

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

**Der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenstörungen und
Angsterkrankungen - Eine systematische Übersichtsarbeit und
Metaanalyse populationsbasierter Studien**

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

vorgelegt von
Beatrice Ivens geboren in Hamburg
promoviert am 12.03.2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Gereon Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. J. Baethge
2. Gutachter: Professor Dr. med. M. Schmidt

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 Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Henry Willem Bode
Prof. Dr. med. Christopher Baethge

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nichtbeteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines 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 Literaturrecherche, die Auswahl und Bewertung der Studien sowie die Datenextraktion erfolgten gemeinsam durch Henry Willem Bode und mich.

Die anschließende Analyse der Daten und die statistische Synthese wurden von mir selbst mit der Hilfe von Universitätsprofessor Dr. med. Christopher Baethge durchgeführt.

Die Berechnung der Metaanalyse wurde mit mithilfe der Programme Comprehensive Meta-Analysis (Version 2) und metaHUN durchgeführt.

Köln, den 03.11.2025

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 03.11.2025

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. Christopher Baethge für die vertrauensvolle Zusammenarbeit, die fachliche Unterstützung und die stetige Motivation, das Projekt weiterzuverfolgen. Besonders bereichernd waren die inspirierenden Gespräche und fachlichen Diskussionen über die Psychiatrie, ein Fachgebiet, das uns beide in besonderer Weise begeistert.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre beständige Unterstützung und ihren Rückhalt während meiner Ausbildung und Promotionszeit.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Zusammenfassung	7
2. Einleitung	9
2.1. Schilddrüsenstörungen	12
2.1.1. Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse	12
2.1.2. Hypothyreose	14
2.1.3. Hyperthyreose	17
2.2. Angststörungen	19
3. Methodik	22
3.1. Methodische Grundlagen der Metaanalyse	22
3.2. Durchführung	26
4. Ergebnisse	30
4.1. Hypothyreose	34
4.2. Hyperthyreose	38
4.3. Schilddrüsenautoimmunität	41
5. Diskussion	43
5.1. Hypothyreose	44
5.2. Hyperthyreose	48
5.3. Autoimmunität	51
5.4. Schilddrüsenerkrankungen und Depression	53
5.5. Limitationen	55
5.6. Ausblick	57
6. Literaturverzeichnis	58

7. Anhang	69
7.1. Abbildungsverzeichnis	69
7.2. Tabellenverzeichnis	69

Abkürzungsverzeichnis

HPT-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	Thyroxin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
MCT8	Monocarboxylat-Transporter 8
TPO	Thyreoperoxidase
TG	Thyreoglobulin
Treg	regulatorischen T-Zellen
LT-4	Levothyroxin
TRAb	TSH-Rezeptor-Antikörper
GAD	Generalisierte Angststörung
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
HADS-A	Hospital Anxiety Depression Scale
KI	Konfidenzintervall
STAI	State and Trait Anxiety Inventory

1. Zusammenfassung

Schilddrüsenerkrankungen wie die Hypo- und Hyperthyreose zeigen zahlreiche symptomatische Überschneidungen mit Angsterkrankungen, etwa in Form von Nervosität, Schlafstörungen oder vegetativen Beschwerden, weshalb in der Vergangenheit wiederholt ein möglicher Zusammenhang zwischen beiden Krankheitsbildern vermutet wurde. Es existieren sowohl neurobiologische als auch immunologische Erklärungsansätze für einen potenziellen Zusammenhang, wobei insbesondere eine Beeinflussung des Monoaminstoffwechsels durch Schilddrüsenhormone sowie entzündliche Prozesse durch Autoantikörper als mögliche Mechanismen diskutiert werden. Während Fall-Kontroll-Studien, welche als anfällig für Verzerrungen gelten, wiederholt auf eine Assoziation hingewiesen haben, zeigen breit angelegte epidemiologischen Studien uneinheitliche Befunde. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktionsstörungen und Angsterkrankungen auf der Grundlage populationsbasierter Kohorten- und Querschnittsstudien systematisch zu untersuchen. Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, PsycINFO und Embase. Eingeschlossen wurden Studien mit populationsbasierten Stichproben, in denen sowohl Schilddrüsenerkrankungen – laborchemisch oder anhand von ICD-Diagnosen – als auch Angstsymptomatik mithilfe validierter Kriterien oder Skalen erhoben wurden. Die Studienqualität wurde mithilfe der Newcastle-Ottawa Scale bewertet. Bei ausreichender Studienanzahl wurden random-effects Meta-Analysen durchgeführt, die Heterogenität wurde mittels I^2 Statistik berechnet.

Von 2.209 gescreenten Artikeln erfüllten 11 Studien mit insgesamt 609.799 Teilnehmenden die Einschlusskriterien. Fünf Studien bezogen sich auf Hypothyreose, sechs auf Hyperthyreose und vier auf Autoimmunprozesse. In den Meta-Analysen ergaben sich jeweils kleine, statistisch nicht signifikante positive Assoziationen für Hypothyreose (OR 1,13 [95 %-KI 0,77–1,65] $I^2 = 86 \%$), Hyperthyreose (OR 1,29 [95 %-KI: 0,80–2,08] $I^2 = 89 \%$) sowie TPO-Antikörperpositivität (OR 1,47 [95 %-KI: 0,73–2,94] $I^2 = 65 \%$). Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen sowie die qualitativen Bewertungen der übrigen Studien stützten diese Hauptergebnisse.

Allerdings sind einige Limitationen zu berücksichtigen: Die Anzahl der publizierten Studien ist begrenzt, und sowohl die Definitionen von Schilddrüsenerkrankungen als auch die diagnostischen Kriterien für Angststörungen variieren erheblich. Entsprechend bleibt die Evidenzlage uneinheitlich. Zwar deuten die Befunde auf tendenziell positive Assoziationen hin, doch die weiten Konfidenzintervalle schließen auch moderat positive oder sogar leicht protektive Effekte nicht aus. Dies resultiert entweder aus der unzureichenden Datenbasis

oder dem möglichen Fehlen eines relevanten Zusammenhangs zwischen Schilddrüsenfunktionsstörungen und Angsterkrankungen. Um belastbare Aussagen treffen zu können, sind daher künftig weitere populationsbasierte Studien unter Verwendung standardisierter diagnostischer Verfahren erforderlich.

2. Einleitung

Die weltweite Prävalenz der Hypothyreose wird auf etwa 1–2 % geschätzt¹. Am häufigsten ist sie Folge einer Autoimmunerkrankung, der Hashimoto-Thyreoiditis², und tritt deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern auf³. Auch die Hyperthyreose zeigt eine geschlechtsspezifische Verteilung: Während sie bei Frauen mit einer Prävalenz von etwa 2–3 % auftritt, liegt sie bei Männern nur bei etwa 0,2–0,3 %^{4,5}. Auch hier ist in den meisten Fällen eine Autoimmunerkrankung – der Morbus Basedow – die zugrunde liegende Ursache⁶.

Angststörungen gehören mit einer 12-Monats Prävalenz von etwa 14 % zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen europaweit⁷ und verursachen jährlich in der EU Kosten von über 41 Milliarden Euro⁸. Ihr Beitrag zur Krankheitslast ist erheblich: So wurden allein für Panikstörungen mehr verlorene gesunde Lebensjahre (DALYs) geschätzt⁹, als etwa für somatische Erkrankungen wie Parkinson, Epilepsie oder Multiple Sklerose¹⁰. Auch bei den Angsterkrankungen sind Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer⁹.

Sowohl bei Angsterkrankungen als auch bei Schilddrüsenfunktionsstörungen, insbesondere bei der Hyperthyreose, können ähnliche psychische Symptome auftreten, etwa Nervosität, Schlafstörungen oder Konzentrationsprobleme^{6,11}. Auch körperliche Symptome wie Palpitationen, vermehrtes Schwitzen oder Durchfall können sich bei beiden Erkrankungsgruppen manifestieren¹²⁻¹⁴.

Diese symptomatischen Überschneidungen werden bereits seit vielen Jahrzehnten beobachtet¹⁵ und werfen immer wieder die Frage nach einem möglichen ätio- oder pathophysiologischen Zusammenhang beider Erkrankungen auf.

Sowohl auf Ebene der Neurotransmitter als auch im immunologischen Kontext existieren bereits plausible Erklärungsansätze: So wird diskutiert, dass Schilddrüsenhormone Einfluss auf den Monoaminstoffwechsel nehmen¹⁶⁻¹⁹, ein System, das auch bei Angsterkrankungen dysreguliert zu sein scheint und den zentralen Angriffspunkt der medikamentösen Therapie darstellt^{20,21}. Immunologische Mechanismen, insbesondere bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, könnten pathophysiologisch über chronische Neuroinflammation, Störungen der Blut-Hirn-Schranke und gliale Aktivierung zentrale neuronale Netzwerke beeinflussen und so zur Entstehung psychiatrischer Erkrankungen beitragen. Ein eindrückliches Beispiel hierfür ist die Hashimoto-Enzephalopathie – eine seltene Komplikation der Hashimoto-Thyreoiditis –, bei der stark erhöhte Spiegel von Thyreoperoxidase- und Thyreoglobinantikörpern sowohl im Serum als auch im Liquor nachgewiesen werden und die mit eindrücklichen neuropsychiatrischen Symptomen

einhergehen kann.²² Die Relevanz solcher immunvermittelten Prozesse wird durch neurobiologische und -imaging Studien gestützt, die zeigen, dass proinflammatorische Zytokine über verschiedene Wege ins zentrale Nervensystem gelangen, dort Mikroglia aktivieren und über Mechanismen wie oxidativen Stress, gestörte Neurogenese und exzitatorische Glutamatfreisetzung strukturelle und funktionelle Veränderungen in angstrelevanten Hirnregionen, wie der Amygdala, Hippocampus und präfrontalem Cortex, auslösen können^{23,24}. In einem Mausmodell der euthyreoten Hashimoto-Thyreoiditis zeigte sich zudem, dass auch ohne manifeste Hormonveränderungen eine deutliche Mikroglia-Aktivierung und gesteigerte Expression proinflammatorischer Zytokine im Frontalkortex verbunden mit angst- und depressionsähnlichem Verhalten auftreten können²⁵.

Inwieweit sich der theoretisch und experimentell angenommene Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Angststörungen auch empirisch belegen lässt, wurde unter anderem in einer Metaanalyse von Siegmann et al. untersucht. Hier zeigte sich eine Odds Ratio von 2,3 für Angststörungen bei Patient:innen mit Hypothyreose.²⁶ Die Aussagekraft dieser Effekte ist jedoch eingeschränkt, da sie überwiegend auf kleinen Fall-Kontroll-Studien basiert. Solche Studien stammen häufig aus spezialisierten klinischen Einrichtungen, beispielsweise endokrinologischen oder psychiatrischen Abteilungen, und sind somit besonders anfällig für Selektionsverzerrungen, da sie möglicherweise überproportional schwer erkrankte Personen einbeziehen.

Auch die in der Literatur berichteten Prävalenz- und Inzidenzraten von Angststörungen bei Personen mit Hypo- oder Hyperthyreose variieren stark – abhängig von Studienart, methodischer Qualität und untersuchter Population. Bevölkerungsbasierte Studien bieten hier grundsätzlich eine bessere Grundlage, um Erkrankungsrisiken und Komorbiditäten realitätsnäher abzubilden. So fand eine große Untersuchung mit über 30.000 Teilnehmenden keine Assoziation zwischen positiven Schilddrüsenantikörpern und Angstsymptomen²⁷; zudem zeigte sich in einer ähnlich großen Population sogar eine inverse Beziehung im Kontext subklinischer Schilddrüsendysfunktion²⁸. Im Gegensatz dazu berichtete eine kleinere Studie mit rund 2.000 Teilnehmenden von einer positiven Assoziation zwischen diagnostizierter Hypothyreose, positivem Autoantikörperstatus und einem erhöhten Risiko für spätere Angststörungen²⁹. Diese widersprüchlichen Ergebnisse machen deutlich, dass die tatsächliche Evidenzlage differenziert betrachtet werden muss. Methodische Schwächen früherer Studien, insbesondere mangelnde diagnostische Trennschärfe, uneinheitliche Definitionen von Schilddrüsenerkrankungen und Angsterkrankungen sowie geringe Repräsentativität, erschweren eine belastbare Bewertung des Zusammenhangs. Ein systematischer, populationsbasierter Ansatz ist

daher notwendig, um potenzielle Zusammenhänge zwischen Schilddrüsendysfunktionen und Angststörungen belastbar zu prüfen.

Vor diesem Hintergrund zielt die vorliegende Dissertation darauf ab, zu klären, ob tatsächlich ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsendysfunktionen und Angststörungen besteht. Um Verzerrungen, wie sie typischerweise bei Fall-Kontroll-Studien auftreten können, zu vermeiden, wurden ausschließlich bevölkerungsbasierte Kohorten- und Querschnittsstudien berücksichtigt. Die Untersuchung folgte einem systematischen Vorgehen mit dem Ziel, alle geeigneten Studien zu identifizieren und die aktuelle Evidenzlage umfassend zu bewerten und in Form einer Metaanalyse zu synthetisieren. Sie reiht sich in ein größeres Forschungsprojekt ein, das unter anderem auch Metaanalysen zur Verbindung zwischen Schilddrüsenerkrankungen und klinischer Depression umfasst^{30,31}.

2.1 Schilddrüsenstörungen

2.1.1 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT-Achse) ist ein zentraler neuroendokriner Regelkreis, der wesentlich an der Regulation von Stoffwechselvorgängen, der Thermoregulation, dem Wachstum sowie der kognitiven Entwicklung beteiligt ist. Wie der Name impliziert, umfasst die Achse den Hypothalamus, die Hypophyse und die Schilddrüse. Im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus wird Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) gebildet und über das hypophysäre Pfortadersystem zur Adenohypophyse transportiert. Dort stimuliert TRH die Freisetzung von Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), dessen Sekretion sowohl einem zirkadianen Rhythmus unterliegt als auch durch negative Rückkopplung durch die peripheren Schilddrüsenhormone freies Thyroxin (fT3) und freies Trijodthyronin (fT4) reguliert wird.^{32,33} TSH wirkt auf die Follikelepithelzellen der Schilddrüse, wo es die Jodaufnahme, die Thyreoglobinsynthese, sowie die Produktion und Sekretion von T4 und in geringerem Maße von T3 induziert. Etwa 99 % des zirkulierenden T4 ist an Transportproteine wie Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), Transthyretin und Albumin gebunden, wobei nur die freien Hormone aktiv sind. T4 fungiert primär als Prohormon und wird in peripheren Geweben durch Deiodinasen in das biologisch aktive T3 umgewandelt.^{32,33}

T3 entfaltet seine Hauptwirkung genomisch über nukleäre Thyroidhormonrezeptoren in Zielorganen wie Leber, Herz, Gehirn und Skelettmuskulatur, wo es die Genexpression moduliert. Dies führt zu einer Steigerung der mitochondrialen Aktivität, des Sauerstoffverbrauchs, der oxidativen Phosphorylierung und der Fettsäureoxidation, mit konsekutiver Erhöhung des Grundumsatzes, der Herzfrequenz, der Lipolyse, des Glukoseverbrauchs sowie einer Förderung der neuronalen Reifung und Wärmeproduktion.³⁴

Die HPT-Achse unterliegt einem negativen Rückkopplungsmechanismus: Steigende Konzentrationen von T3 und T4 im Blut hemmen die Freisetzung von TRH im Hypothalamus sowie von TSH in der Hypophyse, wodurch die Hormonproduktion auf physiologischem Niveau gehalten wird.^{32 57,34}

Die Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf den Gehirnstoffwechsel

Schilddrüsenhormone sind essenziell für die neuronale Entwicklung, die Aufrechterhaltung des zerebralen Energiestoffwechsels und die Funktion neuronaler Netzwerke³⁵⁻³⁷.

Dabei spielt T3 eine Schlüsselrolle bei der Regulation von neuronaler Differenzierung, Myelinisierung – insbesondere durch die Förderung der Reifung und Funktion von Oligodendrozyten – sowie bei der Synapsenbildung und der Aufrechterhaltung des zerebralen Energiehomöostase.³⁵⁻³⁷

Die lokale T3-Verfügbarkeit in Nervenzellen wird streng durch Deiodinasen und spezifische Transporter wie den Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) kontrolliert und gewährleistet, sodass die T3-Aufnahme im Gehirn weitgehend unabhängig von physiologischen Schwankungen der Serumkonzentrationen der Schilddrüsenhormone erfolgt. Eine Dysfunktion von MCT8 ist mit schweren kognitiven Defiziten assoziiert.^{36,37}

Eine Hypothyreose ist mit einem reduzierten Glukosemetabolismus im Hippocampus, in der Amygdala und im anterioren cingulären Cortex verbunden, was zu kognitiven Einschränkungen und affektiven Symptomen führen kann. Auch eine Hyperthyreose kann den zerebralen Stoffwechsel – insbesondere in frontalen Hirnarealen – beeinträchtigen und so ebenfalls kognitive sowie affektive Störungen verursachen.³⁸⁻⁴⁰

2.1.2 Hypothyreose

Die Hypothyreose ist durch einen Mangel an peripheren Schilddrüsenhormonen gekennzeichnet und manifestiert sich aufgrund vielfältiger Organbeteiligungen mit einem breiten Spektrum klinischer Symptome – von Bradykardie, Gewichtszunahme, Kälteintoleranz bis hin zur Antriebslosigkeit und Fatigue⁴¹. Die häufigste Ursache einer Schilddrüsenunterfunktion ist die Hashimoto-Thyreoiditis⁴², die durch eine Vergrößerung der Schilddrüse, eine chronische lymphozytäre Infiltration und das Vorliegen von Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe charakterisiert ist⁴³. Die Hashimoto-Thyreoiditis gehört zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen und gilt, abhängig von Region und Definition, mitunter als die häufigste⁴⁴.

Von der Hashimoto-Thyreoiditis sind überwiegend Frauen betroffen. So lassen sich bei etwa 12-26 % aller Frauen Thyreoperoxidase (TPO)-Antikörper nachweisen, die Hypothyreose tritt allerdings nur mit einer Inzidenz von 2% jährlich auf^{1,45,46}. Als mögliche Ursachen für die erhöhte Prävalenz beim weiblichen Geschlecht werden hormonelle Einflüsse sowie Mechanismen der X-Chromosom-Inaktivierung diskutiert, wenngleich die Datenlage hierzu uneinheitlich ist⁴³. Darüber hinaus wird im Rahmen des Phänomens der Polyautoimmunität ein erhöhtes Risiko bei Patient:innen mit bestehenden Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise Myasthenia Gravis oder Multipler Sklerose, beobachtet⁴³.

Die Entstehung der Hashimoto-Thyreoiditis beruht auf einem komplexen Zusammenspiel genetischer Veranlagung, epigenetischer Steuerungsprozesse und verschiedener Umweltfaktoren.

Hinweise aus Zwillingsstudien zeigen, dass bei eineiigen Zwillingen eine deutliche Konkordanz von 30–60 % besteht, während sie bei zweieiigen Zwillingen ausbleibt⁴⁷⁻⁴⁹. Zu den genetischen Risikofaktoren zählen vor allem bestimmte HLA-Allele (HLA-DR3, DR4, DR5) sowie weitere Gene, die die Immunregulation prägen, wie CTLA-4, PTPN22 und FOXP3. Daneben sind auch schilddrüsenspezifische Gene wie TSH-Rezeptor, Thyreoglobulin (TG) und TPO beteiligt.^{43,50,51}

Epigenetische Veränderungen fungieren als Bindeglied zwischen genetischer Prädisposition und Umwelteinflüssen⁵⁰. Hierbei spielen sowohl Veränderungen in der DNA-Methylierung bestimmter Immunregulationsgene als auch Fehlsteuerungen nichtkodierender RNAs eine Rolle^{52,41}.

Neben einer unzureichenden Jodversorgung sowie einem Mangel an Selen oder Vitamin D kommen zahlreiche weitere Umweltfaktoren in Betracht⁴³. Dazu zählen virale Infektionen (z. B. Hepatitis C, Coxsackie-Viren), chronischer psychosozialer Stress, bestimmte Medikamente wie Immuncheckpoint-Inhibitoren, Nikotin- und Alkoholkonsum, Veränderungen der Darmmikrobiota sowie Schwangerschaft. Diese Faktoren können als Auslöser oder Verstärker der Immunreaktion wirken und damit die Krankheitsmanifestation begünstigen.^{43,53-56}

Zentraler pathogenetischer Mechanismus ist eine Dysregulation der zellulären und humoralen Immunantwort. Charakteristisch ist die Bildung von Autoantikörpern gegen Thyreoglobulin und Thyreoperoxidase, assoziiert mit einer gestörten B-Zell-Differenzierung und funktionellen Veränderungen distinkter T-Zell-Subpopulationen. Von besonderer Relevanz ist ein Missverhältnis zwischen proinflammatorischen Th17-Zellen und regulatorischen T-Zellen (Treg): Eine Hyperaktivität der Th17-Zellachse bei gleichzeitiger Treg-Insuffizienz induziert eine vermehrte Sekretion proinflammatorischer Zytokine, darunter IL-17, IFN- γ und TNF- α . Ergänzend tragen die Aktivierung von Inflammasomen und die Initiierung pyroptotischer Zelltodprogramme – vermittelt unter anderem durch IL-1 β und IL-18 – zur progressiven Destruktion der Thyreozyten bei. Das orchestrierte Zusammenwirken dieser immunologischen Prozesse führt zu einem sukzessiven Verlust der peripheren Immuntoleranz gegenüber dem Schilddrüsenparenchym und resultiert in einer irreversiblen Gewebeschädigung mit konsekutivem Funktionsverlust des Organs.^{43,57-}

59

Die Hashimoto-Thyreoiditis weist eine systemische Symptomatik auf. Zu den häufigsten Beschwerden zählen Müdigkeit, Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, trockene Haut, Haarausfall, Obstipation, depressive Verstimmungen und Konzentrationsstörungen. Die Diagnose stützt sich auf die klinische Symptomatik sowie auf laborchemische Parameter und Bildgebung. Pathognomonisch ist ein erhöhter Titer von TPO-Antikörpern, der in bis zu 95 % der Fälle nachweisbar ist. Die manifeste Hypothyreose ist laborchemisch durch erniedrigte FT3- und FT4-Werte bei gleichzeitig erhöhtem TSH charakterisiert, während bei der subklinischen Form die peripheren Hormonspiegel normwertig bleiben. Sonographisch kann eine Echoarmut nachgewiesen werden.^{43,44}

Therapeutisch erfolgt die Behandlung der Hypothyreose durch eine lebenslange Substitution mit Levothyroxin (LT-4). Darüber hinaus können diätetische Maßnahmen, insbesondere eine ausreichende Jodversorgung, sowie die Supplementierung von Vitamin D und Selen bei nachgewiesenem Mangel eine sinnvolle Ergänzung darstellen.^{43,44}

2.1.3 Hyperthyreose

Die Hyperthyreose ist durch eine gesteigerte Konzentration peripherer Schilddrüsenhormone gekennzeichnet und kann auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen sein. In jodreichen Regionen stellt die Autoimmunerkrankung Morbus Basedow die häufigste Ursache dar, weshalb sich die vorliegende Abhandlung primär auf diese Form konzentriert. In jodarmen Gebieten hingegen, insbesondere bei älteren Patient:innen, dominieren toxische Adenome als Ursache – autonom funktionierende Schilddrüsenknoten, die unabhängig von der TSH-Regulation vermehrt Hormone produzieren. Darüber hinaus kann eine Hyperthyreose infolge einer Thyreoiditis entstehen, bei der es durch entzündliche Prozesse zu einer vermehrten Freisetzung gespeicherter Hormone kommt. Weitere mögliche Auslöser sind die iodinduzierte Hyperthyreose, iatrogene Formen durch eine Überdosierung von L-Thyroxin sowie medikamenteninduzierte Verläufe, beispielsweise unter Amiodaron. Seltene Ursachen umfassen TSH-produzierende Hypophysentumoren sowie bestimmte Schilddrüsenkarzinome.^{6,60-62}

Der Morbus Basedow manifestiert sich klassischerweise in Form einer diffusen Struma, Tachykardie und Exophthalmus, wobei die endokrine Orbitopathie die wichtigste extrathyreoidale Manifestation darstellt.^{6,63}

Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer.⁶³

Die Ätiologie des Morbus Basedow ist bis heute nicht vollständig geklärt. Vermutet wird ein komplexes Zusammenwirken genetischer, epigenetischer und umweltbedingter Faktoren. Im Fokus stehen insbesondere Gene, die für TG, den TSH-Rezeptor und regulatorische Immunproteine kodieren wie HLA, CD40, CTLA4, PTPN22, ebenso wie eine Hypermethylierung bestimmter Genregionen. Als Umweltfaktoren werden Nikotinkonsum, erhöhte Jodzufuhr, Infektionen und emotionaler Stress diskutiert.⁶³

Pathophysiologisch stehen aktivierende Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor im Zentrum der Erkrankung. Diese Antikörper werden vorwiegend von intrathyreoidalen B-Zellen gebildet und stimulieren die Schilddrüse zur unkontrollierten Hormonproduktion, indem sie die Wirkung von TSH nachahmen.⁶³

T- und B-Zellen übernehmen dabei eine zentrale Funktion in der Pathogenese: Autoreaktive T-Zellen gegen den TSH-Rezeptor entgehen sowohl der thymischen als auch der peripheren Toleranz. Durch CD40/CD40L-Interaktion und Antigenbindung interagieren T- und B-Zellen miteinander, sodass B-Zellen zu antikörperproduzierenden Plasmazellen heranreifen. Das Gleichgewicht zwischen aktivierenden und regulierenden Immunzellen

insbesondere Th17- und Tfh-Zellen sowie die Bildung bestimmter Zytokine wie IL-10, IL-17, IL-21, und TGF- β bestimmen dabei das Ausmaß und die Dauer der Autoimmunreaktion.

6,64,65

Weitere Antikörper, wie solche gegen TG, TPO oder den IGF-1-Rezeptor, werden ebenfalls häufig nachgewiesen, besitzen jedoch meist keine eigenständige Rolle und ihre Bedeutung beschränkt sich am ehesten auf die Orbitopathie⁶⁶.

Die klinischen Symptome ergeben sich aus der Kombination von Schilddrüsenüberfunktion und zugrundeliegender Autoimmunität. Die Hauptsymptome stellen dabei Palpitationen, Tachykardie, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Wärmeintoleranz sowie eine Struma dar. Zudem kommt es bei ca. 25% der Patient:innen zu der Entwicklung einer Ophthalmopathie mit Lidretraktion, Exophthalmus, Schmerzen, Diplopie und Visusbeeinträchtigungen.^{63,67}

Die Diagnosestellung erfolgt anhand klinischer Befunde, laborchemischer Parameter sowie bildgebender Verfahren. Laborchemisch zeigt sich ein supprimierter TSH-Wert, wobei bei der manifesten Hyperthyreose zusätzlich erhöhte freie Schilddrüsenhormone, insbesondere fT4, nachweisbar sind. Zur Abklärung der Ursache werden eine Sonografie der Schilddrüse sowie ein Screening auf TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAb) durchgeführt.

6,63

Ein kleiner Anteil der Patient:innen mit Morbus Basedow erreicht eine spontane Remission. In den meisten Fällen stellen jedoch Thyreostatika die Therapie der ersten Wahl dar; alternativ kommen ablativ Verfahren wie Radiojodtherapie oder chirurgische Thyreoidektomie zum Einsatz, was eine lebenslange Hormonsubstitution erforderlich macht. Die Nikotinkarenz ist darüber hinaus ein wesentlicher Bestandteil der Therapie.⁶³

2.2 Angststörungen

Angststörungen manifestieren sich durch anhaltende Ängste, übermäßige Sorgen und damit assoziierten körperlichen Symptomen. Sie sind eng verbunden mit einer signifikant reduzierten Lebensqualität, sowie einer Verschlechterung somatischer Erkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer, gastrointestinaler und pulmonaler Erkrankungen.⁶⁸ Zudem kommt es häufig zu einer erhöhten Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, wobei die zugrundeliegende Angsterkrankung dabei meist nicht adäquat erkannt und adressiert wird⁶⁹.

Neben der spezifischen Phobie mit einer 12-Monats-Prävalenz von 6%, sind die häufigsten Subtypen der Angsterkrankung die Generalisierte Angststörung (GAD) mit einer 12-Monatsprävalenz zwischen 1,7-3,4%, die Soziale Phobie mit 2,3% sowie die Panikstörung und Agoraphobie mit jeweils 2%⁷.

Angsterkrankungen verlaufen, sofern nicht adäquat behandelt, häufig chronisch¹⁰ und gehören mit einem Median des Erkrankungsalters von 11 Jahren zu den früh einsetzenden psychiatrischen Störungen⁷⁰. Insbesondere spezifische Phobien und soziale Angststörungen treten meist früh im Lebensverlauf auf und zeigen mit zunehmendem Alter eine abnehmende Prävalenz. Im Gegensatz dazu, manifestiert sich die generalisierte Angststörung tendenziell später und zählt eher zu den Erkrankungen des höheren Lebensalters.¹⁰

Zudem besteht eine erhöhte Komorbidität überlappend zwischen den einzelnen Angsterkrankungen sowie mit affektiven Störungen, insbesondere der Major Depression und Alkohol- und Substanzgebrauchsstörungen⁷¹.

Die Ätiologie von Angststörungen ist bislang nicht abschließend geklärt. Es wird jedoch ein multifaktorielles Entstehungsmodell angenommen, das genetische, umweltbedingte und epigenetische Einflüsse berücksichtigt.

Zwillings- und Familienstudien deuten auf einen substanziellen genetischen Einfluss hin: So steigt das Risiko, an einer Angststörung zu erkranken, um das Vier- bis Sechsfache, wenn ein Verwandter ersten Grades betroffen ist⁷². Die Heritabilität wird zwischen 30-50% geschätzt. Zwillingsstudien zeigen zudem, dass genetische Risikofaktoren zwischen verschiedenen Angststörungen geteilt werden, was deren hohe Komorbidität erklären könnte. Darüber hinaus überschneiden sich genetische Einflüsse auch mit anderen psychischen Erkrankungen wie etwa der Major Depression.⁷³

Dabei wird angenommen, dass weniger ein monogenetisches als eher ein komplexes Vererbungsmuster zu Grunde liegt, welches durch Interaktionen mehrerer verschiedener Gene mit Umweltfaktoren geprägt ist. In Assoziationsstudien wurden vor allem Gene identifiziert, die an der Regulation monoaminerger Systeme und der hypothalamisch-

hypophysär-adrenalen (HPA) Achse beteiligt sind. Bisher konnte jedoch kein einzelnes Gen konsistent und replizierbar mit Angststörungen in Verbindung gebracht werden.⁷⁴

Perinatale und frühkindliche traumatische Erfahrungen stehen im Verdacht, über eine langfristige Dysregulation der HPA-Achse strukturelle Veränderungen in hirnorganischen Komponenten der Angstverarbeitung zu begünstigen. Auch im Erwachsenenalter können belastende Lebensereignisse wie Trennungen, Verluste oder körperliche Erkrankungen das Risiko für die Entwicklung einer Angststörung erhöhen.⁷⁴

Epigenetische Mechanismen wie Histon-Modifikation, DNA-Methylierung und Micro-RNAs könnten als vermittelndes Bindeglied zwischen genetischer Vulnerabilität und Umweltbelastungen wie Stress oder Trauma fungieren. Studien zeigen, dass solche Erfahrungen zu epigenetischen Veränderungen in angstrelevanten Genen führen können, die wiederum die Krankheitsentwicklung oder den Verlauf beeinflussen.⁷⁴

Die Pathogenese von Angststörungen ist bislang nicht abschließend geklärt. Derzeit wird angenommen, dass ein Ungleichgewicht innerhalb zentraler neuronaler Netzwerke sowie Störungen in der neurochemischen Signalübertragung zur Krankheitsentstehung beitragen. Im Fokus stehen dabei die Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, γ -Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat. Wobei die Interaktion der beteiligten Neurotransmitter sich äußerst komplex gestaltet und bislang nicht vollständig verstanden ist. In vereinfachter Form lässt sich sagen, dass eine Dysregulation des Serotonin- und Noradrenalinstoffwechsels eng mit Veränderungen der Stimmung, einer verminderten Stressresilienz und dem Auftreten vegetativer Symptome verbunden ist. Dopamin spielt vor allem bei der Verarbeitung von Belohnungsreizen eine zentrale Rolle, eine Dysregulation wird vor allem bei der sozialen Angststörung angenommen.^{20 57,75,76}

Die Neurotransmitter GABA und Glutamat tragen wesentlich zur Regulierung der neuronalen Erregbarkeit bei und können damit das Ausmaß von Angstreaktionen beeinflussen⁷⁷.

Eine weitere zentrale Rolle wird der HPA-Achse zugeschrieben, die die hormonelle Stressantwort steuert. Verschiedene Studien weisen auf eine Dysregulation der HPA-Achse bei Angststörungen hin. Dabei zeigen Studien Hinweise auf veränderte Cortisolspiegel und eine veränderte Stressreaktivität, wobei die Befunde je nach Störung und Studiendesign uneinheitlich ausfallen.²⁰

Darüber hinaus gewinnen neuroinflammatorische Prozesse zunehmend an Bedeutung in dem Verständnis der Entstehung von Angsterkrankungen. Chronischer Stress steht im Verdacht über die HPA-Achse und das autonome Nervensystem die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 und TNF- α zu fördern, die wiederum entzündliche Reaktionen im Gehirn auslösen können. Diese wirken sich potenziell neurotoxisch aus,

etwa durch verminderte Neuroplastizität, oxidativen Stress oder ein Ungleichgewicht im Serotoninstoffwechsel. Besonders betroffen sind dabei Hirnregionen, die eng mit Angstverarbeitung verknüpft sind wie die Amygdala, der präfrontale Cortex und der Hippocampus. Die vorliegenden Erkenntnisse legen nahe, dass diese Entzündungsprozesse strukturelle und funktionelle Veränderungen in diesen Netzwerken fördern könnten, was zur Ausbildung und Chronifizierung von Angstsymptomen beitragen könnte.²³

Die diagnostischen Kriterien für Angststörungen sind in der ICD-10 festgelegt. Die Diagnose basiert auf spezifischen Symptomkonstellationen, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität oder des psychosozialen Funktionsniveaus einhergehen.⁷⁸

Die generalisierte Angststörung ist charakterisiert durch anhaltende, schwer kontrollierbare Ängste und Sorgen, die sich auf verschiedene Lebensbereiche beziehen. Sie geht typischerweise mit Muskelverspannungen, Schlafstörungen, gastrointestinalen Beschwerden, Konzentrationsstörungen, Ruhelosigkeit und Erschöpfung einher.⁷⁸

Die Panikstörung äußert sich durch rezidivierende, abrupt einsetzende Panikattacken, begleitet von Symptomen wie Herzklopfen, Schwitzen, Zittern, thorakalen oder abdominellen Beschwerden, Derealisation, Depersonalisation sowie intensiver Todesangst. Im weiteren Verlauf entwickeln viele Betroffene ein Vermeidungsverhalten sowie eine ständige Sorge vor erneuten Attacken.⁷⁸

Die soziale Phobie ist gekennzeichnet durch eine intensive Angst, sich in sozialen Situationen zu blamieren oder negativ bewertet zu werden. Sie geht ebenfalls mit vegetativen Symptomen wie Schwitzen, Zittern und Erröten einher. Betroffene vermeiden soziale Situationen häufig oder ertragen sie nur unter erheblichem Leidensdruck.⁷⁸

Die empfohlene Erstlinientherapie bei Angststörungen umfasst eine kognitive Verhaltenstherapie und/ oder – abhängig von Präferenz, Schweregrad, Komorbidität und Verlauf – eine medikamentöse Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Eine Kombination beider Therapieformen hat sich als besonders effektiv erwiesen.^{79,80}

3. Methodik

3.1 Methodische Grundlagen der Metaanalyse

Meta-Analysen stellen ein statistisches Verfahren dar, mit dem Ergebnisse unabhängiger Studien zu einer spezifischen Fragestellung systematisch zusammengeführt und quantitativ ausgewertet werden.^{81,82} Ziel ist es, eine zusammengefasste Schätzung des Effekts einer Exposition oder Intervention zu erhalten, wodurch insbesondere seltene Ereignisse oder kleine Effektstärken besser erkannt und präziser beurteilt werden können. Sie leisten einen wichtigen Beitrag zur evidenzbasierten Medizin, indem sie widersprüchliche Einzelbefunde ordnen, die statistische Aussagekraft erhöhen und eine fundierte Grundlage für klinische oder epidemiologische Entscheidungen schaffen.⁸³

Die Verlässlichkeit der aus einer Metaanalyse gewonnenen Erkenntnisse steht in direktem Zusammenhang mit der methodischen Konsistenz und der inhaltlichen Qualität der eingeschlossenen Primärstudien. Um valide und klinisch relevante Schlussfolgerungen zu ziehen, ist die stringente Umsetzung der nachfolgend erläuterten methodischen Schritte unerlässlich. Zu Beginn steht die präzise Definition der Fragestellung, häufig unter Anwendung des PICO-Schemas, welches Population, Exposition, Vergleichsgruppe und Zielgröße systematisch abbildet. Zudem erfolgt die Festlegung von Ein- und Ausschlussfaktoren relevanter Studien. Anschließend wird eine umfassende Literaturrecherche in mehreren Datenbanken durchgeführt.^{84,85}

Zur Sicherstellung der Transparenz und Reproduzierbarkeit der systematischen Recherche und Analyse wurden Reporting Guidelines etabliert. Ein Beispiel hierfür ist der PRISMA-Leitfaden (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Dieser international anerkannte Standard wurde entwickelt, um die Vollständigkeit und Nachvollziehbarkeit von systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zu verbessern. Der PRISMA-Leitfaden umfasst eine 27-Punkte-Checkliste sowie ein Flussdiagramm, die eine strukturierte Darstellung der Suchstrategie, des Auswahlprozesses, der Datenextraktion, der Bias-Bewertung und der Ergebnisdarstellung ermöglichen. Obwohl ursprünglich für randomisierte kontrollierte Studien konzipiert, ist PRISMA auch auf andere Studiendesigns übertragbar.⁸⁶

Bei der Zusammenführung von Beobachtungsstudien ist grundsätzlich mit methodischer und inhaltlicher Heterogenität zu rechnen. Diese kann sich unter anderem aus Unterschieden in den untersuchten Populationen, im Studiendesign oder in Messverfahren ergeben.⁸⁷ Aufgrund dessen, ist die systematische Bewertung der inkludierten Studien essentiell, da die Aussagekraft der Meta-Analyse wesentlich von der Qualität der

eingeschlossenen Studien abhängt. Die Bewertung der Studienqualität erfolgt auf Grundlage etablierter Bewertungsskalen, wie zum Beispiel der Newcastle-Ottawa Scale, welche sich insbesondere für Beobachtungsstudien eignet. Sie berücksichtigt Aspekte wie Selektionsbias, Vergleichbarkeit zwischen Gruppen und die Qualität der Ergebnismessung.

88

Um individuelle Bewertungsfehler zu vermeiden und die Objektivität des Auswahlprozesses zu stärken, erfolgt die Identifikation relevanter Studien sowie deren methodische Einschätzung unabhängig voneinander durch zwei Gutachter:innen.⁸⁹

Für die statistische Zusammenführung der Einzelergebnisse stehen unterschiedliche Modellierungsansätze zur Verfügung. Während bei Fixed-Effect-Modellen angenommen wird, dass alle Studien denselben zugrunde liegenden Effekt schätzen, berücksichtigen Random-Effects-Modelle zusätzlich mögliche Unterschiede zwischen den Studien, etwa in Design, Population oder Messverfahren. Dadurch ermöglichen sie eine breitere Generalisierbarkeit der Ergebnisse, führen jedoch in der Regel zu größeren Konfidenzintervallen. Die Entscheidung für eines der beiden Modelle basiert auf dem Ausmaß methodischer und inhaltlicher Übereinstimmung der eingeschlossenen Studien.⁸² Als Maß für die Effektstärke werden in der Regel Odds Ratios, relative Risiken oder standardisierte Mittelwertdifferenzen verwendet, jeweils ergänzt durch 95 %-Konfidenzintervalle. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt häufig mittels Forest Plots.⁹⁰

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Heterogenität wird in der Regel die I^2 -Statistik verwendet, oft in Kombination mit dem Cochran-Q-Test. Ein hoher I^2 -Wert kann darauf hindeuten, dass Unterschiede zwischen den Studien nicht allein zufallsbedingt sind, sondern auf methodische Abweichungen oder populationsspezifische Besonderheiten zurückgehen. Um die Ursachen näher einzugrenzen, werden häufig Subgruppenanalysen, Sensitivitätsanalysen oder Metaregressionen durchgeführt, die eine detailliertere Analyse möglicher Einflussgrößen erlauben. Darüber hinaus lässt sich ein 95 %-Prädiktionsintervall berechnen, um die potenzielle Variabilität zukünftiger Effektschätzungen besser abschätzen zu können.⁹⁰

Da Metaanalysen ausschließlich auf bereits publizierten Studien beruhen, besteht grundsätzlich die Gefahr eines Publikationsbias. Dieser bezeichnet eine systematische Verzerrung, die entstehen kann, wenn vor allem Studien mit signifikanten oder positiven Ergebnissen veröffentlicht werden. Um dieses Risiko methodisch zu adressieren, kommen sowohl grafische als auch statistische Verfahren zum Einsatz. Ein gängiger erster Schritt ist die Erstellung eines Funnel Plots, bei dem die Effektgrößen einzelner Studien in Relation

zu ihrem Standardfehler abgetragen werden. Weicht die Punktwolke deutlich von einer symmetrischen Anordnung ab, kann dies auf einen möglichen Publikationsbias hinweisen – wobei eine solche Asymmetrie auch andere Ursachen wie Heterogenität der Studien oder sogenannte Small-Study-Effekte haben kann. Zur ergänzenden Prüfung werden häufig der Egger-Test und der Begg-Test eingesetzt. Diese basieren auf unterschiedlichen methodischen Ansätzen und können sich daher in ihrer interpretativen Aussagekraft gegenseitig ergänzen.^{87,91}

3.2 Durchführung

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer systematischen Übersichtsarbeit mit begleitender Metaanalyse. Ziel war es, den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Angsterkrankungen in der Allgemeinbevölkerung zu untersuchen. Die Methodik orientierte sich an den Empfehlungen des Cochrane Handbuchs für systematische Übersichtsarbeiten sowie an den PRISMA-Richtlinien⁸⁶. Die zugrunde liegende Fragestellung wurde im Vorfeld in der internationalen PROSPERO-Datenbank registriert (CRD42020164791). Die Auswahl relevanter Studien, die Datenextraktion sowie die Bewertung der methodischen Qualität erfolgten unabhängig voneinander durch zwei Personen. Etwaige Unterschiede in der Beurteilung wurden im Rahmen eines Konsensverfahrens geklärt.

Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte systematisch in den wissenschaftlichen Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie PsycINFO, PSYINDEX und PsycArticles über EBSCOhost ab Beginn bis einschließlich März 2025. Verwendet wurden kombinierte Suchbegriffe zu Schilddrüsenerkrankungen und Angststörungen. Für jede der drei Datenbanken wurde eine individuelle Suchschablone erstellt, die auf den jeweiligen Suchoperatoren und Funktionen basierte. Im Folgenden wird beispielhaft die Suchschablone für MEDLINE dargestellt. Die Suchstrategien für die übrigen Datenbanken wurden entsprechend der Anforderungen modifiziert.

Exemplarische Darstellung der Suchstrategie (MEDLINE via PubMed):

```
((((Hashimoto*[Text Word] OR "Graves 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 "Thyroiditis, subacute"[MeSH  
Terms] OR "Antibodies, Thyroid-Stimulating"[MeSH Terms]))))
```

AND

(Anx*[Text Word] OR Fear[Text Word] OR GAD-7[Text Word] OR
Phob*[Text Word] OR Anxiety[Text Word] OR Angst[Text Word] OR
nervousness[Text Word] OR Agitation[Text Word] OR Panic[Text Word]
OR "Anxiety Disorders"[MeSH Terms] OR "Manifest Anxiety Scale"[MeSH
Terms] OR "Test Anxiety Scale"[MeSH Terms] OR "Patient Health
Questionnaire"[MeSH Terms] OR Fear[MeSH Terms] OR "Anti-Anxiety
Agents"[MeSH Terms] OR Anxiety[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 "Anxiety
disorders/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 „Anxiety/epidemiology"[MeSH Terms])

Alle relevanten Studien wurden unabhängig davon, ob es sich um peer-reviewte Fachartikel oder um Beiträge der grauen Literatur handelte, in die Analyse einbezogen. Ergänzend

erfolgte eine Schneeballrecherche durch manuelle Durchsicht der Literaturverzeichnisse sowie eine Zitationssuche über Web of Science.

Studiendesign

Zugelassen wurden populationsbasierte Querschnitts- und Kohortenstudien sowie Studien mit quasi-repräsentativer Stichprobenziehung, beispielsweise über Hausarztregister in nationalen Gesundheitssystemen. Fall-Kontroll-Studien wurden hingegen ausgeschlossen, da sie aufgrund ihres methodischen Designs häufig mit einer selektiven Verzerrung einhergehen und keine verlässlichen Aussagen über Prävalenzrelationen in der Allgemeinbevölkerung ermöglichen.

Exposition

Als Expositions-kriterium galten klinisch relevante Schilddrüsenerkrankungen, darunter Hypothyreose und Hyperthyreose sowie autoimmune Erkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis oder Morbus Basedow. Die Diagnosestellung konnte laborbasiert erfolgen (z. B. anhand von TSH, fT3, fT4 oder TPO-Antikörpern), aber auch über medizinische Register oder standardisierte Selbstauskünfte. Es wurde zwischen subklinischen Formen – definiert durch isolierte TSH-Werte außerhalb des Referenzbereichs – und manifesten Erkrankungen unterschieden, bei denen zusätzlich periphere Schilddrüsenhormone – insbesondere FT4 – betroffen waren.

Zielvariable

Als Zielvariable wurden verschiedene Ausprägungen von Angststörungen berücksichtigt. Hierzu zählten sowohl standardisierte Diagnosen gemäß ICD- oder DSM-Kriterien als auch validierte Selbstbeurteilungsverfahren – wie beispielsweise die Hospital Anxiety Depression Scale (HADS-A) – wo der Cut-Off für eine klinisch relevante Angsterkrankung erreicht wurde. Wenn in einer Studie mehrere Angstsymptome oder Subtypen erfasst wurden, lag der Fokus für die metaanalytische Synthese vorrangig auf aggregierten Prävalenzdaten („any anxiety disorder“) sowie auf der GAD.

Exklusion

Studien mit spezifischem Fokus auf schwangere oder postpartale Frauen wurden ausgeschlossen, da in diesen Populationen aufgrund hormoneller und immunologischer

Besonderheiten von einer abweichenden Interaktion zwischen Schilddrüsenfunktion und psychischer Gesundheit auszugehen ist^{92,93}.

Bewertung der Studienqualität

Zur systematischen Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurde die Newcastle-Ottawa Scale herangezogen, jeweils in der entsprechenden Version für Kohorten- bzw. Querschnittsstudien.

Bei den Kohortenstudien erfolgte die Beurteilung anhand von drei zentralen Bewertungsdimensionen: der Stichprobenauswahl, der Vergleichbarkeit der Gruppen und der Erhebungsqualität der Zielvariablen. Im Rahmen der Stichprobenauswahl wurden unter anderem die Repräsentativität der exponierten Gruppe, die adäquate Auswahl der Vergleichsgruppe, die Validität der Expositionserhebung sowie der Ausschluss des Outcomes zu Studienbeginn berücksichtigt. Die Vergleichbarkeit der Gruppen bezieht sich auf die Kontrolle potenzieller Störvariablen durch das Studiendesign oder die statistische Analyse. Hinsichtlich der Erhebungsqualität der Zielvariablen flossen Aspekte wie die Art der Erhebung, die Dauer der Nachbeobachtung und die Vollständigkeit des Follow-ups in die Bewertung ein.⁸⁸

Für Querschnittsstudien wurde eine modifizierte Variante der NOS verwendet, die speziell auf die Besonderheiten dieses Studiendesigns abgestimmt ist. Bewertet wurden die methodische Qualität der Stichprobenziehung (insbesondere die Repräsentativität), die Erfassung von Exposition und Zielvariablen einschließlich der Reliabilität und Validität der eingesetzten Messinstrumente sowie der Umgang mit potenziellen Confoundern.⁹⁴

Innerhalb der genannten Kategorien wurden einzelne Qualitätskriterien anhand eines Punktesystems (Sternebewertung) bewertet. Insgesamt deutet eine höhere Gesamtbewertung auf eine geringere Verzerrungsanfälligkeit und eine insgesamt höhere Studienqualität hin.^{88,94}

Datensynthese und -analyse

Primäre Zielgrößen und statistische Analyse:

Der primäre Endpunkt dieser Metaanalyse war das Auftreten von Angststörungen bei Personen mit Hypothyreose, Hyperthyreose oder Autoimmunthyreopathien im Vergleich zu

Personen ohne entsprechende Schilddrüsenerkrankungen. Die Auswertung erfolgte getrennt für jede Form der Schilddrüsenpathologie. Zur Schätzung gepoolter Effektstärken wurden Metaanalysen mit Random-Effects-Modellen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratios (OR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) angegeben. Eine OR > 1 weist auf ein erhöhtes Risiko für Angststörungen hin, eine OR < 1 auf ein vermindertes Risiko⁹⁵.

Die Heterogenität zwischen den Studien wurde anhand der I²-Statistik beurteilt, die Interpretation kann der Tabelle 1 entnommen werden. Sofern möglich, wurden zusätzlich 95 %-Prädiktionsintervalle berechnet, um die Streuung zukünftiger Studienergebnisse einzuschätzen. Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Programme Comprehensive Meta-Analysis (Version 2) und metaHUN durchgeführt⁹⁶, unter Verwendung der tau²-Schätzung nach DerSimonian und Laird sowie Wald-95%-Konfidenzintervalle. Für die koprimary Endpunkte führten wir Sensitivitätsanalysen auf der Grundlage der tau²-Schätzer nach Paule-Mandel und Knapp-Hartung-Korrekturen zur Berechnung der 95%-Konfidenzintervalle durch.

Subgruppenanalysen:

Zur Differenzierung zwischen subklinischen und manifesten Schilddrüsenfunktionsstörungen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Publikationsbias:

Zur Bewertung einer möglichen Verzerrung durch kleine Studien wurde eine Analyse geplanter Small-Study-Effekte anhand des Egger-Tests sowie ergänzend durch das Trim-and-Fill-Verfahren vorgenommen.

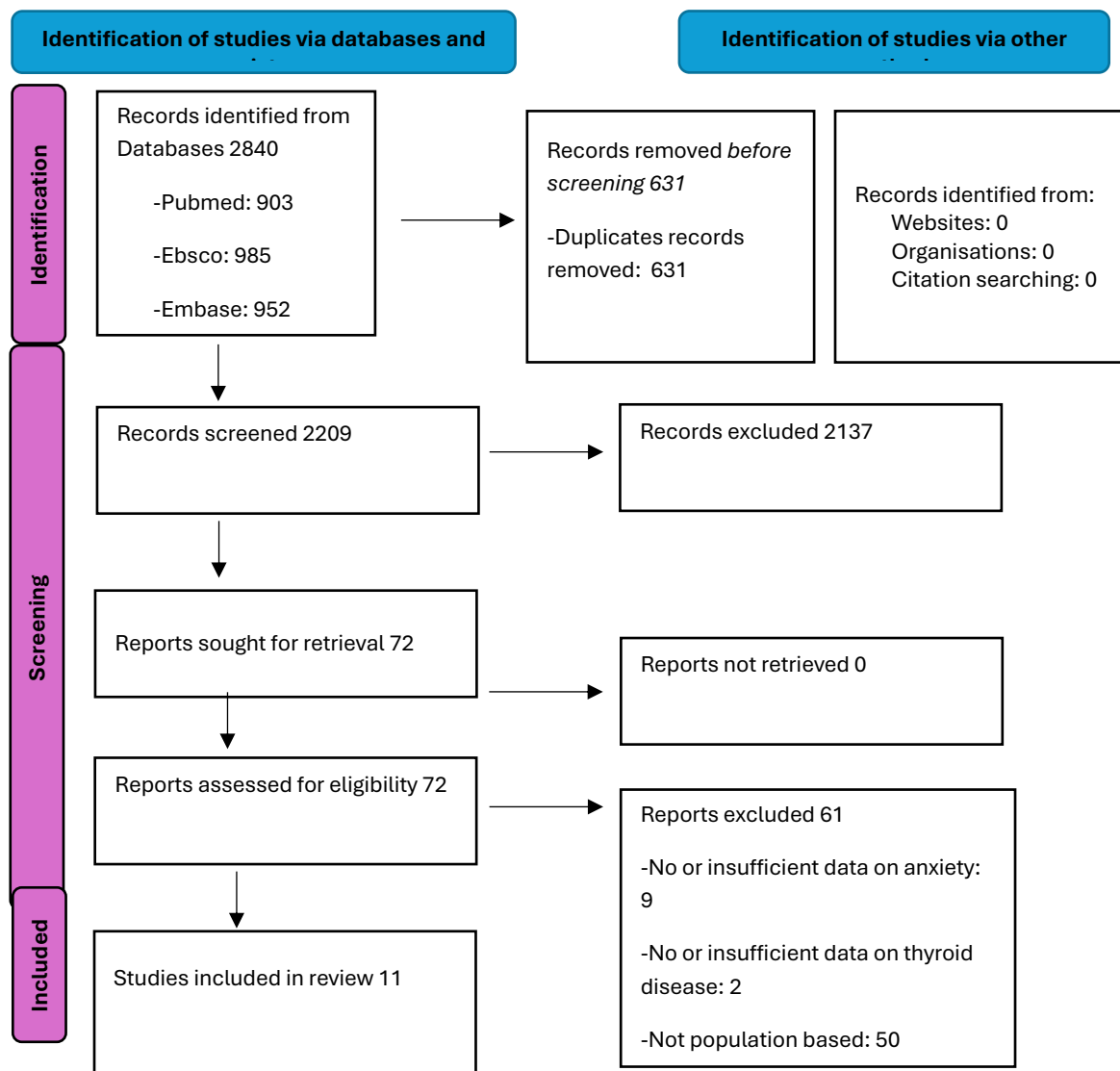
Tabelle 1. Interpretation der I²-Statistik

0-25%	geringe Heterogenität
25-50%	moderate Heterogenität
50-75%	substantielle Heterogenität
>75%	hohe Heterogenität

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 2.209 Artikel gescreent, von denen 72 im Volltext geprüft wurden. Elf Studien erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse aufgenommen. Das untenstehende PRISMA-Flow-Diagramm illustriert den Prozess der Studienauswahl in vier aufeinanderfolgenden Phasen und dokumentiert transparent die Anzahl der identifizierten, gesichteten, ausgeschlossenen und schließlich eingeschlossenen Studien, einschließlich der jeweiligen Ausschlussgründe.

Abbildung 1. Prisma-Flow-Diagramm⁸⁶.



Die Publikationen stammten aus den Jahren 2002²⁷ bis 2023^{97,98}. Die Stichprobengrößen variierten stark – von 130⁹⁹ bis zu 497.726 Teilnehmenden⁹⁷ –, mit einer Gesamtsumme von 609.799 untersuchten Personen. Die eingeschlossenen Studienpopulationen

umfassten Erwachsene im Alter zwischen 18 und über 90 Jahren (Details zu den Studien siehe Tabelle 2).

In neun Studien wurde die Schilddrüsenfunktion durch labordiagnostische Parameter bestimmt, die mittels Immunassays erfasst wurden^{27-29,99-104}. Zwei Studien basierten auf Diagnosen aus elektronischen Gesundheitsakten und auf selbstberichteten Angaben^{97,98}. Angststörungen wurden in einer Studie ausschließlich über Selbstangaben zur Diagnose erhoben⁹⁷, in einer weiteren mithilfe elektronischer Gesundheitsdaten in Kombination mit standardisierten Selbstauskunftsinstrumenten⁹⁸. In drei Studien kamen strukturierte und standardisierte Interviews zum Einsatz, die auf den Kriterien der ICD-10 oder DSM-VI basierten (CIS-R, CIDIS, M-CIDI)^{29,100,101}. Eine Studie nutzte die Goldberg Anxiety Scale (GAS)¹⁰⁴, vier Studien verwendeten die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A)^{27,28,102,103}, und eine Studie setzte das State and Trait Anxiety Inventory (STAI)⁹⁹ ein.

Die Hospital Anxiety and Depression Scale – ein Selbstbeurteilungsinstrument – umfasst sieben Items zur Erfassung von Angst, die jeweils auf einer vierstufigen Skala (0–3 Punkte) bewertet werden. Als Grenzwerte gelten ≥ 8 Punkte für das Vorliegen milder, ≥ 11 Punkte für moderate und ≥ 15 Punkte für schwer ausgeprägte Angststörungen.¹⁰⁵

Die Goldberg Anxiety Scale – ebenfalls eine Selbstbeurteilungsverfahren – besteht aus neun dichotomen Fragen (Antwortoptionen: ja/nein). Ein Schwellenwert von ≥ 4 Punkten deutet auf das Vorliegen klinisch relevanter Angstsymptome hin.¹⁰⁶

Das State-Trait Anxiety Inventory ist ein weiterer standardisierter Fragebogen zur Erfassung von Angst, der aus 20 Items besteht und ebenfalls ein Selbstbeurteilungsverfahren darstellt. Die Beantwortung erfolgt auf einer vierstufigen Skala (1–4 Punkte), sodass Gesamtscores zwischen 20 und 80 erreicht werden können. Ein Cut-off-Wert von ≥ 40 Punkten wird typischerweise als Hinweis auf klinisch relevante Angstzustände interpretiert.¹⁰⁷

Bei den eingeschlossenen Untersuchungen handelte es sich um zehn populationsbasierte Querschnittsstudien^{27,28,97,98,65-70} und eine Kohortenstudie²⁹. Die Kohortenstudie von Benseñor et al. Basierte auf einer Stichprobe brasilianischer Verwaltungsangestellter, die nicht als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung Brasiliens einzuschätzen ist¹⁰⁰. Für die vorliegende Fragestellung ließ sich daraus jedoch kein erhöhtes Verzerrungsrisiko ableiten. Die Studie von Roberts et al. Rekrutierte ihre Stichprobe über hausärztliche Praxen¹⁰³. Da in England nahezu die gesamte Bevölkerung bei Allgemeinärzt*innen registriert ist, kann auch hier eine hinreichende Repräsentativität angenommen werden¹⁰⁸.

Alle Studien erreichten auf der New-Castle-Ottawa Scale eine Bewertung von 7 Punkten oder mehr. Drei Studien^{27,28,102} erreichten die höchstmögliche Bewertung.

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien sind in der folgenden Tabelle übersichtlich dargestellt:

Tabelle 2. Studiencharakteristiken

Studie	Studien- design	Teilnehmer- :innen	Geschle- cht	Alter [jahre]	Schilddrüsen- störung	Erhebung der Schilddrüsen- störung	Erhebung von Angst	NOS score
Benseñor et al. 2016 ¹⁰¹	Querschnitt	13414	Gemischt	51.7	Subklinische Hypo- und Hyperthyreose	FT4, TSH	Klinische Diagnose (GAD, PD)	7
Carta et al 2014 ¹⁰²	Querschnitt	222	Gemischt , weiblich, männlich	≥ 18	TPO -Antikörper	TPO-abs	Klinische Diagnose (GAD, PD)	7
Engum et al 2002 ²⁷	Querschnitt	30589	Gemischt	40-89	manifeste and subklinische Hypo- und Hyperthyreose	FT4, TSH	HADS-Anxiety (Cut off 8 Punkte)	9
Engum et al 2005 ²⁸	Querschnitt	30175	Gemischt	40-84	TPO-Antikörper	FT4, TSH	HADS-Anxiety (Cut off 8 Punkte)	9
Ittermann et al 2015 ²⁹	Kohorten	2142	Gemischt	20-79	Manifeste Hypo- und Hyperthyreose, TPO-Antikörper	TSH, TPO-abs	clinical diagnosis (based on DSM-IV Anxiety excl. Phobias)	8
Lee et al 2023 ⁹⁹	Querschnitt	1990	Gemischt	≥64	Diagnose einer Endokrinen Orbiopathie	Medizinische Akte, selbstberichtet	Medizinische Akte, selbstberichtet	7
Panicker et al 2009 ¹⁰³	Querschnitt	27013	Weiblich, NA männlich	NA		TSH	HADS-Anxiety (Cut off 8 Punkte)	9
Roberts et al 2006 ¹⁰⁴	Querschnitt	5868	Gemischt	65-98 ø73	Manifeste Hypo- und Hyperthyreose	FT4, TSH	HADS-Anxiety	8
Samuels et al 2016 ¹⁰⁵	Querschnitt	539	männlich	≥65		FT4, TSH	Goldberg Anxiety Scale (cut off 4 points)	7
Shrestha et al 2016 ¹⁰⁰	Querschnitt	130	Gemischt	58-68 ø63,12		FT4, TSH	Stait-Trait Anxiety inventory	7
Soheili-Nezhad et al 2023 ⁹⁸	Querschnitt	497,726	Gemischt	40-72 ø56,6	Manifeste Hypo- und Hyperthyreose	Medizinische Akte, selbstberichtet	Selbstberichtet	8

4.1 Hypothyreose

Fünf der eingeschlossenen Studien untersuchten die Hypothyreose. Zwei davon fokussierten ausschließlich auf die manifeste Hypothyreose, zwei schlossen sowohl manifeste als auch subklinische Formen ein und eine Studie beschränkte sich auf die subklinische Hypothyreose. Bei ausreichender Studienbasis konnte eine Metaanalyse durchgeführt werden. Bis auf die Studie von Roberts et al – mangels fehlender dichotomer Daten – konnten alle eingeschlossenen Studien in die Metaanalyse einbezogen werden. Es ergab sich eine gepoolte Odds Ratio von 1,13 [95 %-KI 0,77–1,65], was auf keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Angststörungen hinweist. Die Heterogenität zwischen den Studien war hoch ($I^2 = 86\%$).

Die in den Subgruppenanalysen differenzierten Ergebnisse zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Zusammenhänge: Für die manifeste Hypothyreose lag die Odds Ratio bei 1,21 [95 %-KI: 0,65–2,27], während sie bei subklinischer Hypothyreose bei 0,90 [95 %-KI: 0,58–1,40] lag. Die entsprechenden Werte sind in der folgenden Tabelle 3 sowie Abbildung 2 dargestellt.

Im Folgenden werden die zugrunde liegenden Einzelstudien beschrieben:

Benseñor et al. identifizierten in einer brasilianischen Verwaltungsangestelltenkohorte ($n = 13.414$) einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen subklinischer Hypothyreose und Generalisierter Angststörung (OR 0.74 [95% Konfidenzintervall (KI) 0.58–0.94]) und eine nicht signifikante negative Assoziation mit der Panikstörung (OR 0.52 [95% KI 0.19–1,4])¹⁰⁰.

Engum et al. untersuchten in einer Kohorte von 30.539 Personen den Zusammenhang zwischen Hypothyreose und klinisch relevanten Angstsymptomen auf Basis des HADS-A-Scores. Für subklinische Hypothyreose ergab sich kein signifikanter Zusammenhang (OR 1.17 [95% KI 0.76–1.79]), während bei manifester Hypothyreose ein signifikanter negativer Zusammenhang festgestellt wurde (OR 0.63 [95% KI 0.40–0.98]).²⁷

Ittermann et al. berichteten in einer Stichprobe von 2.142 Teilnehmenden von einem deutlichen positiven Zusammenhang zwischen Hypothyreose und der Diagnose einer Angststörung (OR 3.1 [95% KI 1.68–5.71])²⁹.

In einer Kohorte von 497.726 Teilnehmer:innen aus dem UK Biobank Datensatz fanden Soheili-Nezhad et al. eine positive Assoziation zwischen einer Hypothyreose und einer

selbstberichteten Angsterkrankung (OR 1,16 ($p=6.22 \cdot 10^{-8}$)). Dieser Zusammenhang zeigte sich jedoch ausschließlich bei auf Selbstangaben basierten Schilddrüsendiagnosen, nicht aber bei Diagnosen, die auf Krankenhausdaten beruhten (OR 1,05 ($p=0,12$)).⁹⁷

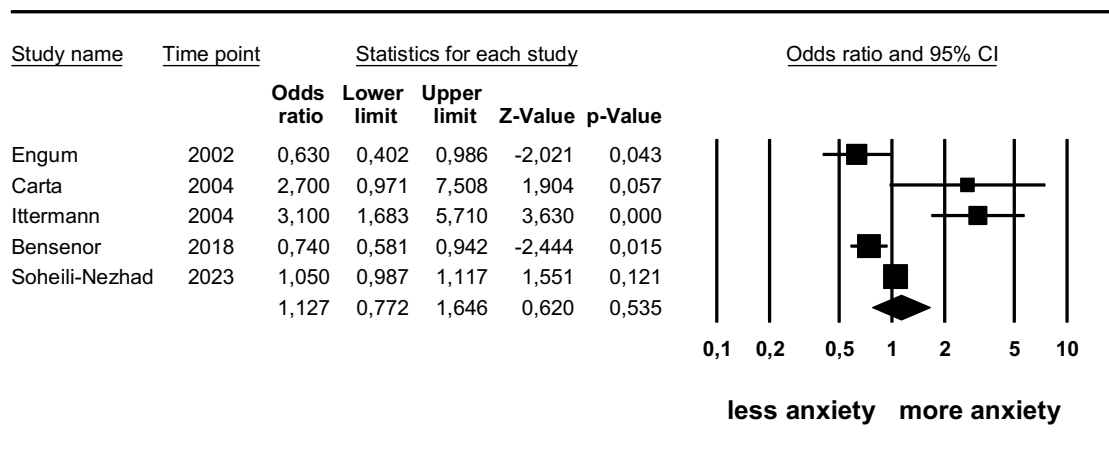
Roberts et al. fanden in einer Kohorte von 5.865 hausärztlich rekrutierten Personen erhöhte Werte auf der HADS-A-Subskala bei Teilnehmenden mit subklinischer Hypothyreose (4.98 [4.43–5.53]), verglichen mit Personen mit manifester Hypothyreose (4.20 [3.17–5.22]) und Euthyreose (4.80 [4.62–5.03]). Obwohl sich Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten, lagen alle oberen Grenzen der 95 %-Konfidenzintervalle unterhalb des klinischen Schwellenwerts von 8 Punkten.¹⁰³

Tabelle 3. Random-Effects-Metaanalysen zu Zusammenhängen zwischen der Hypothyreose und Angststörungen in populationsbasierten Studien.

Kategorie	RE-MA Berechnung	Studien (n)	Summary Odds Ratio (95 %-KI)	Prädiktionsintervall	I ²
Hypothyreose – Alle (Hauptanalyse)	DL & Wald	5	1.127 (0.772–1.646)	0.31–4.14	86 %
Hypothyreose – Alle	PM & Knapp-Hartung	5	1.229 (0.506–2.985)	0.10–15.8	95 %
Nur manifeste Hypothyreose	DL & Wald	3	1.210 (0.647–2.265)	n.a.	88 %
Nur subklinische Hypothyreose	DL & Wald	2	0.898 (0.576–1.399)	n.a.	70 %
Nur TPO-Antikörper	DL & Wald	3	1.465 (0.731–2.938)	n.a.	65 %

RE-MA = Metaanalyse mit Random-Effects-Modell; DL = DerSimonian & Laird Tau-Quadrat-Schätzer; PM = Paule-Mandel Tau-Quadrat-Schätzer; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; TRAK-AK = TSH-Rezeptor-Antikörper; n.a. = nicht zutreffend; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; Wald = 95%-KI berechnet nach Wald; Knapp-Hartung = 95%-KI berechnet nach Knapp und Hartung

Abbildung 2. Forest-Plot: Random-Effects-Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen Hypothyreose und klinischer Angst in populationsbasierten Studien



Serum-Thyreotropinspiegel (TSH)

Insgesamt untersuchten drei Studien den Zusammenhang zwischen Serum-TSH-Konzentrationen und klinisch relevanter Angst. Dabei zeigten sich insgesamt keine konsistenten Hinweise auf eine signifikante Assoziation. Die methodische Herangehensweise zur Erfassung dieses Zusammenhangs variierte dabei erheblich, sodass auf eine Metaanalyse verzichtet wurde.

In einer großen Stichprobe von 9319 Männern und 17.694 Frauen berechneten Panicker et al. eine geringere Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Angstsymptome (gemessen mit dem HADS-A) pro Anstieg von 1 mU/l im Serum-TSH. Dieses Ergebnis legt nahe, dass eine stärkere Stimulation der Schilddrüse mit einer reduzierten Angstsymptomatik einhergehen könnte.¹⁰²

Samuels et al. fanden hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten klinisch relevanter Symptome auf der Goldberg Anxiety Scale und einem Anstieg des TSH (OR 0,89 [95% KI 0,72–1,1])¹⁰⁴.

Auch Shrestha et al. berichteten über keinen signifikanten Zusammenhang: In ihrer Stichprobe von 130 Personen zeigte sich lediglich eine geringe, statistisch nicht signifikante negative Korrelation zwischen Serum-TSH und dem STAI-Wert (Spearman's r : $-0,07$)⁹⁹.

4.2 Hyperthyreose

Sechs Studien befassten sich mit der Hyperthyreose. Zwei davon untersuchten ausschließlich manifeste Formen, zwei sowohl subklinische als auch manifeste Hyperthyreose, und eine Studie konzentrierte sich ausschließlich auf subklinische Ausprägungen. Eine weitere Studie widmete sich der endokrinen Orbitopathie (Thyroid Eye Disease, TED), einer Erkrankung, die typischerweise mit Morbus Basedow assoziiert ist und in der Regel durch TSH-Rezeptor-Antikörper vermittelt wird¹⁰⁹.

Analog zur Hypothyreose wurden alle Studien – abgesehen von jener von Roberts et al. – in die gepoolte Analyse eingeschlossen. Diese ergab eine Odds Ratio von 1,29 [95 %-KI 0,80–2,08], bei einer ausgeprägten Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 89\%$). Eine anschließende Sensitivitätsanalyse, bei der die Ausreißerstudie von Lee et al. ausgeschlossen wurde – diese hatte ausschließlich schwer betroffene Patient:innen mit endokriner Orbitopathie eingeschlossen – führte zu einer deutlichen Reduktion der Heterogenität ($I^2 = 0\%$) sowie zu einer moderateren Odds Ratio von 1,10 [95 %-KI: 0,93–1,30].

Weitere Subgruppenanalysen ergaben ebenfalls keine statistisch signifikanten Zusammenhänge: Für manifeste Hyperthyreose lag die OR bei 1,12 [95 %-KI: 0,94–1,35], für subklinische Hyperthyreose bei 1,09 [95 %-KI: 0,86–1,37]. Alle Ergebnisse, einschließlich der entsprechenden Prädiktionsintervalle, sind in Tabelle 4 sowie Abbildung 3 dargestellt.

Nachfolgend werden die Studien im Einzelnen beschrieben:

Benseñor et al. beobachteten in derselben brasilianischen Kohorte keinen Zusammenhang zwischen subklinischer Hyperthyreose und generalisierter Angststörung (OR 0.96 [95% KI 0.62–1.48]), jedoch einen signifikanten positiven Zusammenhang mit Panikstörungen (PD) (OR 3.24 [95% KI 1.41–7.44])¹⁰⁰.

Die Analyse von Engum et al. ergab weder für die subklinische noch für manifeste Hyperthyreose einen signifikanten Zusammenhang mit einer klinisch relevanten Symptomausprägung auf der HADS-A (subklinisch: OR 1.14 [95% KI 0.86–1.49]); manifest: (OR 1.03 [95% KI 0.70–1.52])²⁷.

Auch Ittermann et al. fanden keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Hyperthyreose und der Diagnose einer Angststörung (OR 1.52 [95% KI 0.38–7.64])²⁹.

Lee et al. fanden in einer Kohorte von 1990 Probandinnen eine deutlich positive Assoziation zwischen der Endokrinen Orbitopathie und der Diagnose einer Angsterkrankung (OR 2.82 [95% KI 2.16-3.7])⁹⁸.

Analog zur Hypothyreose beobachteten Soheili-Nezhad et al. im Fall der Hyperthyreose eine positive Assoziation mit Angsterkrankungen (OR 1,34 ($p = 5.99 \cdot 10^{-6}$)). Dieser Zusammenhang beschränkte sich jedoch ebenfalls auf Proband:innen, bei denen die Schilddrüsenerkrankung im Rahmen einer Selbstauskunft angegeben wurde; bei Diagnosen, die auf Krankenhausdaten basierten, ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen (OR 1,17 ($p = 0,15$)).⁹⁷

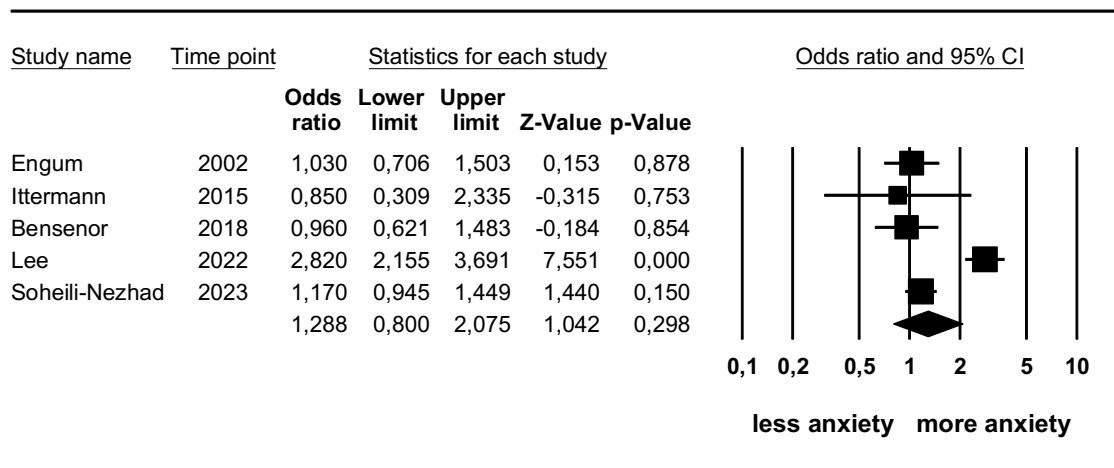
Roberts et al. berichteten von tendenziell erhöhten HADS-A-Werten bei subklinischer Hyperthyreose (5.44 [4.69–6.18]) im Vergleich zu manifester Hyperthyreose (3.43 [2.18–4.67]) und Euthyreose (4.80 [4.62–5.03]). Auch hier lagen alle oberen Grenzen der 95 %-Konfidenzintervalle unterhalb des klinisch relevanten Cut-offs.¹⁰³

Tabelle 4. Random-Effects-Metaanalysen zu Zusammenhängen zwischen der Hyperthyreose und Angststörungen in populationsbasierten Studien.

Kategorie	RE-MA Berechnung	Studien (n)	Summary Odds Ratio (95 %-KI)	Prädiktionsintervall	I ²
Hyperthyreose – Alle (Hauptanalyse)	DL & Wald	5	1.288 (0.800–2.075)	0.23–7.32	89 %
Hyperthyreose – Alle	PM & Knapp-Hartung	5	1.245 (0.706–2.387)	0.22–7.06	86 %
w/o Lee, 2022	DL & Wald	4	1.097 (0.927–1.299)	n.a.	0 %
Nur manifeste Hyperthyreose	DL & Wald	3	1.124 (0.936–1.349)	n.a.	0 %
Nur subklinische Hyperthyreose	DL & Wald	2	1.085 (0.860–1.369)	n.a.	0 %
Nur TRAK-Antikörper	n.a.	1 (keine MA)	2.82 (2.26–3.70)	n.a.	n.a.

RE-MA = Metaanalyse mit Random-Effects-Modell; DL = DerSimonian & Laird Tau-Quadrat-Schätzer; PM = Paule-Mandel Tau-Quadrat-Schätzer; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; TRAK-AK = TSH-Rezeptor-Antikörper; n.a. = nicht zutreffend; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; Wald = 95%-KI berechnet nach Wald; Knapp-Hartung = 95%-KI berechnet nach Knapp und Hartung

Abbildung 3. Forest-Plot: Metaanalyse mit Random-Effects-Modell zu Hyperthyreose und klinisch relevanter Angst in populationsbasierten Studien



Serum-Thyroxinspiegel (fT4)

Es konnten insgesamt nur zwei Studien identifiziert werden, die populationsbasiert den Zusammenhang zwischen Serum-fT4-Werten und Angsterkrankungen untersucht haben. Hier zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Befunde.

Samuels et al. berichteten, dass weder ein Anstieg noch ein Abfall des Serum-fT4 mit dem Auftreten klinisch relevanter Angstsymptome auf der Goldberg Anxiety Scale assoziiert war (OR 1,05 [0,84–4,06])¹⁰⁴.

Ebenso identifizierten Shrestha et al. eine geringe, aber statistisch nicht signifikante negative Korrelation zwischen fT4 und STAI (Spearman's r : -0,05)⁹⁹.

4.3 Schilddrüsenautoimmunität

TPO-Antikörper (TPO)

Drei Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Thyreoperoxidase-Antikörpern (TPO-Antikörpern) und Angsterkrankungen.

In der Metaanalyse, in die alle genannten Studien einbezogen wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von TPO-Antikörpern und Angststörungen (OR 1,47 [95 %-KI 0,73–2,94]). Die Heterogenität zwischen den Studien war moderat ($I^2 = 65\%$).

Die größte Untersuchung zum Zusammenhang zwischen TPO-Antikörpern und klinisch relevanten Angstsymptomen, gemessen anhand des HADS-A, ergab keinen signifikanten Zusammenhang (OR 0,94 [95 %-KI 0,76–1,17]; Engum et al., $n = 30.175$ – die Stichprobengröße variierte je nach Analyse, da nicht für alle Teilnehmenden vollständige Daten vorlagen)²⁸.

Auch Ittermann et al. berichteten zwar eine tendenziell positive Assoziation, jedoch ohne statistische Signifikanz – weder für leicht erhöhte TPO-Antikörperspiegel (>60 IU/ml bei Frauen, >100 IU/ml bei Männern; OR 1,9 [95 %-KI 0,96–4,05]) noch für stark erhöhte Werte (>200 IU/ml; OR 2,01 [95 %-KI 0,74–6,51])²⁹.

In einer deutlich kleineren Stichprobe von 222 Teilnehmenden zeigten auch Carta et al. substanziell erhöhte, aber statistisch nicht signifikante Odds Ratios für die Diagnose einer Angststörung bei Schilddrüsenautoimmunität, wobei die Effektstärken je nach Subtyp der Störung variierten: GAD 2,7 [95 %-KI 0,97–7,5], Panikstörung 5,4 [95 %-KI 0,7–37,5], soziale Angststörung 3,6 [95 %-KI 0,7–7,6].¹⁰¹

Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper (TRAK)

Eine Studie konnte zum Zusammenhang von Thyreotropin-Rezeptor-Antikörpern und Angsterkrankungen identifiziert werden: Da TRAK als hochspezifischer Marker für die Endokrine Orbitopathie gelten, kann die bereits im Kontext der Hyperthyreose genannte Untersuchung von Lee et al. auch in diesem Kontext betrachtet werden^{109,110}. Wie bereits zuvor erwähnt, zeigte sich in der Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen endokriner Orbitopathie und Angststörungen. Die berichtete Odds Ratio lag bei 2,82 [95 %-KI 2,16–3,70]⁹⁸.

5. Diskussion

Die in dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse aggregierten Befunde liefern derzeit keine konsistente Evidenz für einen signifikanten Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Angststörungen. Zwar finden sich vereinzelt geringe positive Assoziationen, deren Konfidenzintervalle jedoch den Nullwert einschließen oder überschreiten. Auch beobachtete mittlere Effektstärken sowie isolierte Hinweise auf potenziell protektive Effekte erlauben keine validen Schlussfolgerungen. Die insgesamt heterogene Befundlage verweist auf eine ausgeprägte Inkonsistenz innerhalb der Studienbasis und verdeutlicht die Notwendigkeit klar definierter und standardisierter diagnostischer Kriterien für sowohl Schilddrüsenfunktionsstörungen als auch Angststörungen.

5.1 Hypothyreose

Die Evidenzlage zum Zusammenhang zwischen Hypothyreose, insbesondere in ihrer manifesten Ausprägung, und Angststörungen ist inkonsistent und durch erhebliche Variabilität gekennzeichnet. In der vorliegenden Metaanalyse, die Daten aus fünf bevölkerungsbasierten Studien integrierte, zeigte sich ein geringer, statistisch nicht signifikanter Gesamteffekt (OR 1,13 [95 %-KI 0,77–1,65]). Die ausgeprägte Heterogenität der eingeschlossenen Studien ($I^2 = 86\%$) verweist auf eine substanzielle Inkonsistenz innerhalb der zugrunde liegenden Evidenzbasis. Einzelne groß angelegte Untersuchungen berichteten sogar von signifikant negativen Assoziationen, wonach Personen mit Hypothyreose seltener Angstsymptome aufwiesen^{27,100}. Dieses Muster ließ sich jedoch in der Gesamtheit der analysierten Literatur nicht konsistent nachweisen.

Diese negativen Assoziationen scheinen durch einen Teil der Studien, welche kontinuierliche Daten erhoben haben, gestützt zu werden. So fanden mehrere Untersuchungen Hinweise darauf, dass höhere TSH-Serumspiegel mit einem geringeren Ausmaß an Angstsymptomen einhergehen können^{99,102-104}. Inwiefern diese Befunde klinische Relevanz haben ist jedoch fraglich: So errechneten Roberts et al., dass ein Anstieg des TSH-Werts um 50 mIU/L erforderlich wäre, um den HADS-A-Wert um einen einzigen Punkt zu senken – ein Wert, der physiologisch kaum realistisch ist¹⁰³. Andererseits lässt sich auf Grundlage der von Panicker et al. berichteten Odds Ratio von 0,77 für das Auftreten klinisch relevanter Angstsymptome pro 1 mIU/L Anstieg des TSH theoretisch ableiten, dass ein moderater Anstieg des TSH-Spiegels (z. B. um 3 mIU/L) mit einer etwa halbierten Wahrscheinlichkeit für Angststörungen einhergehen könnte (OR $\approx 0,46$)¹⁰². Allerdings basiert diese Annahme auf einem linearen Zusammenhang, der in der Realität möglicherweise nicht gegeben ist. Dennoch deuten solche Berechnungen darauf hin, dass selbst moderate Veränderungen des TSH mit relevanten psychischen Effekten assoziiert sein könnten – vorausgesetzt, diese Ergebnisse lassen sich in unabhängigen Stichproben bestätigen.

Eine potenzielle Erklärung für diesen möglicherweise protektiven Effekt der Hypothyreose auf die Entwicklung einer Angsterkrankung könnte in der Symptomatik der Hypothyreose selbst liegen. Symptome wie Bradykardie und Kälteintoleranz könnten die physiologische Wahrnehmung von Angstsymptomen reduzieren und damit möglicherweise die psychische Symptomatik abschwächen. Diese Annahme bleibt jedoch spekulativ, da bislang konsistente empirische Belege fehlen. In der klinischen Praxis wird Propranolol – ein Betablocker mit herzfrequenzsenkender Wirkung – vereinzelt zur Linderung körperlicher Symptome bei situativer oder leistungsbezogener Angst eingesetzt. In rezenten

Metaanalysen konnte jedoch keine signifikante Überlegenheit von Betablockern gegenüber Placebo in der Symptomkontrolle von Angsterkrankungen gezeigt werden^{111,112}.

Darüber hinaus gab es mehrere Studien, die keinen Zusammenhang oder sogar positive Assoziationen berichteten. So beobachtete etwa Ittermann et al. bei hypothyreoten Proband:innen eine erhöhte Inzidenz von Angststörungen, während innerhalb des TSH-Referenzbereichs kein vermehrtes Auftreten von diagnostizierten Angststörungen bei steigenden Werten festgestellt wurden²⁹.

Passend zu den widersprüchlichen Ergebnissen zeigte sich in einer Studie von Soheili-Nezhad et al. ein signifikanter positiver Zusammenhang nur dann, wenn die Schilddrüsendiagnose auf Selbstberichten beruhte, nicht jedoch bei objektiver Erhebung anhand von Krankenhaus- oder Registerdaten⁹⁷. Diese Diskrepanz lässt sich möglicherweise durch Verzerrungen im Erinnerungsvermögen, fehlerhafte Diagnosen oder divergierende Krankheitswahrnehmungen erklären. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Personen mit Angstsymptomatik dazu neigen könnten unspezifische körperliche Empfindungen als Hinweise für eine Schilddrüsenerkrankung zu deuten. Dies könnte zu einer systematischen Überschätzung des Zusammenhangs führen, wenn ausschließlich selbstberichtete Daten herangezogen werden.

Eine groß angelegte bevölkerungsbasierte Untersuchung¹¹³, die einen deutlich positiven Zusammenhang zeigte, wurde aus unserem Review ausgeschlossen. Der Ausschluss erfolgte aufgrund der Verwendung von Medikamentenverordnungen (Antidepressiva und Benzodiazepine) als Surrogatparameter für Angststörungen. Diese Medikamente weisen ein breites Indikationsspektrum auf – nicht nur im psychiatrischen Bereich, sondern auch in der Anästhesie oder bei epileptiformen Erkrankungen – was eine Überschätzung des Effekts als wahrscheinlich erscheinen lässt.

Zudem ist zu erwähnen, dass die Einbeziehung der Studie von Carta et al. eine potenzielle Einschränkung bei der Interpretation des gepoolten Effekts darstellt. In dieser Arbeit wurde eine Assoziation zwischen TPO-Antikörpern und der Diagnose einer Angsterkrankung untersucht ohne dass Hormonwerte begleitend dazu vorlagen. Dies ist kritisch zu betrachten, da ein positiver TPO-Antikörperstatus mit einer Prävalenz von etwa 12–26 % bei Frauen recht häufig vorkommt, eine manifeste Hypothyreose allerdings nur etwa 2 % betrifft⁴⁵. Zudem verbleibt ein Teil der TPO-Antikörper-positiven Personen dauerhaft euthyreot⁴⁵. Hintergrund der Entscheidung die Studie dennoch einzubeziehen war, die hohe klinische Relevanz der TPO-Antikörper-Positivität als Prädiktor für die spätere Entwicklung einer Hypothyreose. Mehrere prospektive Kohortenstudien zeigen, dass ein positiver TPO-Antikörperstatus selbst bei anfänglich unauffälliger Schilddrüsenfunktion mit einem

signifikant erhöhten Risiko für eine spätere Hypothyreose einhergeht.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Zudem ist der Zusammenhang zwischen einer TPO-Antikörper-Positivität und erhöhten TSH-Konzentrationen in der Literatur wiederholt und konsistent nachgewiesen worden.^{45,114,117}

Ein weiterer Aspekt, der zur Komplexität der Befundlage beiträgt, betrifft die Einnahme von Levothyroxin (LT4). Subgruppenanalysen zu dieser Fragestellung zeigten ein uneinheitliches Bild. Zwei Studien^{27,102} berichteten eine erhöhte Prävalenz von Angstsymptomen bei LT4-behandelten Personen im Vergleich zu unbehandelten. Ähnliche Muster traten auch in größeren Kohorten auf: So zeigte eine Studie, welche den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenautoimmunität und Antidepressivaverordnungen untersuchte, eine signifikant erhöhte Antidepressiva-Nutzung ausschließlich in der Gruppe der LT4-Anwender:innen¹¹⁸. Auch eine weitere Untersuchung mit über 70.000 Patient:innen mit Typ-2-Diabetes in Bezug auf Schilddrüsenautoimmunität und psychische Begleitsymptomatik fand eine erhöhte Prävalenz von Angstsymptomen einzig bei LT4-behandelten Männern¹¹⁹. Lediglich eine Studie stellte eine erhöhte Rate an Angsterkrankungen bei unbehandelten Patient:innen im Vergleich zu behandelten fest²⁹. Insgesamt deutet die Evidenzlage eher auf einen positiven Zusammenhang zwischen LT4-Therapie und Angststörungen hin. Ob dieser Zusammenhang auf pharmakologische Effekte der Schilddrüsenhormonsubstitution oder auf Einflussfaktoren wie den Schweregrad der Grunderkrankung, die Behandlungsdauer oder methodische Verzerrungen zurückzuführen ist, bleibt derzeit offen. Möglicherweise führt bereits das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen chronischen Erkrankung an sich zu einer erhöhten psychischen Belastung. Das ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer chronischen Erkrankung und Beeinträchtigung des psychischen Wohlbefindens besteht ist in der Literatur bereits gut belegt¹²⁰⁻¹²², allerdings gibt es zunehmend auch Hinweise dafür, dass die Belastung mit Aufwand und Komplexität der notwendigen Behandlung zunimmt¹²³⁻¹²⁵.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Metaanalyse keine signifikante Gesamtevidenz für einen klaren Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Angststörungen ermitteln. Die derzeitige Studienlage ist durch eine ausgeprägte methodische Heterogenität gekennzeichnet, was die Ableitung belastbarer Schlussfolgerungen erheblich erschwert. Zukünftige Untersuchungen sollten daher auf standardisierte Diagnosekriterien, differenzierte Subgruppenanalysen und sorgfältig kontrollierte Studiendesigns zurückgreifen, um diese bislang offene Fragestellung abschließend zu beantworten

5.2 Hyperthyreose

Die Studienlage zum Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und Angsterkrankungen ist bislang ähnlich uneinheitlich und inkonsistent. Unsere eigene Metaanalyse, die auf fünf Studien basiert, ergab ebenfalls einen geringen positiven und statistisch nicht signifikanten Gesamteffekt (1,29 [95 %-KI 0,80–2,08]). Gleichzeitig zeigte sich eine deutliche Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien ($I^2 = 89\%$), was auf eine substanzielle Varianz in Ergebnissen und Methodik der einzelnen Studien hinweist.

Subgruppenanalysen lieferten teils signifikante Zusammenhänge, allerdings unter sehr unterschiedlichen methodischen Voraussetzungen. So berichteten drei Studien^{97,98,100} über signifikante Assoziationen zwischen Hyperthyreose und angstspezifischen Outcomes. Besonders hervorzuheben ist dabei die Arbeit von Bensenor et al., die eine signifikante Beziehung ausschließlich im Kontext von Panikstörungen nachwies (OR = 3,24 [95 %-KI: 1,41–7,44]). Die Autor:innen vermuten, dass der beobachtete Zusammenhang möglicherweise auf symptomatische Überlappungen zurückzuführen ist, da Panikstörungen häufig mit körperlichen Symptomen wie Herzrasen und Schweißausbrüchen einhergehen, welche ebenfalls typisch für eine Hyperthyreose sind.¹⁰⁰ Bemerkenswert ist jedoch, dass dieser Effekt bei Personen mit subklinischer Hyperthyreose auftrat. Dies spricht eher gegen manifeste (also klinisch ausgeprägte) Schilddrüsenfunktionsstörungen als alleinige Erklärung.

Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass periphere Hormonkonzentrationen, wie sie im Serum gemessen werden, nicht zwangsläufig mit der zentralnervösen Verfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen übereinstimmen¹²⁶. Ein zentraler Effekt subklinischer Schilddrüsenfunktionsstörungen, beispielsweise durch eine Beeinflussung noradrenerger Neurotransmittersysteme im Gehirn, kann daher nicht ausgeschlossen werden. Im zentralen Nervensystem wirkt Trijodthyronin auf noradrenerge Bahnen¹⁹, eben jene deren Fehlregulation mit Panikstörungen in Verbindung gebracht wird. Dabei deuten die meisten Befunde auf eine Überaktivität des noradrenergen Systems bei der Panikstörung hin²⁰.

Interessanterweise gibt, im Einklang mit den Ergebnissen von Bensenor et al., die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen subklinischer Hyperthyreose und GAD fanden, Hinweise darauf, dass die Stimulation des noradrenergen Systems ausschließlich bei Patient:innen mit Panikstörung zu einer Zunahme von Angstsymptomen, somatischen Beschwerden, sowie erhöhten Plasmaspiegeln von Noradrenalin-Metaboliten und Cortisol führt, nicht jedoch bei Patient:innen mit GAD²⁰.

Gleichzeitig weist eine aktuelle Studie zwar auf einen sympathomimetischen Effekt der Schilddrüsenhormone hin, beschreibt jedoch zugleich eine kompensatorische Herabregulation des noradrenergen Systems¹²⁷. Dies unterstreicht die Komplexität und

Uneindeutigkeit möglicher neurobiologischer Erklärungsansätze und macht deutlich, dass deren Interpretation mit entsprechender Zurückhaltung erfolgen sollte.

Analog zu den Ergebnissen der Hypothyreose zeigte sich in der Studie von Soheili-Nezhad et al. ebenfalls ein leichter, aber signifikanter Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und Angstsymptomen, allerdings ausschließlich dann, wenn die Schilddrüsenfunktionsstörung selbstberichteter Natur war.⁹⁷

Die bislang stärkste Assoziation wurde in der Untersuchung von Lee et al. beschrieben, in der ein signifikanter Zusammenhang mit hoher Effektstärke zwischen der Manifestation der endokrinen Orbitopathie (TED) und Angstsymptomen festgestellt wurde⁹⁸. Da TED in den meisten Fällen auf einen Morbus Basedow zurückzuführen ist¹⁰⁸, wurde die Studie unter dem Begriff der Hyperthyreose eingeordnet. Es ist jedoch zu beachten, dass TED eine besonders schwere Manifestation von Basedow darstellt, die häufig mit Sehstörungen und teils entstellenden Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes einhergeht⁶³. Studien belegen Zusammenhänge zwischen verändertem Selbstbild, sozialem Rückzug und reduziertem Selbstvertrauen infolge sichtbarer Veränderungen im Gesichtsbereich¹²⁸⁻¹³⁰. Dabei gibt es interessanterweise umfangreiche Evidenz dafür, dass Patient:innen mit moderater bis schwerer TED selbst im euthyreoten Zustand bei ausgeprägter äußerlicher Sichtbarkeit deutlich stärker unter emotionaler Belastung leiden^{128,131-133}.

Die dokumentierten Angstsymptome könnten daher eher die psychosoziale Belastung infolge dieser sichtbaren und funktionellen Einschränkungen widerspiegeln, als weniger die hormonelle Dysregulation selbst^{129,134}. Dennoch betont eine aktuelle Übersichtsarbeit, dass die spezifische Rolle der äußeren Entstellung in Bezug auf Angst und Depression bislang nicht abschließend geklärt ist¹³⁵. Eine weitere Einschränkung der Studie ist die fehlende Bestimmung des Schilddrüsenfunktionsstatus der untersuchten Personen. Somit ist unklar, ob tatsächlich alle Teilnehmenden eine manifeste Hyperthyreose aufwiesen, was die Aussagekraft in Bezug auf hormonelle Effekte deutlich einschränkt, da einige TED Patient:innen eine eu- oder hypothyreote Stoffwechsellage vorweisen⁶³. Insgesamt mahnt dieser Befund zur vorsichtigen Interpretation von Angstsymptomen im Kontext komplexer endokriner Erkrankungen.

Auch eine weitere bevölkerungsbasierte Studie berichtete über eine positive Assoziation zwischen Hyperthyreose und Angststörungen¹³⁶. Diese Untersuchung wurde jedoch nicht in die vorliegende Analyse einbezogen, da sie, analog zur ausgeschlossenen Studie bezüglich der Hypothyreose, auf die Verordnung von Anxiolytika als Surrogatparameter für Angststörungen zurückgriff. Wie bereits erwähnt ist angesichts des breiten

Einsatzspektrums dieser Medikamente im Bereich der Psychiatrie, Epilepsie oder in der perioperativen Medizin auch hier eine Überschätzung des Zusammenhangs wahrscheinlich.

Im Gegensatz zu diesen Befunden fanden zwei große bevölkerungsbasierte Studien keine Hinweise auf eine signifikante Beziehung zwischen Hyperthyreose und Angststörungen^{27,29}. Diese Ergebnisse werden durch die laborchemischen Untersuchungen von Roberts et al. und Shreshta et al. gestützt, die keinen Zusammenhang zwischen den freien T4-Werten (fT4) und Angstwerten auf der HADS-A-Skala und im State and Trait-Anxiety Inventar fanden^{99,103}. Diese Diskrepanz unterstreicht die Heterogenität der bisherigen Studienlage und lässt keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu. Im Einklang mit dieser Inkonsistenz zeigen auch klinische Studien zur Augmentation mit supraphysiologischen Levothyroxindosen im Rahmen der Depressionsbehandlung mit komorbider Angst uneinheitliche Befunde - von keiner Überlegenheit gegenüber Placebo bis hin zu einer signifikanten Verbesserung einer bestehenden Angstsymptomatik^{137,138}.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse nicht für einen klaren, robusten Zusammenhang. Vielmehr variiert die Befundlage – analog zur Hypothyreose – erheblich in Abhängigkeit von den verwendeten Diagnosekriterien, dem methodischen Design und den untersuchten Populationen. Für belastbare Schlussfolgerungen sind daher weitere Studien mit klar definierten Einschlusskriterien, standardisierter Diagnostik und repräsentativen Stichproben erforderlich.

5.3. Autoimmunität

Die bisherige Studienlage zum Zusammenhang zwischen Schilddrüsenautoimmunität und Angstsymptomatik ist insofern konsistent, als das zumeist keine statistisch signifikanten Assoziationen festgestellt wurden. Unsere Metaanalyse, die drei bevölkerungsbasierte Studien zur TPO-Antikörperpositivität einbezog^{28,29,101}, ergab eine gepoolte Odds Ratio von 1,47 [95% KI 0,73–2,94]. Dies deutet auf einen möglichen positiven, jedoch nicht signifikanten Zusammenhang hin. Die Heterogenität war substantiell ($I^2 = 65\%$), und auch das breite Prädiktionsintervall (0–3402) unterstreicht die Unsicherheit dieses gepoolten Effekts.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Befunden von Siegmann et al., die in ihrer Metaanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Angststörungen mit einer Odds Ratio von 2,3 konstatierten.²⁶ Allerdings ist zu beachten, dass jene Analyse keine Differenzierung nach der Art der Schilddrüsenfunktionsstörung vornahm und alle Formen der Hypothyreose als Ausdruck einer Autoimmunerkrankung wertete. Zudem schlossen Siegmann et al. auch nicht-bevölkerungsbasierte kleinere Fall-Kontroll-Studien ein, beides methodische Unterschiede, die möglicherweise die höheren Effektstärken in ihrer Analyse erklären.¹³⁹

Innerhalb unserer Übersicht stellte die Studie mit dem größten Stichprobenumfang einen Sonderfall dar: Sie fand keinen Zusammenhang zwischen TPO-Antikörpern und Angststörungen²⁷. Kleinere Studien hingegen berichteten tendenziell ausgeprägtere Effekte, wobei auch hier statistische Signifikanz durchweg fehlte^{29,101}. Dieses Muster steht im Einklang mit den Ergebnissen der bereits erwähnten groß angelegten Studie, die keinen Zusammenhang zwischen TPO-Antikörpernachweis und der Verordnung von Antidepressiva zeigte¹¹⁸. Da Antidepressiva häufig zur Behandlung affektiver und angstbezogener Störungen eingesetzt werden, stützt dieser Befund die Annahme, dass möglicherweise kein klinisch relevanter Zusammenhang mit Schilddrüsenautoimmunität besteht.

Einzelne Studien berichteten über Assoziationen mit spezifischen Angststörungen wie Panikstörung oder GAD. Diese Assoziationen erreichten jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz.¹⁰¹ Zudem stehen sie im Widerspruch zu den Ergebnissen von Bensenor et al., die eine inverse Beziehung zwischen subklinischer Hypothyreose und GAD bzw. Panikstörung berichteten¹⁰⁰. Da TPO-Antikörper typischerweise mit der Hashimoto-Thyreoiditis assoziiert sind⁴⁴, könnte dieser Befund auf einen eher protektiven Effekt

hinweisen. Ein solcher protektiver Effekt erscheint jedoch aus pathophysiologischer Perspektive nur schwer nachvollziehbar.

Die bereits im Kapitel zur Hyperthyreose diskutierte Studie, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen Angststörungen und der Endokriner Orbitopathie aufzeigte, lässt sich auch dem Themenfeld der Autoimmunität zuordnen. TED tritt typischerweise im Rahmen eines Morbus Basedow auf und ist pathophysiologisch mit einer Autoantikörper-vermittelten Aktivierung orbitaler Fibroblasten sowie immunologisch relevanter Zellen im periorbitalen Gewebe assoziiert – insbesondere durch TSH-Rezeptor-Antikörper.¹⁴⁰ Bereits im Kapitel der Hyperthyreose wurde erörtert, dass die beobachteten Angstsymptome möglicherweise weniger auf pathophysiologische Effekte der Hyperthyreose oder der Autoimmunität selbst zurückzuführen sind, sondern vielmehr Ausdruck psychosozialer Belastungen infolge ophthalmologischer Komplikationen wie Sehstörungen oder entstellender Veränderungen im Gesichtsbereich darstellen^{129,134}. Ob diesen Befunden ein immunvermittelter Mechanismus über TRAK-Antikörper zugrunde liegt oder ob sie primär als reaktive psychische Folgeerscheinungen zu interpretieren sind, bleibt offen und limitiert – wie bereits im vorangegangenen Kapitel diskutiert – die Aussagekraft hinsichtlich eines realen Zusammenhangs. Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper zwar als hochspezifisch für die Endokrine Orbitopathie gelten und in enger Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung stehen^{109,110}, ihr Nachweis jedoch kein obligates Diagnosekriterium darstellt¹⁴¹. Es existieren auch Fälle von TED, in denen keine TRAK nachweisbar sind^{108,141,142}.

Ein interessanter ergänzender Befund ergibt sich aus der genetischen Forschung: Zwei kürzlich veröffentlichte großangelegte genomweite Assoziationsstudien deuten auf eine gemeinsame immunogenetische Vulnerabilität hin, die sowohl Schilddrüsenerkrankungen als auch Angststörungen betreffen könnte^{97,143}.

Allerdings fanden Mendelsche Randomisierungsanalysen keine Hinweise für eine kausale Beziehung in irgendeine Richtung. Vielmehr sprechen die Daten für eine gemeinsame genetische Grundlage, ohne dass daraus ein direkter ätiologischer Zusammenhang ableitbar wäre.¹⁴⁴

5.4. Schilddrüsenerkrankungen und Depression

Die vorliegenden Ergebnisse sind Teil eines größeren Projekts, das auch Metaanalysen bevölkerungsbasierter Studien zum Zusammenhang zwischen Hypo- bzw. Hyperthyreose und Depression hervorbrachte^{30,31}. Bemerkenswert ist, dass es deutlich mehr Studien zu klinischer Depression als zu Angststörungen gibt, obwohl letztere gesellschaftlich hochrelevant und sogar häufiger sind⁷. In der systematischen Metaanalyse, welche den Zusammenhang zwischen Hypothyreose und klinischer Depression untersuchte, wurden 25 bevölkerungsbasierte Studien mit insgesamt 348.014 Teilnehmenden eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten einen schwachen, jedoch signifikanten Zusammenhang zwischen Hypothyreose und klinisch relevanter Depression (OR 1,3 [95 %-KI 1,08–1,57]). Bei der differenzierten Betrachtung der Subtypen wies insbesondere die manifeste Hypothyreose eine deutlich stärkere Assoziation auf (OR 1,77 [95 % KI 1,13–2,77]), während die subklinische Form lediglich eine schwache Verbindung zu depressiven Symptomen zeigte (OR 1,13 [95 %KI 1,01–1,28]). Zudem zeigte sich ein geschlechtsspezifischer Effekt: Während bei Frauen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Depression beobachtet wurde (OR 1,48 [95 %-KI 1,18–1,85]), ließ sich dieser bei Männern nicht nachweisen (OR 0,71 [95 %-KI 0,40–1,25]). Analog zu den Angsterkrankungen konnte auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen TPO-Antikörperpositivität und Depression festgestellt werden (OR 1,24 [95 %-KI 0,89–1,74]).³¹ Dies könnte ein weiteres Indiz dafür sein, dass immunologische Mechanismen bei der Entstehung affektiver und angstbezogener Störungen im Rahmen von Schilddrüsenerkrankungen weniger zentral sind als bislang vermutet.

Insgesamt deuten die Ergebnisse der Studie darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Depression in der Allgemeinbevölkerung geringer ist, als bisher in der klinischen Praxis angenommen wurde.

In einer weiteren Metaanalyse erfolgte die Erhebung des Zusammenhangs zwischen Hyperthyreose und Depressionen und es konnte hier tatsächlich ein signifikanter und robuster Zusammenhang festgestellt werden. Die gepoolte Odds Ratio lag bei 1,67 [95 %-CI: 1,49–1,87] und blieb über verschiedene Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen hinweg stabil. Anders als bei der Hypothyreose zeigten sich bei der Hyperthyreose keine eindeutigen geschlechtsspezifischen Unterschiede. Der Effekt war bei der manifesten Hyperthyreose ausgeprägter als bei subklinischen, was eher auf einen hormonellen als auf einen autoimmunen Erklärungsansatz hindeuten könnte. Als Erklärungsmodell für die Ergebnisse wurde ebenfalls der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf zentrale neuroendokrine Systeme, unter anderem auf serotonerge und noradrenerge Bahnen sowie auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse diskutiert.³⁰

Betrachtet man den Zusammenhang in umgekehrter Richtung, also im Sinne einer Inversionsanalyse, zeigt sich ein interessanter Befund aus einer aktuellen Auswertung von UK-Biobank-Daten: Ausgangspunkt war kein Schilddrüsenleiden, sondern ein positives Screening-Ergebnis für Depression/Angst im Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4). Bei diesen Proband:innen zeigte sich im 13-jährigen Follow-up eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, irgendeine Schilddrüsenerkrankung – Hyper-, Hypothyreose oder Autoimmunität – zu entwickeln.¹⁴⁵

Die Ergebnisse waren jedoch nicht für Multiplizität korrigiert, die Hazard Ratios überschritten nicht den Wert 1,9 und wurden nach Adjustierung kleiner. Zudem ist unklar, wie viele der gescreenten Personen tatsächlich eine klinische Diagnose einer Depression oder Angststörung hatten und inwieweit ein Detektionsbias die Ergebnisse beeinflusste. Sollten die Ergebnisse jedoch Bestand haben, würden sie gut zu den Effektstärken aus den Depressions-Metaanalysen passen^{30,31}.

5.5. Limitationen

Eine zentrale Limitation betrifft den metaanalytischen Bestandteil dieser Übersichtsarbeit. Zwar ermöglichen die durchgeführten Metaanalysen eine quantitative Zusammenfassung der verfügbaren, bevölkerungsbasierten Studien, doch ist ihre Aussagekraft deutlich eingeschränkt. Zum einen steht nur eine begrenzte Anzahl geeigneter Studien zur Verfügung, zum anderen variieren deren methodische Qualität, Studiendesign, Zielpopulationen und Definitionen psychischer Outcome-Variablen zum Teil erheblich. Hinzu kommt, dass sowohl klinische Diagnosen als auch selbstberichtete Daten verwendet wurden, die jeweils unterschiedlichen Verzerrungsrisiken unterliegen. Auch Unterschiede in der Operationalisierung von Angst, etwa zwischen generalisierter Angststörung, Panikstörung oder subklinischen Angstsymptomen, sowie die Einbeziehung spezifischer Subpopulationen (z. B. Patient:innen mit endokriner Orbitopathie) könnten zu systematischen Verzerrungen geführt haben. Diese Faktoren schränken die Verallgemeinerbarkeit der gepoolten Effektschätzungen ein. Vor diesem Hintergrund spiegeln die insgesamt nicht eindeutigen Ergebnisse der Metaanalysen vermutlich nicht nur das Fehlen eines starken kausalen Zusammenhangs wider, sondern auch die vorhandene methodische Variabilität und die teils geringe Datenverfügbarkeit in der bisherigen Literatur.

Zusätzliche Einschränkungen betreffen die Primärstudien, die in diese Arbeit einbezogen wurden. Insbesondere Studien, die kontinuierliche Laborparameter (z. B. TSH, fT3 oder fT4) analysierten, zeigten eine erhebliche Heterogenität hinsichtlich der Art der Erhebung und der eingesetzten statistischen Verfahren.

Des Weiteren nutzten die meisten Studien zwar randomisierte Stichproben oder vollständige Bevölkerungsregister, jedoch waren zwei Untersuchungen lediglich im weiteren Sinne bevölkerungsbasiert: Die Studie von Bensenor et al.¹⁰⁰ stützte sich auf eine Kohorte von Beschäftigten im öffentlichen Dienst, während Roberts et al.¹⁰³ Patient:innen aus hausärztlichen Praxen rekrutierten. Auch wenn diese Stichproben nicht vollständig repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung waren, gelten sie als vergleichsweise verzerrungsarm. Unterschiede im absoluten Risiko für Schilddrüsenerkrankungen oder Angstsymptome sind in diesen Gruppen zwar möglich, doch gibt es keine überzeugenden Hinweise darauf, dass sich relative Risikomaße substantiell von denen aus vollständig repräsentativen Bevölkerungsstichproben unterscheiden würden.

Ein weiterer zentraler Punkt betrifft die diagnostische Erfassung von Angsterkrankungen. Einige Studien verwendeten strukturierte klinische Interviews, basierend auf Klassifikationssystemen wie ICD-10 oder DSM-IV, während andere lediglich Fragebögen mit Cut-off-Werten einsetzten. Eine Untersuchung stützte sich ausschließlich auf

selbstberichtete Diagnosen, die anfällig für Erinnerungsverzerrungen und Fehlklassifikationen sein können⁹⁷. Diese Unterschiede in der Diagnosegüte erschweren die direkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zusätzlich.

Auch der Umgang mit kontinuierlichen psychopathologischen Skalen, wie etwa der HADS-A, stellt eine methodische Herausforderung dar. Zwar können solche Skalen fein abgestufte Unterschiede in der Symptomausprägung abbilden, doch ist fraglich, ob diese Unterschiede auch klinisch bedeutsam sind. So fanden Roberts et al. beispielsweise geringe Mittelwertsunterschiede auf der HADS-A-Skala zwischen Untergruppen. Doch selbst der höchste Wert im Konfidenzintervall (5,3) lag deutlich unter dem diagnostischen Schwellenwert von 8¹⁰³. Aus klinischer Sicht ist die Beobachtung marginaler Verschiebungen in subdiagnostischen Symptombereichen deutlich weniger relevant als der Nachweis eines Zusammenhangs mit klar diagnostizierten Angststörungen.

Daher empfiehlt es sich aus methodischer und klinischer Perspektive, dass zukünftige Studien stärker auf diagnostisch verlässliche Endpunkte fokussieren, anstatt auf symptomorientierte Skalen allein.

5.6. Ausblick

In unserer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse ließ sich kein konsistenter Zusammenhang zwischen klinischen oder subklinischen Schilddrüsenerkrankungen und Angststörungen in bevölkerungsbasierten Studien nachweisen. Diese Befundlage könnte einerseits auf die begrenzte Datenverfügbarkeit zurückzuführen sein, andererseits aber auch dafür sprechen, dass kein relevanter Zusammenhang besteht.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse lassen sich folgende mögliche Implikationen für die klinische Praxis ableiten:

Derzeit stehen für beide Krankheitsbilder – sowohl für Schilddrüsenfunktionsstörungen als auch für Angsterkrankungen – etablierte, leitliniengestützte Behandlungsalgorithmen zur Verfügung, die unabhängig voneinander und indikationsbezogen anzuwenden sind.

Dabei kann sich in der klinischen Praxis die Frage ergeben, ob bei Patient:innen mit Angsterkrankungen auch geringfügige Veränderungen der Schilddrüsenparameter als behandlungsbedürftig einzustufen sind. Unter Berücksichtigung der derzeit verfügbaren Evidenz erscheint eine Therapie leichter TSH-Abweichungen ($< 10 \text{ mU/l}$) mit dem Ziel der Besserung einer Angsterkrankung nicht indiziert, sofern keine eigenständige endokrinologische Behandlungsindikation vorliegt.

Bezüglich der Basisdiagnostik bei Erstmanifestation einer Angststörung empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie routinemäßig eine Laboruntersuchung einschließlich Bestimmung der Schilddrüsenparameter⁷⁹. Vor dem Hintergrund der hier vorliegenden Ergebnisse kann jedoch erwogen werden, die Notwendigkeit einer routinemäßigen TSH-Testung kritisch zu hinterfragen. Eine solche Bestimmung könnte gegebenenfalls auf Patient:innen mit spezifischen Verdachtsmomenten beschränkt werden – etwa bei bekannter oder familiärer Schilddrüsenerkrankung, bei klinischen Hinweisen auf eine hypo- oder hyperthyreote Stoffwechsellage (beispielsweise ungeklärten Gewichtsveränderungen, Tachykardie, Schwitzen oder Menstruationsstörungen) oder bei anderen auffälligen anamnestischen Befunden. Gleichwohl sollte berücksichtigt werden, dass die Bestimmung des TSH-Wertes eine einfache, rasch verfügbare und kosteneffiziente Untersuchung darstellt, die bei minimaler Belastung für die Patient:innen potenziell relevante Begleiterkrankungen aufdecken kann.

Abschließend ist festzuhalten, dass die hier dargestellten Überlegungen als Interpretation der vorliegenden wissenschaftlichen Daten zu verstehen sind und der kritischen Einordnung der Evidenzlage im klinischen Kontext dienen, ohne den Anspruch allgemeingültiger Handlungsempfehlungen zu erheben. Um die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Angststörungen sowie den daraus resultierenden Konsequenzen für die klinische Praxis abschließend

beurteilen zu können, sind weitere Studien erforderlich, die eine valide und standardisierte Erhebung beider Krankheitsbilder gewährleisten.

6. Literaturverzeichnis

1. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51. doi:10.1093/bmb/ldr030
2. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* Jul 11 1996;335(2):99-107. doi:10.1056/nejm199607113350206
3. Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:1020709. doi:10.3389/fpubh.2022.1020709
4. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* Mar 2014;99(3):923-31. doi:10.1210/jc.2013-2409
5. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, 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.* Feb 2002;87(2):489-99. doi:10.1210/jcem.87.2.8182
6. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* Aug 27 2016;388(10047):906-918. doi:10.1016/s0140-6736(16)00278-6
7. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* Sep 2011;21(9):655-79. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
8. Andlin-Sobocki P, Wittchen HU. Cost of anxiety disorders in Europe. *Eur J Neurol.* Jun 2005;12 Suppl 1:39-44. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01196.x
9. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* Aug 2005;15(4):357-76. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.04.012
10. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* Sep 2015;17(3):327-35. doi:10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow
11. Mintziori G, Kita M, Duntas L, Goulis DG. Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management. *J Endocrinol Invest.* Aug 2016;39(8):849-53. doi:10.1007/s40618-016-0452-6
12. Mattesi G, Di Michele S, Mele D, et al. Thyroid dysfunction on the heart: clinical effects, prognostic impact and management strategies. *Monaldi Arch Chest Dis.* Mar 24 2022;92(4)doi:10.4081/monaldi.2022.2145
13. Showraki M, Showraki T, Brown K. Generalized Anxiety Disorder: Revisited. *Psychiatr Q.* Sep 2020;91(3):905-914. doi:10.1007/s11126-020-09747-0
14. Rickels K, Rynn M. Overview and clinical presentation of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am.* Mar 2001;24(1):1-17. doi:10.1016/s0193-953x(05)70203-3
15. Robinson JT, McGhie J, Severs E, et al. Anxiety states in the army associated with overactivity of the thyroid. *Int Rec Med Gen Pract Clin.* Jul 1956;169(7):439-52.
16. Chanoine JP, Alex S, Fang SL, et al. Role of transthyretin in the transport of thyroxine from the blood to the choroid plexus, the cerebrospinal fluid, and the brain. *Endocrinology.* 1992;130(2):933-938. doi:10.1210/endo.130.2.1733735
17. Visser WE, Friesema EC, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends Endocrinol Metab.* Mar 2008;19(2):50-6. doi:10.1016/j.tem.2007.11.003
18. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol.* Jun 2008;20(6):784-94. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01733.x
19. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry.* 2002;7(2):140-56. doi:10.1038/sj.mp.4000963

20. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*. Apr 2017;18(3):162-214. doi:10.1080/15622975.2016.1190867
21. Eison MS. Serotonin: a common neurobiologic substrate in anxiety and depression. *J Clin Psychopharmacol*. Jun 1990;10(3 Suppl):26s-30s.
22. Leyhe T, Müssig K. Cognitive and affective dysfunctions in autoimmune thyroiditis. *Brain Behav Immun*. Oct 2014;41:261-6. doi:10.1016/j.bbi.2014.03.008
23. Won E, Kim YK. Neuroinflammation-Associated Alterations of the Brain as Potential Neural Biomarkers in Anxiety Disorders. *Int J Mol Sci*. Sep 7 2020;21(18)doi:10.3390/ijms21186546
24. Wei Q, Zhang H, Guan H, Song X, Zhou H. Brain alteration of autoimmune thyroid disease: Neuropsychiatric impact, neuroimaging insights, and neurobiological implications. *Front Neuroendocrinol*. Oct 2024;75:101159. doi:10.1016/j.yfrne.2024.101159
25. Cai YJ, Wang F, Chen ZX, et al. Hashimoto's thyroiditis induces neuroinflammation and emotional alterations in euthyroid mice. *J Neuroinflammation*. Oct 29 2018;15(1):299. doi:10.1186/s12974-018-1341-z
26. 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*. Jun 1 2018;75(6):577-584. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0190
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*. Jul 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*. Nov 2005;59(5):263-8. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.04.002
29. Ittermann T, Völzke H, Baumeister SE, Appel K, Grabe HJ. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Sep 2015;50(9):1417-25. doi:10.1007/s00127-015-1043-0
30. Bode H, Ivens B, Bschor T, Schwarzer G, Henssler J, Baethge C. Hyperthyroidism and clinical depression: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. Sep 5 2022;12(1):362. doi:10.1038/s41398-022-02121-7
31. 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*. Dec 1 2021;78(12):1375-1383. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2506
32. Ortega-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol*. Jun 13 2016;6(3):1387-428. doi:10.1002/cphy.c150027
33. Fekete C, Lechan RM. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocr Rev*. Apr 2014;35(2):159-94. doi:10.1210/er.2013-1087
34. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. Apr 2014;94(2):355-82. doi:10.1152/physrev.00030.2013
35. de Souza JS. Thyroid hormone biosynthesis and its role in brain development and maintenance. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2024;142:329-365. doi:10.1016/bs.apcsb.2023.12.024
36. Pagnin M, Kondos-Devic D, Chincarini G, Cumberland A, Richardson SJ, Tolcos M. Role of thyroid hormones in normal and abnormal central nervous system myelination in humans and rodents. *Front Neuroendocrinol*. Apr 2021;61:100901. doi:10.1016/j.yfrne.2021.100901
37. Giannocco G, Kizys MML, Maciel RM, de Souza JS. Thyroid hormone, gene expression, and Central Nervous System: Where we are. *Semin Cell Dev Biol*. Jun 2021;114:47-56. doi:10.1016/j.semcdb.2020.09.007

38. Salazar P, Cisternas P, Martinez M, Inestrosa NC. Hypothyroidism and Cognitive Disorders during Development and Adulthood: Implications in the Central Nervous System. *Mol Neurobiol.* Apr 2019;56(4):2952-2963. doi:10.1007/s12035-018-1270-y
39. Sawicka-Gutaj N, Zawalna N, Gut P, Ruchała M. Relationship between thyroid hormones and central nervous system metabolism in physiological and pathological conditions. *Pharmacol Rep.* Oct 2022;74(5):847-858. doi:10.1007/s43440-022-00377-w
40. Bauer M, Silverman DHS, Schlagenhaut F, et al. Brain Glucose Metabolism in Hypothyroidism: A Positron Emission Tomography Study before and after Thyroid Hormone Replacement Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009;94(8):2922-2929. doi:10.1210/jc.2008-2235
41. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet.* Oct 5 2024;404(10460):1347-1364. doi:10.1016/s0140-6736(24)01614-3
42. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews.* 2015/02/01/ 2015;14(2):174-180. doi:<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>
43. 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.* Oct 2020;19(10):102649. doi:10.1016/j.autrev.2020.102649
44. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* Apr-May 2014;13(4-5):391-7. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.007
45. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Mar 2005;19(1):1-15. doi:10.1016/j.beem.2004.11.003
46. Amouzegar A, Gharibzadeh S, Kazemian E, Mehran L, Tohidi M, Azizi F. The Prevalence, Incidence and Natural Course of Positive Antithyroperoxidase Antibodies in a Population-Based Study: Tehran Thyroid Study. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169283. doi:10.1371/journal.pone.0169283
47. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Aggregation of Thyroid Autoantibodies in Twins from Opposite-Sex Pairs Suggests that Microchimerism May Play a Role in the Early Stages of Thyroid Autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009;94(11):4439-4443. doi:10.1210/jc.2009-0813
48. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res.* Sep 2015;47(10):702-10. doi:10.1055/s-0035-1548832
49. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2000;85(2):536-9. doi:10.1210/jcem.85.2.6385
50. Ralli M, De Virgilio A, Artico M, Longo L, de Vincentiis M, Greco A. New insights into the etiopathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: The role of genetics and epigenetics. *Autoimmunity Reviews.* 2018/10/01/ 2018;17(10):1065-1066. doi:<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.004>
51. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Hryniewicka J, et al. Pregnancy-associated thyroid disorders: the role of genetic, epigenetic, and oxidative stress factors. *Rev Endocr Metab Disord.* Aug 2025;26(4):679-692. doi:10.1007/s11154-025-09974-5
52. Wrońska K, Hałas M, Szczuko M. The Role of the Immune System in the Course of Hashimoto's Thyroiditis: The Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci.* Jun 23 2024;25(13)doi:10.3390/ijms25136883
53. Shukla SK, Singh G, Ahmad S, Pant P. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microb Pathog.* Mar 2018;116:279-288. doi:10.1016/j.micpath.2018.01.004
54. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* May 2021;44(5):883-890. doi:10.1007/s40618-020-01477-1

55. Brix TH, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Apr 2012;76(4):457-64. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x
56. Mikulska AA, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, Ruchała M, Głowska FK. Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management-An Overview. *Int J Mol Sci*. Jun 13 2022;23(12)doi:10.3390/ijms23126580
57. Mazziere A, Montanucci P, Basta G, Calafiore R. The role behind the scenes of Tregs and Th17s in Hashimoto's thyroiditis: Toward a pivotal role of FOXP3 and BACH2. *Front Immunol*. 2022;13:1098243. doi:10.3389/fimmu.2022.1098243
58. Kristensen B, Hegedüs L, Madsen HO, Smith TJ, Nielsen CH. Altered balance between self-reactive T helper (Th)17 cells and Th10 cells and between full-length forkhead box protein 3 (FoxP3) and FoxP3 splice variants in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. Apr 2015;180(1):58-69. doi:10.1111/cei.12557
59. Wang Y, Fang S, Zhou H. Pathogenic role of Th17 cells in autoimmune thyroid disease and their underlying mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Mar 2023;37(2):101743. doi:10.1016/j.beem.2023.101743
60. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. *JAMA*. 2023;330(15):1472-1483. doi:10.1001/jama.2023.19052
61. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid®*. 2016/10/01 2016;26(10):1343-1421. doi:10.1089/thy.2016.0229
62. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Apr 2023;11(4):282-298. doi:10.1016/s2213-8587(23)00005-0
63. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. Oct 20 2016;375(16):1552-1565. doi:10.1056/NEJMra1510030
64. Hansen M, Cheever A, Weber KS, O'Neill KL. Characterizing the Interplay of Lymphocytes in Graves' Disease. *Int J Mol Sci*. Apr 6 2023;24(7)doi:10.3390/ijms24076835
65. Jiang Z, Huang L, Chen L, Cai H, Huang H. Follicular helper T cells in Graves' disease: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Jun 1 2025;328(6):E952-e961. doi:10.1152/ajpendo.00023.2025
66. Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. *J Immunol*. Jun 15 2003;170(12):6348-54. doi:10.4049/jimmunol.170.12.6348
67. Hegazi MO, Ahmed S. Atypical clinical manifestations of graves' disease: an analysis in depth. *J Thyroid Res*. 2012;2012:768019. doi:10.1155/2012/768019
68. Szuhany KL, Simon NM. Anxiety Disorders: A Review. *Jama*. Dec 27 2022;328(24):2431-2445. doi:10.1001/jama.2022.22744
69. Horenstein A, Heimberg RG. Anxiety disorders and healthcare utilization: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. Nov 2020;81:101894. doi:10.1016/j.cpr.2020.101894
70. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. Jun 2005;62(6):593-602. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593
71. 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*. Jun 2005;62(6):617-27. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
72. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. Oct 2001;158(10):1568-78. doi:10.1176/appi.ajp.158.10.1568

73. Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Hettema JM. Genetics of anxiety disorders: Genetic epidemiological and molecular studies in humans. *Psychiatry Clin Neurosci*. Jul 2015;69(7):388-401. doi:10.1111/pcn.12291
74. Schiele MA, Domschke K. Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes Brain Behav*. Mar 2018;17(3):e12423. doi:10.1111/gbb.12423
75. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000;12 Suppl 1:2-19. doi:10.1002/1520-6394(2000)12:1+<2::Aid-da2>3.0.Co;2-4
76. Merkouris E, Brasinika A, Patsiavoura M, et al. Molecular Basis of Anxiety: A Comprehensive Review of 2014-2024 Clinical and Preclinical Studies. *Int J Mol Sci*. Jun 5 2025;26(11)doi:10.3390/ijms26115417
77. Arora I, Mal P, Arora P, Paul A, Kumar M. GABAergic implications in anxiety and related disorders. *Biochem Biophys Res Commun*. Sep 10 2024;724:150218. doi:10.1016/j.bbrc.2024.150218
78. (WHO). W. (2019). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision (ICD-10) – Version 2019. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).
79. (AWMF). AdWMF. S3-Leitlinie Angststörungen. Langfassung – AWMF-Registernr. 051-028. 2014. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-028.html>.
80. Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. Jul 2015;30(4):183-92. doi:10.1097/yic.0000000000000078
81. Walker E, Hernandez AV, Kattan MW. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleve Clin J Med*. Jun 2008;75(6):431-9. doi:10.3949/ccjm.75.6.431
82. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean J Intern Med*. Mar 2018;33(2):277-283. doi:10.3904/kjim.2016.195
83. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *Bmj*. Dec 6 1997;315(7121):1533-7. doi:10.1136/bmj.315.7121.1533
84. Forrest JL, Miller SA. Enhancing your practice through evidence-based decision making. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2001/07/01/ 2001;1(1):51-57. doi:<https://doi.org/10.1067/med.2001.116393>
85. Rao G, Lopez-Jimenez F, Boyd J, et al. Methodological Standards for Meta-Analyses and Qualitative Systematic Reviews of Cardiac Prevention and Treatment Studies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(10):e172-e194. doi:doi:10.1161/CIR.0000000000000523
86. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. Mar 29 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
87. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. Apr 19 2000;283(15):2008-12. doi:10.1001/jama.283.15.2008
88. Wells GA SB, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing
the quality of nonrandomised studies in
meta-analyses. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
89. Bucchieri S, Sodeck GH, Capodanno D. Statistical primer: methodology and reporting of meta-analyses. *Eur J Cardiothorac Surg*. Apr 1 2018;53(4):708-713. doi:10.1093/ejcts/ezy004
90. Kunze KN, Kay J, Pareek A, et al. A guide to appropriately planning and conducting meta-analyses: part 2-effect size estimation, heterogeneity and analytic

- approaches. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* May 2023;31(5):1629-1634.
doi:10.1007/s00167-023-07328-9
91. Afonso J, Ramirez-Campillo R, Clemente FM, Büttner FC, Andrade R. The Perils of Misinterpreting and Misusing "Publication Bias" in Meta-analyses: An Education Review on Funnel Plot-Based Methods. *Sports Med.* Feb 2024;54(2):257-269.
doi:10.1007/s40279-023-01927-9
 92. Gaberšček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol.* Sep 2011;7(5):697-706; quiz 707.
doi:10.1586/eci.11.42
 93. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin Chem.* May 2015;61(5):704-13.
doi:10.1373/clinchem.2014.236646
 94. Carra MC, Romandini P, Romandini M. Risk of Bias Evaluation of Cross-Sectional Studies: Adaptation of the Newcastle-Ottawa Scale. *J Periodontol Res.* Apr 28 2025;doi:10.1111/jre.13405
 95. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* Aug 2010;19(3):227-9.
 96. Umaroglu M. OP. metaHUN: a web tool for meta-analysis [Oral Presentation].
 97. Soheili-Nezhad S, Sprooten E, Tendolkar I, Medici M. Exploring the Genetic Link Between Thyroid Dysfunction and Common Psychiatric Disorders: A Specific Hormonal or a General Autoimmune Comorbidity. *Thyroid.* Feb 2023;33(2):159-168.
doi:10.1089/thy.2022.0304
 98. Lee TC, Radha-Saseendrakumar B, Delavar A, et al. Evaluation of Depression and Anxiety in a Diverse Population With Thyroid Eye Disease Using the Nationwide NIH All of Us Database. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* May-Jun 01 2023;39(3):281-287.
doi:10.1097/iop.0000000000002318
 99. Shrestha S, Bloom MS, Yucel R, et al. Thyroid function and neuropsychological status in older adults. *Physiol Behav.* Oct 1 2016;164(Pt A):34-9.
doi:10.1016/j.physbeh.2016.05.037
 100. 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).* Feb 2016;84(2):250-256. doi:10.1111/cen.12719
 101. 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.* Aug 18 2004;4:25. doi:10.1186/1471-244x-4-25
 102. Panicker V, Evans J, Bjørro T, Asvold BO, Dayan CM, Bjerkeset O. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the HUNT study. *Clin Endocrinol (Oxf).* Oct 2009;71(4):574-80. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03521.x
 103. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med.* Oct 17 2006;145(8):573-81. doi:10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00006
 104. Samuels MH, Kaimal R, Waring A, et al. Thyroid Function Variations Within the Reference Range Do Not Affect Quality of Life, Mood, or Cognitive Function in Community-Dwelling Older Men. *Thyroid.* Sep 2016;26(9):1185-94.
doi:10.1089/thy.2016.0104
 105. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* Jun 1983;67(6):361-70. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 106. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *Bmj.* Oct 8 1988;297(6653):897-9.
doi:10.1136/bmj.297.6653.897
 107. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg PR, Jacobs G. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2).* vol IV. 1983.

108. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, et al. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid*. Dec 2022;32(12):1439-1470. doi:10.1089/thy.2022.0251
109. Diana T, Kahaly GJ. Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Thyroid Eye Disease-Methodology and Clinical Applications. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. Jul/Aug 2018;34(4S Suppl 1):S13-s19. doi:10.1097/iop.0000000000001053
110. Stan MN, Algeciras-Schimnich A, Murthy V, Thapa P, Araki N. Diagnostic Utility of a New Assay for Thyroid Stimulating Immunoglobulins in Graves' Disease and Thyroid Eye Disease. *Thyroid*. Feb 2022;32(2):170-176. doi:10.1089/thy.2021.0299
111. Steenen SA, van Wijk AJ, van der Heijden GJ, van Westrhenen R, de Lange J, de Jongh A. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. Feb 2016;30(2):128-39. doi:10.1177/0269881115612236
112. Archer C, Wiles N, Kessler D, Turner K, Caldwell DM. Beta-blockers for the treatment of anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. Jan 1 2025;368:90-99. doi:10.1016/j.jad.2024.09.068
113. Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedüs L. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid*. May 2014;24(5):802-8. doi:10.1089/thy.2013.0555
114. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2010;95(3):1095-104. doi:10.1210/jc.2009-1977
115. Roos A, Links TP, de Jong-van den Berg LT, Gans RO, Wolffenbuttel BH, Bakker SJ. Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects. *Eur J Intern Med*. Dec 2010;21(6):555-9. doi:10.1016/j.ejim.2010.09.001
116. Ehlers M, Jordan AL, Feldkamp J, et al. Anti-Thyroperoxidase Antibody Levels >500 IU/ml Indicate a Moderately Increased Risk for Developing Hypothyroidism in Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res*. Sep 2016;48(10):623-629. doi:10.1055/s-0042-112815
117. Shimizu Y, Matsuyama M, Noguchi Y, et al. Association between anti-thyroid peroxidase antibody and thyroid stimulating hormone: a cross-sectional study. *Sci Rep*. Sep 1 2023;13(1):14358. doi:10.1038/s41598-023-40275-6
118. Jensen CZ, la Cour JL, Watt T, et al. Association of Levothyroxine Treatment and Thyroid Peroxidase Antibodies with Antidepressant Use: A Danish Population-Based Longitudinal Study. *Thyroid*. Dec 2022;32(12):1477-1487. doi:10.1089/thy.2022.0335
119. Eckert A, Galler A, Papsch M, et al. Are psychiatric disorders associated with thyroid hormone therapy in adolescents and young adults with type 1 diabetes? *J Diabetes*. Jul 2021;13(7):562-571. doi:10.1111/1753-0407.13145
120. Tareke M, Bayeh AB, Birhanu M, Belete A. Psychological distress among people living with chronic medical illness and the general population, Northwest Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *PLoS One*. 2022;17(12):e0278235. doi:10.1371/journal.pone.0278235
121. Piane GM, Smith TC. Building an evidence base for the co-occurrence of chronic disease and psychiatric distress and impairment. *Prev Chronic Dis*. Oct 23 2014;11:E188. doi:10.5888/pcd11.140211
122. Adzrago D, Williams DR, Williams F. Multiple chronic diseases and psychological distress among adults in the United States: the intersectionality of chronic diseases, race/ethnicity, immigration, sex, and insurance coverage. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Jan 2025;60(1):181-199. doi:10.1007/s00127-024-02730-1
123. Gebreyohannes EA, Gebresillassie BM, Mulugeta F, Dessu E, Abebe TB. Treatment burden and health-related quality of life of patients with multimorbidity: a cross-sectional study. *Qual Life Res*. Nov 2023;32(11):3269-3277. doi:10.1007/s11136-023-03473-3

124. Sav A, King MA, Whitty JA, et al. Burden of treatment for chronic illness: a concept analysis and review of the literature. *Health Expect.* Jun 2015;18(3):312-24. doi:10.1111/hex.12046
125. Heckman BW, Mathew AR, Carpenter MJ. Treatment Burden and Treatment Fatigue as Barriers to Health. *Curr Opin Psychol.* Oct 1 2015;5:31-36. doi:10.1016/j.copsyc.2015.03.004
126. Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatr Clin North Am.* Jun 1998;21(2):277-92. doi:10.1016/s0193-953x(05)70005-8
127. Swann AC. Thyroid hormone and norepinephrine: effects on alpha-2, beta, and reuptake sites in cerebral cortex and heart. *J Neural Transm.* 1988;71(3):195-205. doi:10.1007/bf01245713
128. Clarke A, Rumsey N, Collin JR, Wyn-Williams M. Psychosocial distress associated with disfiguring eye conditions. *Eye (Lond).* Jan 2003;17(1):35-40. doi:10.1038/sj.eye.6700234
129. Jensen AL, Harder I. The impact of bodily change on social behaviour in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Scand J Caring Sci.* Jun 2011;25(2):341-9. doi:10.1111/j.1471-6712.2010.00832.x
130. Wickwar S, McBain HB, Ezra DG, Hirani SP, Rose GE, Newman SP. Which factors are associated with quality of life in patients with Graves' orbitopathy presenting for orbital decompression surgery? *Eye (Lond).* Jul 2015;29(7):951-7. doi:10.1038/eye.2015.76
131. Farid M, Roch-Levecq AC, Levi L, Brody BL, Granet DB, Kikkawa DO. Psychological disturbance in graves ophthalmopathy. *Arch Ophthalmol.* Apr 2005;123(4):491-6. doi:10.1001/archoph.123.4.491
132. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* Oct 2005;63(4):395-402. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02352.x
133. Park JJ, Sullivan TJ, Mortimer RH, Wagenaar M, Perry-Keene DA. Assessing quality of life in Australian patients with Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol.* Jan 2004;88(1):75-8. doi:10.1136/bjo.88.1.75
134. Estcourt S, Vaidya B, Quinn A, Shepherd M. The impact of thyroid eye disease upon patients' wellbeing: a qualitative analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* Apr 2008;68(4):635-9. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03087.x
135. Al-Badri WKW, Jellema HM, Potvin A, van Nispen RMA, Bisschop PH, Saeed P. Psychological aspects of Graves' ophthalmopathy. *Endocr Connect.* Sep 1 2024;13(9)doi:10.1530/ec-24-0259
136. Brandt F, Thvilum M, Almind D, et al. Hyperthyroidism and psychiatric morbidity: evidence from a Danish nationwide register study. *Eur J Endocrinol.* Feb 2014;170(2):341-8. doi:10.1530/eje-13-0708
137. Bauer M, Berman SM, Schlagenhaut F, et al. Regional cerebral glucose metabolism and anxiety symptoms in bipolar depression: effects of levothyroxine. *Psychiatry Res.* Jan 30 2010;181(1):71-6. doi:10.1016/j.psychres.2009.07.001
138. Pilhatsch M, T JS, Stahl P, et al. Treatment of bipolar depression with supraphysiologic doses of levothyroxine: a randomized, placebo-controlled study of comorbid anxiety symptoms. *Int J Bipolar Disord.* Oct 4 2019;7(1):21. doi:10.1186/s40345-019-0155-y
139. Baethge C. Autoimmune Thyroiditis and Depression. *JAMA Psychiatry.* Nov 1 2018;75(11):1204. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2411
140. Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol.* Sep 2011;22(5):385-90. doi:10.1097/ICU.0b013e3283499446
141. Wiersinga WM, Eckstein AK, Žarković M. Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Jul 2025;13(7):600-614. doi:10.1016/s2213-8587(25)00066-x

142. Lai KKH, Aljufairi F, Sebastian JU, et al. Low clinical activity score, 'progressive' thyroid eye disease: presentations of 1439 patients from a tertiary centre in Hong Kong. *Br J Ophthalmol*. May 30 2025;109(6):715-720. doi:10.1136/bjo-2024-325346
143. Zhou J, Zhu L. Shared genetic links between hypothyroidism and psychiatric disorders: evidence from a comprehensive genetic analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1370019. doi:10.3389/fendo.2024.1370019
144. Su J, Zhang J, Zhu H, Lu J. Association of anxiety disorder, depression, and bipolar disorder with autoimmune thyroiditis: A bidirectional two-sample mendelian randomized study. *J Affect Disord*. Jan 1 2025;368:720-726. doi:10.1016/j.jad.2024.09.132
145. Fan T, Luo X, Li X, Shen Y, Zhou J. The Association between Depression, Anxiety, and Thyroid Disease: A UK Biobank Prospective Cohort Study. *Depress Anxiety*. 2024;2024:8000359. doi:10.1155/2024/8000359

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Prisma-Flow-Diagramm	29
Abbildung 2. Forest-Plot: Random-Effects-Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen Hypothyreose und klinischer Angst in populationsbasierten Studien	35
Abbildung 3. Forest-Plot: Metaanalyse mit Random-Effects-Modell zu Hyperthyreose und klinisch relevanter Angst in populationsbasierten Studien	39

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Interpretation der I^2 -Statistik	28
Tabelle 1. Studiencharakteristiken	32
Tabelle 2. Random-Effects-Metaanalysen zu Zusammenhängen zwischen der Hypothyreose und Angststörungen in populationsbasierten Studien.	34
Tabelle 3. Random-Effects-Metaanalysen zu Zusammenhängen zwischen der Hyperthyreose und Angststörungen in populationsbasierten Studien.	38