

Können stressful life events einen Morbus Basedow auslösen?

Univ. Prof. Dr. Michael Weissel

Praxis für Innere Medizin (Schwerpunkt Schilddrüse)

1080 Wien, Schlüsselgasse 1/3

Die erste Beschreibung der Klinik einer Hyperthyreose durch *Perry* im Jahre 1808 (posthum 1825 publiziert) lässt die Vermutung aufkommen, dass Stress ein bedeutender Trigger eines Morbus Basedow sein könnte: die junge Patientin "Elizabeth S" entwickelt einige Wochen nach einem Sturz aus dem Rollstuhl eine sehr gut geschilderte Hyperthyreose. Auffällig allerdings ist, dass *Perry* darauf hinweist, dass bei dem Sturz nicht viel passiert ist. Die die Hyperthyreose auslösende Aufregung scheint also etwas übertrieben.

Carl von Basedow's erster Fall (publiziert 1840) entwickelte Wochen bis Monate nach geschäftlichen Misserfolgen eine eindrucksvolle Hyperthyreose mit Exophthalmus. Besonders schön wird das Symptom der Thermophobie in diesem Fall beschrieben: „*wobei er sich leidenschaftlich gern der kalten Zugluft aussetzte und eine angenehme Abkühlung darin fand, die Brustbekleidung gegen kalten Regen, Wind und Schneegestöber zu öffnen...*“ Der ausgiebige Stress zusammen mit einer Brechdurchfalls-erkrankung schien für Basedow die Symptomatik auszulösen.

In der 2. Ausgabe des Lehrbuchs „Thyroid and its Diseases“ (1948) von JH Means aus dem Massachusetts General Hospital in Boston wird von einem vorher gesunden und psychisch unauffälligen Patienten berichtet, der nach einem relativ banalen Autounfall

innerhalb von drei Wochen das Vollbild einer Hyperthyreose mit Struma und Exophthalmus „exophthalmic goiter“ entwickelte.

Diese drei Fälle sollen nur als pars pro toto dafür stehen, dass es in der alten Literatur viele, großteils überzeugende Fallbeschreibungen einer Hyperthyreose – zumeist mit Exophthalmus also eines Morbus Basedow - nach einem akuten Stressereignis gibt. Relativ rezent (Vita et al 2009) wurde von einer 18jährigen Frau berichtet, die nach wiederkehrendem Stress 2-mal ein Morbus Basedow Rezidiv mit dokumentiertem TSH-Rezeptor Antikörper Anstieg durchmachte.

Dr. Israel Bram wies 1927 daraufhin, dass eine genaue Anamnese von Patienten mit „exophthalmic Goiter“ fast immer ergäbe, dass dieser und/oder ein Diabetes mellitus in der Familie gehäuft vorkomme und außerdem, dass der Beginn der Symptomatik nach einem psychisch belastenden Stressereignis eintritt.

Aber auch chronischer Stress, wie ihn zum Beispiel Überlebende des Holocaust oder Kriegsoffer durchgemacht hatten, scheint mit einer signifikant erhöhten Inzidenz von Hyperthyreose einherzugehen. Im englischen Schrifttum wird interessanterweise vom „Kriegs-Basedow“ (sic!) gesprochen. Wahrscheinlich weil die ersten Berichte aus beiden Weltkriegen stammten – mit allerdings mangelhafter Dokumentation. Am besten dokumentiert wurde der Jugoslawien Krieg (Paunkovic et al 1992), wo es in einer besonders umkämpften Region zu einer 5-6 -fach erhöhten Häufigkeit von Morbus Basedow mit gleichzeitig unveränderter Häufigkeit der toxisch multinodulären Struma kam. Leider hat diese schöne Studie einen gravierenden Nachteil: es wurde in derselben Zeit die Jod-Salz-Prophylaxe von 10mg auf 20mg/kg Vollsalz erhöht. Solche Maßnahmen können bekanntermaßen vorübergehend die Häufigkeit einer autoimmun bedingten Schilddrüsenerkrankung erhöhen. Die beobachtete Häufung des Morbus Basedow kann daher in diesem Fall leider nicht

nur auf den Kriegs-bedingten Stress, sondern möglicherweise auch auf die Erhöhung der Jod zufuhr zurückgeführt werden.

Mit Fall kontrollierten Studien wollte man in den 90er Jahren die Bedeutung von Stress bei der Entstehung des Morbus Basedow evaluieren. Dazu wurden den Patienten Fragebögen vorgelegt, in denen sie nach stressful life events innerhalb eines bestimmten Zeitraums vor der Diagnose Stellung gefragt wurden. Diese Ereignisse mussten sie als positiv oder negativ einordnen und auf einer willkürlichen Skala beurteilen, wie schwerwiegend sie diese empfanden. Tab. 1 fasst die Ergebnisse von 7 solchen im letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts durchgeführten Studien zusammen:

Tab.1.

Erstautor (Jahr der Publikation)	Winsa et al 1991	Sonino et al 1993	Kung 1995	Radosavljevic et al 1996	Yoshiuchi et al 1998	Martin du Pan 1998	Matos- Santos et al 2001
Morbus Basedow- Patienten	208	70	95 (15m)	100 (7m)	228 (46m)	98 (12m)	31
Gesunde Kontrollen	372	70	95	100	228	97	31
Toxisch nod. Strumen	0	0	0	0	0	0	31
Auswertungs Zeitraum	12 Mon	12 Mon	12 Mon	12 Mon	12 Mon	6 Mon	12 Mon
Korrelation mit „stressful life events“	Ja	ja	ja	Ja	ja	nein	ja
Korrelation	Ja	n.u.	ja	n.u.	n.u.	nein	ja

mit negativen Events							
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Wie man dieser Tab.1 entnehmen kann, wurden bei 6 von den 7 Studien eine signifikante Korrelation vor allem mit den negativ empfundenen stressful life events zum Morbus Basedow erhoben. Möglicherweise war bei der einen Studie der ausgewertete Zeitraum vor Erstellung der Diagnose mit 6 Monaten zu kurz für eine signifikante Korrelation. Bei den anderen 6 Studien lag der ausgewertete Zeitraum bei 12 Monaten.

Die in der Tab. 1 angeführte Studie von Yoshiuchi et al (1998) ist insofern besonders bemerkenswert, als dass sie die Korrelation Morbus Basedow und Stress nur bei Frauen erheben konnte. Dafür war aber der Nikotinkonsum ein fast gleichwertigen Risiko Parameter (siehe Tab. 2).

Bei Männern (immerhin 46 Patienten) konnten die Autoren interessanterweise keine signifikante Korrelation erheben. Vielleicht hängt das damit zusammen, dass Männer auf Stress mit einer anderen CSF Ausschüttung als Frauen reagieren, wie kürzlich (*D.A. Bangasser and R.J. Valentino Chicago 2015*) berichtet wurde.

Tab.2: Risiko für Frauen (n=182), einen M. Basedow zu entwickeln in Abhängigkeit von Stress und Rauchen (Yoshiuchi et al 1998).

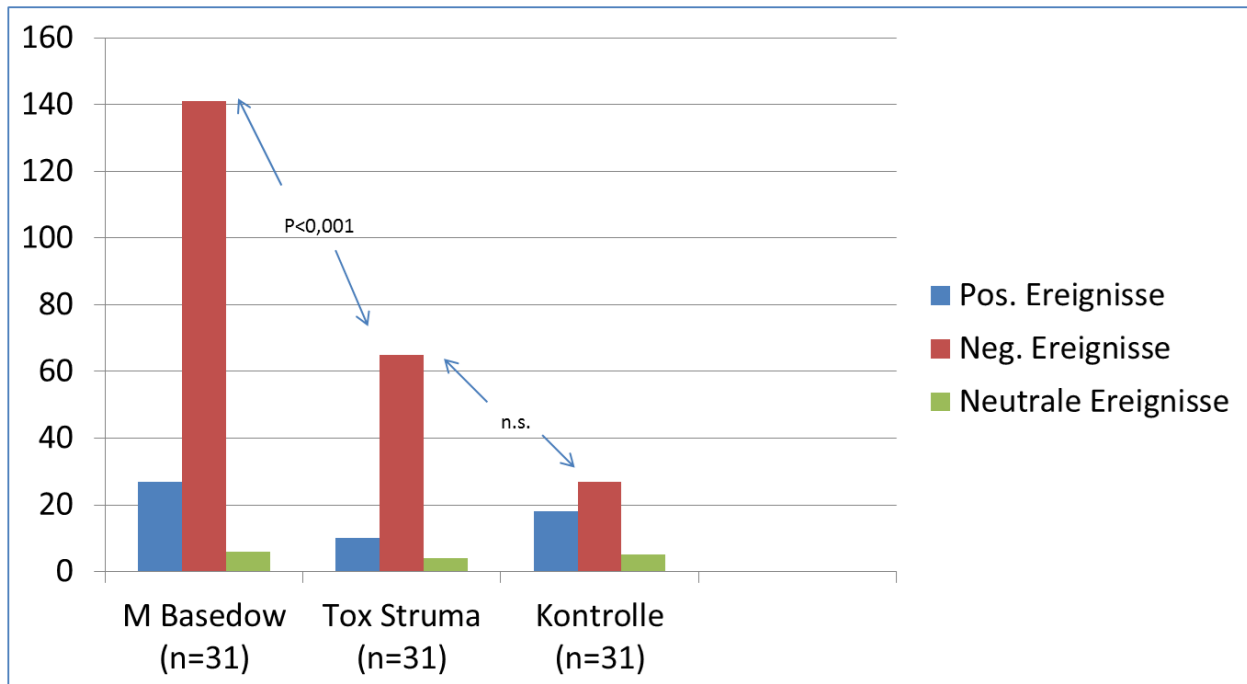
	Patients n	Controls n	Odds Ratio	95 % Confidence Interval	P value
Life event scores					
151-179	14	6	7,5	1,7 – 32	P<0,01
≥180	31	8	7,7	2,2 – 27	P<0,01
Zigaretten/Tag					
1-10	25	11	3,7	1,3 -11	P<0,05
11-20	29	15	3,5	1,2 – 10	P<0,05
21-40	8	3	5,1	1,0 – 27	P<0,01

Die in der Tab 1 ebenfalls angeführte Studie von Matos Santos (2001) weist bei einem allerdings relativ kleinen Patientengut darauf hin, dass nur negativ empfundene stressful life events bei Morbus Basedow signifikant häufiger sind. Für positive stressful life events konnte keine signifikante Korrelation erhoben werden. Die Autoren konnten überdies zeigen, dass die negativen stressful life event Parameter nur bei den Patienten mit Morbus Basedow signifikant häufiger als bei den Patienten mit toxisch multinodulärer Struma, bzw. als bei den Kontrollen sind (siehe Abb.1), weshalb auf eine stress-induzierte Auslösung eines Autoimmunprozesses geschlossen wird. Interessanterweise besteht aber offensichtlich keine

signifikante Korrelation zwischen Stress und der sozusagen negativen Variante des Morbus Basedow (Strieder T et al, 2005), der chronischen Autoimmunthyreoiditis (Morbus Hashimoto).

Abb.1:

Stressreiche Ereignisse bei Hyperthyreose (Matos Santos et al 2001)



So überzeugend diese Fall-Kontroll Studien auch sein mögen, gibt es doch schwerwiegende Argumente dagegen:

1. Die Wirkung eines stressreichen Ereignisses kann bei verschiedenen Individuen verschieden sein
2. Die Wertigkeit des Ausfüllens eines Fragebogens kann im emotionalen Zusammenhang begrenzt sein
3. Das Datum des Beginns der Erkrankung ist schwierig zu definieren. Eine bereits milde begonnene Hyperthyreose zum Zeitpunkt des Stressereignisses ist möglich

Bei der ersten Beschreibung einer Hyperthyreose durch Perry könnte zum Beispiel die beobachtete Überreaktion auf den relativ harmlosen Unfall (siehe Beginn meines Beitrags!) darauf hinweisen, dass schon zum Zeitpunkt des „auslösenden Stresses“ eine Hyperthyreose bestanden hatte.

Der durch Stress ausgelöste Morbus Basedow (wenn es ihn also wirklich gibt) scheint aber gewisse klinische Eigenheiten zu haben:

- Rezidive sind häufiger (Fukao et al. 2003)
- Patienten sind häufiger depressiv (Fukao et al 2003), wobei eine längere Gabe von Bromazepam die Rezidiv Inzidenz zu vermindern scheint (Benvenga 1996).
- Eine 131-Jod Therapie löst häufiger und früher eine Hypothyreose aus (Stewart T et al 1985)
- Das Stress Ausmaß korreliert mit klinischem aber nicht mit biochemischen Schweregrad des MB (Vos XG et al 2009)

Wo ordnet man nun die Rolle des Stresses bei der Pathogenese des Morbus Basedow in Anbetracht der manchmal eindrucksvollen klinischen Beobachtung eines fast zwingenden Zusammenhanges ein?

Brix et al haben 2001 in einer Zwillingsstudie den Beweis erbracht, dass die Entstehung eines Morbus Basedow in 79% genetischen Faktoren zugeordnet werden kann. Für die restlichen Faktoren werden heute Östrogene und Umweltfaktoren verantwortlich gemacht (siehe Abb.2). Bei den Umweltfaktoren wird Stress als einer von mehreren Faktoren angeführt.

Wann löst nun Stress einen Morbus Basedow aus? Beim natürlichen Verlauf der Entstehung der Erkrankung werden 4 Stadien der autoimmun bedingten Hyperthyreose beschrieben:

Stadium 1: normales TSH, fT4 und neg TPO,

Stadium 2: Normales TSH, fT4, schwach pos TPO

Stadium 3: supprimiertes TSH, normales fT4, pos. TPO

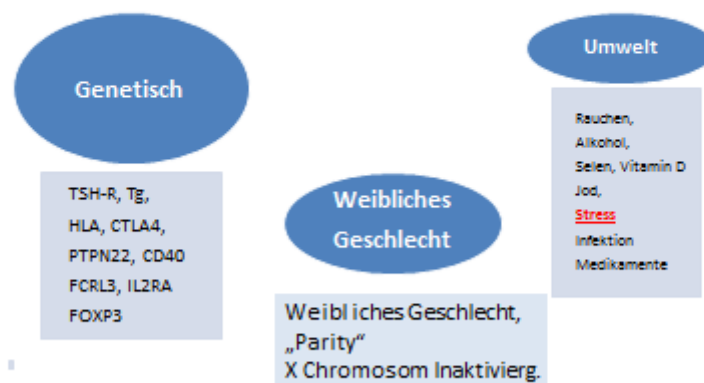
Stadium 4: supprimiertes TSH, erhöhtes fT4, pos TPO, pos TRAK

Bei genetisch prädisponierten Personen (die Vielzahl der betroffenen Gene sind in der Abb 2 angeführt), die sich im Stadium 2 befinden, kann Stress offensichtlich den Übergang zur Hyperthyreose triggern oder zumindest beschleunigen.

Abb.2

Multifaktorielle Ätiologie der autoimmunen Erkrankungen der Schilddrüse

Adaptiert nach Effraimidis & Wiersinga EJE 2014



Zusammenfassend kann man also sagen, dass Stress bei manchen Patienten ursächlich an der Entstehung eines Morbus Basedow beteiligt sein kann. Die ihm früher zugeordnete fast ausschließliche ätiologische Bedeutung ist aber heute nicht mehr haltbar.

Ausgewählte Literatur:

Bagnasco M et al: Neuroimmunomodulation 2006: 13: 309

Benvenga S: 1996: 6: 659

Brix TG et al: J Clin Endocrinol Metab 2001: 86: 930

Falgarone G et al: Europ J Endocrinol 2013: 168: R13

Fukao et al: Clin Endocrinol 2003: 58: 550

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

Effraimidis G et al: Psychoneuroendocrinology 2012: 37: 1191

Effraimidis G & Wiersinga W: Europ J Endocrinol 2014: 170: R241

Paunkovic N et al: Thyroid 1998: 8: 37

Stewart et al: J Nucl Med 1985: 26: 592

Strieder TGA et al: Brain, Behavior and Immunity 2005: 19: 203

Vita et al: Nature Clinical Practice Endo & Metab 2009: 55

Vos XG et al: Europ J Endocrinol 2009: 160: 193

Winsa et al: Lancet 1994: 338: 1475

Yoshiuchi K et al: Psychosom Med 1998: 60: 182