; BDI-Ia = Beck Depression Inventory Ia; Diagnosis = DSM- or ICD-conforming diagnosis of depression; NOS = Newcastle-Ottawa Scale

Supplementary Table 2.1: Additional Results of the Primary Analysis

Analysis	Hyperthyroidism	
	crude	adjusted for possible reporting bias
<u>Primary Outcome</u>	1.67 [1.49 - 1.87], $p < 0.001$ N = 15, $I^2 = 6.4\%$, $\tau = 0.058$	N/A Egger's $p = 0.964$
<i>Subgroup Analyses</i>		
<u>Overt Hyperthyroidism</u> (see Supplementary Table 2.2 for further analyses)	1.70 [1.49 - 1.93], $p < 0.001$ N = 8, $I^2 = 12.9\%$, $\tau = 0.069$	1.67 [1.43 - 1.94], N = 1 Egger's $p = 0.854$
<u>Subclinical Hyperthyroidism</u> (see Supplementary Table 2.2 for further analyses)	1.36 [1.06 - 1.74], $p = 0.015$ N = 11, $I^2 = 13.4\%$, $\tau = 0.151$	1.28 [0.94 - 1.74], N = 2 Egger's $p = 0.262$
<u>Risk of Bias</u>	1.66 [1.40 - 1.97], $p < 0.001$ N = 5, $I^2 = 41.6\%$, $\tau = 0.114$	N/A Egger's $p = 0.853$
<u>Female</u>	1.37 [0.91 - 2.05], $p = 0.130$ N = 3, $I^2 = 46.7\%$, $\tau = 0.254$	1.66 [1.16 - 2.39], N = 2 Egger's $p = 0.154$
<u>Male</u>	1.84 [1.34 - 2.54], $p < 0.001$ N = 3, $I^2 = 0\%$, $\tau = 0.000$	N/A Egger's $p = 0.416$
<u>Population-based Studies</u>	1.53 [0.97 - 2.42], $p = 0.066$ N = 6, $I^2 = 48.3\%$, $\tau = 0.362$	1.36 [0.80 - 2.30], N = 1 Egger's $p = 0.247$
<u>"Pseudo" Population-based Studies</u>	1.74 [1.58 - 1.92], $p < 0.001$ N = 9, $I^2 = 0\%$, $\tau = 0.000$	1.75 [1.58 - 1.93], N = 1 Egger's $p = 0.982$
<u>Cohort Studies</u>	1.75 [1.58 - 1.95], $p < 0.001$ N = 3, $I^2 = 3.6\%$, $\tau = 0.020$	1.74 [1.52 - 2.00], N = 1 Egger's $p = 0.280$
<u>Cross-Sectional Studies</u>	1.39 [1.11 - 1.75], $p = 0.004$ N = 12, $I^2 = 0\%$, $\tau = 0.000$	1.34 [1.01 - 1.78], N = 2 Egger's $p = 0.175$
<u>Intake of Thyroid Medication</u>	1.63 [1.43 - 1.87], $p < 0.001$ N = 10, $I^2 = 16.3\%$, $\tau = 0.082$	N/A Egger's $p = 0.669$
<u>No Intake of Thyroid Medication</u>	1.85 [1.20 - 2.87], $p = 0.006$ N = 5, $I^2 = 0.3\%$, $\tau = 0.033$	N/A Egger's $p = 0.760$
<u>Clinical Diagnosis of Depression</u>	1.73 [1.57 - 1.91], $p < 0.001$ N = 6, $I^2 = 0\%$, $\tau = 0.000$	1.75 [1.58 - 1.93], N = 1 Egger's $p = 0.855$

<u>Score-based Diagnosis of Depression</u>	1.46 [1.07 - 1.99], p = 0.017 N = 9, I ² = 10.1%, τ = 0.155	1.35 [0.89 - 2.04], N = 2 Egger's p = 0.185
<i>Post-hoc Analyses</i>		
<u>Older Population</u>	1.67 [0.93 - 3.03], p = 0.088 N = 5, I ² = 0%, τ = 0.000	2.00 [1.19 - 3.35], N = 2 Egger's p = 0.637
<u>All Ages</u>	1.63 [1.38 - 1.92], p < 0.001 N = 10, I ² = 34.8%, τ = 0.133	1.58 [1.31 - 1.91], N = 1 Egger's p = 0.960
<u>Hypothyroidism</u>	1.36 [1.02 - 1.82], p = 0.037 N = 14, I ² = 63.8%, τ = 0.373	N/A Egger's p = 0.711
<u>Hyperthyroidism</u>	1.61 [1.34 - 1.93], p < 0.001 N = 14, I ² = 13.0%, τ = 0.124	N/A Egger's p = 0.973

Supplementary Table 2.1. Additional results of the primary analyses.

Effects are reported as OR and 95% confidence interval. N describes the number of studies included in the analysis. Egger's p-value is reported as two-sided, values <0.1 indicate potential publication bias. Results reported as "crude" are not adjusted for potential publication biases.

Supplementary Table 2.2: Additional Results regarding strictly overt and strictly subclinical Hyperthyroidism

Analysis	Overt Hyperthyroidism		Subclinical Hyperthyroidism	
	crude	assessed for bias	crude	assessed for bias
<u>Primary Outcome</u>	1.70 [1.49 - 1.93], p < 0.001 N = 8, I ² = 12.9%, τ = 0.069	1.67 [1.43 - 1.94], N = 1 Egger's p = 0.854	1.36 [1.06 - 1.74], p = 0.015 N = 11, I ² = 13.4%, τ = 0.151	1.28 [0.94 - 1.74], N = 2 Egger's p = 0.262
<u>Low Risk of Bias</u>	1.65 [1.37 - 2.00], p < 0.001 N = 4, I ² = 55.8%, τ = 0.132	N/A Egger's p = 0.932	1.08 [0.8 - 1.46], p = 0.608 N = 2, I ² = 0.00%, τ = 0.000	N/A
<u>Female</u>	-	-	-	-
<u>Male</u>	-	-	-	-
<u>Population-based Studies</u>	1.61 [0.60 - 4.30], p = 0.340 N = 3, I ² = 50.1%, τ = 0.618	N/A Egger's p = 0.683	1.36 [0.91 - 2.03], p = 0.130 N = 5, I ² = 45.4%, τ = 0.286	1.16 [0.72 - 1.87], N = 2 Egger's p = 0.146
<u>"Pseudo" Population-based Studies</u>	1.75 [1.58 - 1.94], p < 0.001 N = 5, I ² = 0%, τ = 0.000	1.75 [1.58 - 1.94], N = 1 Egger's p = 0.268	1.58 [1.04 - 2.40], p = 0.031 N = 6, I ² = 0%, τ = 0.000	1.74 [1.17 - 2.58], N = 2 Egger's p = 0.253
<u>Cohort Studies</u>	1.75 [1.58 - 1.95], p < 0.001 N = 3, I ² = 3.6%, τ = 0.020	1.74 [1.52 - 2.00], N = 1 Egger's p = 0.280	N/A	N/A
<u>Cross-Sectional Studies</u>	1.23 [0.84 - 1.80], p = 0.297 N = 5, I ² = 0%, τ = 0.000	1.09 [0.70 - 1.69], N = 2 Egger's p = 0.302	1.36 [1.06 - 1.74], p = 0.015 N = 11, I ² = 13.4%, τ = 0.151	1.28 [0.94 - 1.74], N = 2 Egger's p = 0.262
<u>Intake of Thyroid Medication</u>	1.69 [1.46 - 1.96], p < 0.001 N = 7, I ² = 22.8%, τ = 0.089	1.66 [1.41 - 1.94], N = 2 Egger's p = 0.699	1.16 [0.92 - 1.46], p = 0.207 N = 6, I ² = 0%, τ = 0.000	1.17 [0.93 - 1.48], N = 1 Egger's p = 0.877
<u>No Intake of Thyroid Medication</u>	0.78 [0.04 - 15.19], p = 0.870 N = 1, I ² = 0%, τ = 0.000	N/A	1.91 [1.25 - 2.92], p = 0.003 N = 5, I ² = 0%, τ = 0.000	N/A Egger's p = 0.364
<u>Clinical Diagnosis of Depression</u>	1.75 [1.58 - 1.95], p < 0.001 N = 3, I ² = 3.6%, τ = 0.020	1.74 [1.52 - 2.00], N = 1 Egger's p = 0.280	1.37 [0.88 - 2.14], p = 0.164 N = 3, I ² = 0%, τ = 0.000	N/A Egger's p = 0.822

<u>Score-based Diagnosis of Depression</u>	1.23 [0.84 - 1.80], p = 0.297 N = 5, I ² = 0%, τ = 0.000	1.09 [0.70 - 1.69], N = 2 Egger's p = 0.302	1.47 [1.01 - 2.15], p = 0.046 N = 8, I ² = 35.1%, τ = 0.291	1.25 [0.81 - 1.93], N = 2 Egger's p = 0.304
	<i>Post-hoc Analyses</i>			
<u>Older Population</u>	2.39 [0.65 - 8.82], p = 0.189 N = 2, I ² = 0.00%, τ = 0.000	N/A	1.38 [0.72 - 2.64], p = 0.328 N = 4, I ² = 0%, τ = 0.000	1.72 [0.91 - 3.23], N = 2 Egger's p = 0.044
<u>All Ages</u>	1.67 [1.41 - 1.98], p < 0.001 N = 6, I ² = 34.8%, τ = 0.111	1.64 [1.36 - 1.96], N = 1 Egger's p = 0.990	1.42 [1.04 - 1.95], p = 0.029 N = 7, I ² = 34.6%, τ = 0.237	1.24 [0.86 - 1.79], N = 3 Egger's p = 0.033
<u>Hypothyroidism</u>	1.69 [0.83 - 3.45], p = 0.152 N = 7, I ² = 74.2%, τ = 0.709	N/A Egger's p = 0.870	1.35 [1.05 - 1.73], p = 0.019 N = 11, I ² = 58.6%, τ = 0.277	1.14 [0.88 - 1.47], N = 4 Egger's p = 0.003
<u>Hyperthyroidism</u>	1.66 [1.22 - 2.26], p = 0.001 N = 7, I ² = 25%, τ = 0.198	1.59 [1.14 - 2.20], N = 1 Egger's p = 0.883	1.36 [1.06 - 1.74], p = 0.015 N = 11, I ² = 13.4%, τ = 0.151	1.28 [0.94 - 1.74], N = 2 Egger's p = 0.262

Supplementary Table 2.2. Additional results of the subgroup analyses for clinical and subclinical hyperthyroidism.

Effects are reported as OR and 95% confidence interval. N describes the number of studies included in the analysis. Egger's p-value is reported as two-sided, values <0.1 indicate potential publication bias. Results reported as "crude" are not adjusted for potential publication biases.

References

1. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *Jama* 1998; **280**(19): 1690-1691.
2. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; **62**(6): 617-627.
3. Shor E, Roelfs D, Vang ZM. The "Hispanic mortality paradox" revisited: Meta-analysis and meta-regression of life-course differentials in Latin American and Caribbean immigrants' mortality. *Soc Sci Med* 2017; **186**: 20-33.
4. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *Bmj* 1999; **319**(7223): 1492-1495.
5. Bland JM, Altman DG. The odds ratio. *BMJ* 2000; **320**(7247): 1468.
6. Borenstein M, Hedges, L., Higgins, J., Rothstein, H. Comprehensive Meta-Analysis Version 3. Biostat: Englewood, NJ, 2013.