

Schilddrüse 2001

Schilddrüse 2001

Henning-Symposium

Schilddrüse und Autoimmunität

15. Konferenz über die menschliche Schilddrüse
Heidelberg

Wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltung der
Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

unter Beteiligung der

Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse
der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin

Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie
der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie – CAEK –

Sektion Angewandte Endokrinologie
der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Herausgegeben von

K. Mann, B. Weinheimer, O. E. Janßen



Walter de Gruyter
Berlin · New York 2002

Herausgeber

Professor Dr. K. Mann
Abteilung für Endokrinologie
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Dr. O. E. Janßen
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Dr. B. Weinheimer
Karlsbergstraße 20
66424 Homburg/Saar

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Schilddrüse 2001 : Schilddrüse und Autoimmunität ; wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie unter Beteiligung der Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie – CAEK, Sektion Angewandte Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie / Henning-Symposium, 15. Konferenz über die Menschliche Schilddrüse, Heidelberg. Hrsg. von K. Mann – Berlin ; New York : de Gruyter, 2002

ISBN 3-11-017476-6

© Copyright 2002 by Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, D-10785 Berlin.

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen etc.) mit Autoren und Herausgebern große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Lektorat: Francesco Mammone, Potsdam – Textkonvertierung: I. Ullrich, Berlin - Druck: Gerike GmbH, Berlin – Buchbinderische Verarbeitung: Lüderitz & Bauer GmbH, Berlin – Umschlagentwurf: Rudolf Hübler, Berlin
Printed in Germany

Anschriften der erstgenannten Autoren

Dr. med. W. Blank
Innere Medizin
Klinikum am Steenberg
Steinbergstr. 31
72764 Reutlingen

Prof. rer. nat. Dr. med. J. Bofilias
Nuklearmedizinische Klinik u. Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München

Prof. Dr. med. B. O. Böhm
Medizinische Klinik 1
Universitätsklinikum Ulm
Robert-Koch-Str. 8
89081 Ulm

Prof. Dr. med. G. Brabant
Abteilung Klinische Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Dr. med. Mirjam Christ-Crain
Kantospital Basel
Abteilung f. Endokrinologie
Petersgraben 4
4031 Basel
Schweiz

Prof. Dr. med. H. A. Drexhage
Department of Immunology
Erasmus University Rotterdam
Dr. Molewaterplein 50
3000 DR Rotterdam
Niederlande

Prof. Dr. med. U. Dührsen
Abteilung für Hämatologie

Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Dr. med. Simone Dunkelmann
Klinik u. Poliklinik f. Nuklearmedizin
Universität Rostock
Gertrudenplatz 1
18057 Rostock

Dr. med. Anja Eckstein
Klinik f. Augenheilkunde
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Priv.-Doz. Dr. med. J. Feldkamp
Städtische Kliniken Bielefeld gem. GmbH
I. Medizinische Klinik
Teutoburger Str. 50
33604 Bielefeld

Dr. med. L. S. Freudenberg
Klinik u. Poliklinik f. Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Prof. Dr. med. P. E. Goretzki
Lukas-Krankenhaus Neuss
Chirurgische Klinik I
Preußenstr. 84
41456 Neuss

Dr. med. Chr. Grau
Medizinische Klinik
Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstr. 2
09116 Chemnitz

Prof. Dr. med. M. Grußendorf
Arzt f. Innere Medizin, Endokrinologie
Hospitalstr. 34
70174 Stuttgart

Priv.-Doz. Dr. med. T. Heckmann
Gemeinschaftspraxis f. Innere Medizin
Endokrinologie
Hofaue 91–93
42103 Wuppertal

Prof. Dr. med. R. Hehrmann
Abteilung I d. Medizinischen Klinik
Diakonissenkrankenhaus
Rosenbergstr. 38
70176 Stuttgart

Prof. Dr. med. A. E. Heufelder
Arzt f. Innere Medizin,
Endokrinologie, Rheumatologie
Elisenstr. 3a
80335 München

Prof. Dr. med. R. Hörmann
I. Abteilung f. Innere Medizin
Kreiskrankenhaus Lüdenscheid
Paulmannshöher Str. 14
58515 Lüdenscheid

Dr. med. C. Jaeger
Medizinische Klinik III
Justus-Liebig-Universität Gießen
Rodthohl 6
35392 Gießen

Dr. med. O. E. Janßen
Med. Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Prof. Dr. med. G. J. Kahaly
Klinik u. Poliklinik f. Innere Medizin
Universitätsklinikum Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Dr. med. H. Leitolf
Abteilung Klinische Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. T. Lohmann
Medizinische Klinik I/Endokrinologie
Friedrich-Alexander-Universität
Krankenhausstr. 12
91054 Erlangen

Dr. med Schirin Massoudi
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Kiel
Arnold-Heller-Str. 9
24105 Kiel

Dr. med. C. Meier
Abteilung für Endokrinologie
Universitätskliniken Basel
Petersgraben 4
4031 Basel
Schweiz

Dr. med. J. Meller
Abteilung Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Dr. med. U. Müh/bei Herrn Professor Wahl
Medizinische Klinik u. Poliklinik, Abt. IV
Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Dr. med. U. Neeb
Frauenklinik
Kreiskrankenhaus Peine
Virchowstr. 8
31226 Peine

Dr. med. T. Nordmann
Ardeystr. 146a
58452 Witten

Dr. med. Alexandra Öffner
Med. Klinik, Abteilung f. Kardiologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Dr. med. Beate Quadbeck
Med. Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Prof. Dr. med. Chr. Reiners
Klinik u. Poliklinik f. Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Priv.-Doz. Dr. med. J. Rendl
Klinik für Nuklearmedizin
St.-Vincentius-Kliniken gAG Karlsruhe
Südenstr. 32
76135 Karlsruhe

Dr. med. K. Reschke
Otto-von-Guericke-Universität
Klinik f. Endokrinologie
und Stoffwechselkrankheiten
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Dr. med. S. Saalabian
Bürgerhospital
Frankfurt am Main
Nibelungenallee 37–41
60318 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Draeger
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Frankfurt a. M.
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Dr. med. R. Steinke
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Magdeburg
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Dr. med. D. von Mallek
Klinik u. Poliklinik f. Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn

Prof. Dr. med. R. A. Wahl
Chirurgische Klinik
Bürgerhospital
Nibelungenallee 37–41
60318 Frankfurt am Main

Dr. med. H. Wallaschofski
Medizinische Klinik I/Endokrinologie
Friedrich-Alexander-Universität
Krankenhausstr. 12
91054 Erlangen

Priv.-Doz. Dr. med. M. K. Walz
Klinik für Chirurgie
Kliniken Essen-Mitte
Henricistr. 92
45136 Essen

Priv.-Doz. Dr. med. A. Weber
Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Katholisches Krankenhaus St. Josef
Probsteistr. 2
45239 Essen

Dr. med. F. Weber
Klinik f. Allgemein- u. Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Dr. med. M. Weiß
Klinik für Nuklearmedizin
Klinikum Augsburg
Stenglinstr. 2
86156 Augsburg

Vorwort

Die 15. Veranstaltung des Henning-Symposiums über die menschliche Schilddrüse in Heidelberg stand ganz unter dem Motto „Immunologische Erkrankungen der Schilddrüse“. Es war eine glückliche Fügung, dass eine Umfrage bei den Teilnehmern des 14. Henning-Symposiums zum Wunschthema im Jahr 2002 die Immunerkrankungen der Schilddrüse ergab, da dieses Thema im Zentrum des Interesses des diesjährigen Präsidenten liegt. Mit Hilfe eines kompetenten Beirats gelang es, sehr angesehene Redner zum Thema zu gewinnen, die einen Brückenschlag zu anderen immunologischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis und dem Diabetes mellitus Typ 1 ermöglichen. Neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung, verständlich dargestellt, gepaart mit praktischer Anwendung in Diagnostik und Therapie, waren der Rahmen, in dem auch wieder viele aktuelle Kurzbeiträge verschiedener wissenschaftlich tätiger Arbeitsgruppen und Einzelpersonen ihre Resonanz finden konnten.

Der Präsident K. Mann, sein Mitarbeiter O. E. Janßen und das Programm- und Organisationskomitee haben ein praxisrelevantes und gleichzeitig wissenschaftlich in die Tiefe gehendes Programm zusammengestellt. Mit unverwechselbarer Präzision und Einsatz haben erneut die Mitarbeiter der Firma Henning Berlin die Planung und Durchführung mitgetragen und großzügig als Sponsor mitgewirkt. Allen Beteiligten, Organisatoren, Rednern und vor allem auch Diskutanten sei herzlich gedankt für das Gelingen einer in Deutschland einmaligen Schilddrüsenkonferenz.

K. Mann, Essen
B. Weinheimer, Homburg/Saar
O. E. Janßen, Essen

Vorwort

Dieses ist die fünfzehnte Folge der Niederschriften einer biannualen Konferenz über die menschliche Schilddrüse. Seit der Gründungsveranstaltung „Schilddrüse 1973“ hatten die interdisziplinären Tagungen, zunächst bis 1989 in Homburg, dann in Heidelberg zunehmende Teilnehmerzahlen von Endokrinologen, Nuklearmedizinern und Chirurgen zusammengeführt. Von Anfang an war auch das Interesse der praktizierenden Ärzte und Internisten sehr groß. Immer wurde das Spektrum des aktuellen Wissens über die Schilddrüse durch Einladung spezieller Fachwissenschaftler zu Vorträgen und Diskussionen bereichert und ergänzt. Von vielen Teilnehmern wurde die gedruckte Wiedergabe der Diskussionen zu einzelnen Vorträgen oder speziellen Vortrags-Folgen begrüßt. Sehr bald entschlossen sich Organisatoren und Herausgeber zur gesammelten Darstellung eines Themen-Komplexes in einer Konferenz und somit in einem Buch. Dabei wurden natürlich wichtige aktuelle Entwicklungen berücksichtigt.

Mit dem vorliegenden Buch „Schilddrüse 2001“ verabschiedet sich der Mitbegründer, Mitherausgeber und Sekretär der Konferenzen sowie der Buchreihe und dankt an dieser Stelle allen aktiven und passiven Teilnehmern und Mitarbeitern der Zusammenkünfte und der Publikationsreihe.

Mein ganz besonderer Dank gilt dem Mitinitiator Dr. Ekkehard Scheiffele und der Henning Berlin GmbH und deren Nachfolgern sowie deren Mitarbeitern über die letzten fast 30 Jahre. Dem Verlag Walter de Gruyter verdanken wir mehr als 13 Jahre angenehmer Zusammenarbeit bei der Herstellung von „Schilddrüse 1989“ bis jetzt. Ich wünsche den Kollegen weiterhin eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit.

B. Weinheimer, Homburg

Inhalt

Schilddrüsen-Autoimmunität – neue Entwicklungen	1
<i>H. A. Drexhage</i>	
Was lernen wir vom Typ-1-Diabetes?.....	13
<i>Bernhard O. Böhm</i>	
Induktion von Schilddrüsen-Autoantikörpern bei sequentieller Hormon-Iodidtherapie.....	18
<i>D. von Mallek, T. Krause, H. Palmedo, U. J. T. Kühn, A. Manka, A. Y. Joe, H.-J. Biersack, M. J. Reinhardt</i>	
Häufigkeit von Schilddrüsen-Autoantikörpern bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mit Manifestation im Erwachsenenalter	22
<i>T. Lohmann, K. Kellner, S. Laue, J. Kratzsch, J. Seissler</i>	
Schilddrüsenantikörper und basale TSH-Spiegel bei 425 erstgradig Verwandten von Typ-1-Diabetikern im Langzeitverlauf über sieben Jahre.....	27
<i>C. Jaeger, E. Hatziagelaki, R. Petzoldt, R. G. Bretzel</i>	
Erhöhte Expression von dendritischen perifollikulären MHC-Klasse-II ⁺ - Zellen beim Morbus Basedow	36
<i>B. Quadbeck, A. Eckstein, M. K. Walz, K. Mann, R. Gieseler</i>	
Inflammatorisch aktivierte Makrophagen (M ϕ) und eine erhöhte Anzahl $\gamma\delta$ -T-Zellen infiltrieren das periokuläre Bindegewebe bei der aktiven Endokrinen Orbitopathie (EO).....	45
<i>A. Eckstein, B. Quadbeck, S. Tews, K. Mann, Ch. Mohr, J. Esser, K.-P. Steuhl, R. Gieseler</i>	
Über die Saisonalität des Morbus Basedow – das schwankende Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung in der Inzidenz des M. Basedow	56
<i>T. Nordmann, C. Heckmann, H. Mayer, K. H. Rudorff</i>	

Epidemiologie von Autoimmunthyreopathien	66
<i>J. Feldkamp</i>	
Umwelteinflüsse auf das Immunsystem der Schilddrüse: ionisierende Strahlung ..	74
<i>C. Reiners, V. Drozd, T. Mityukova, J. Biko</i>	
Umwelteinflüsse auf das Immunsystem der Schilddrüse: Iod und Rauchen	80
<i>B. Quadbeck, A. Eckstein</i>	
Polyglanduläres Autoimmunsyndrom.....	92
<i>George J. Kahaly</i>	
Klinik des Morbus Basedow	96
<i>G. Brabant, H. Leitolf</i>	
Diagnostik der Immunthyreopathien – bildgebende Verfahren	103
<i>J. Rendl</i>	
Die Wertigkeit von TSH-Rezeptorantikörpern für die Prognose des Morbus Basedow	114
<i>H. Wallaschofski, K. Miehle, A. Meyer, U. Tuschy, R. Paschke</i>	
Die disseminierte Schilddrüsenautonomie (DISA): eine TRAK-negative Autoimmunhyperthyreose?	117
<i>J. Meller, K. Krohn, C. O. Sahlmann, K. Schreiber, M. Hüfner, R. Paschke, W. Becker</i>	
Hat der TRH-Stimulationstest mit sensitiver TSH-Messung zur Abklärung des TSH-Suppressionssyndroms noch einen diagnostischen Wert?	131
<i>M. Christ-Crain, C. Meier, J. J. Staub, M. Guglielmetti, P. Huber, S. Alscher, B. Müller</i>	
TCTUs zur Differenzierung einer autoimmunen Hyperthyreose: In-vivo-Quantifizierung funktionell intakter Natrium-Iodid-Symporter	139
<i>J. Meller, C. O. Sahlmann, K. Schreiber, K. Lehmann, I. Meyer, G. Altenvoerde, U. Siefker, M. Hüfner, W. Becker</i>	
Szintigraphischer Nachweis eines Lobus pyramidalis bei Autoimmun- thyreopathien.....	149
<i>U. Müh, R. Wahl</i>	
Subakute Thyreoiditis de Quervain – farbdopplersonographische Befunde	159
<i>W. Blank, B. Braun, A. Kunz, M. Littmann</i>	
Behandlung der Hyperthyreose bei Morbus Basedow.....	168
<i>R. Hörmann</i>	

Therapie der endokrinen Orbitopathie	180
<i>A. E. Heufelder</i>	
Ist die totale Thyroidektomie heute schon der Regeleingriff beim Morbus Basedow?.....	193
<i>P. E. Goretzki, B. Lammers, C. Dotzenrath, J. Witte</i>	
Autoimmunthyroiditis - wann abwarten, wann substituieren?	203
<i>P.-M. Schumm-Draeger</i>	
Schilddrüsenchirurgie beim M. Basedow – Einfluss der operativen Radikalität auf den Verlauf von Antikörper-Titern und endokriner Orbitopathie	214
<i>A. Wahl, A. Haigh, I. Rimpl</i>	
Die videoskopisch assistierte Schilddrüsenoperation – Frühergebnisse eines neuen Operationsverfahrens	227
<i>M. K. Walz</i>	
Einflussfaktoren auf den Erfolg der Radioiodtherapie bei M. Basedow	233
<i>M. Weiß, J. Kopp, Kh. Haude, P. Heidenreich</i>	
Cortison verhindert einen Anstieg der TRAK und TPOAK nach ¹³¹ Iod-Therapie bei Patienten mit M. Basedow	239
<i>S. Massoudi, W. Brenner, S. Brandt, W. U. Kampen, E. Henze</i>	
Der Stunneffekt bei der Radioiodtherapie der Immunhyperthyreose vom Typ Basedow.....	246
<i>I. Bofilias</i>	
„Leuchte ich dann im Dunkeln?“ – Konzepte subjektiver Strahlenwahrnehmung als wesentlicher Faktor zur Akzeptanz einer Radioiodtherapie.....	257
<i>L. S. Freudenberg, R. Görges, A. Bockisch</i>	
LDL-Cholesterins: Effekte einer kontrollierten Doppelblindstudie mit L-Thyroxin bei subklinischer Hypothyreose	266
<i>C. Meier, B. Müller, M. Guglielmetti, M. Christ-Crain, P. Huber, M. Kraenzlin, J. J. Staub</i>	
Einfluss von Perchlorat auf die Schilddrüsenfunktion bei gesunden Männern	273
<i>H. Leitolf, C. Dannheim, G. Brabant</i>	
Enterale Resorptionsstörung für Schilddrüsenhormone bei Patienten mit Hypothyreose: ein klinisch relevantes Problem?.....	278
<i>M. Grubendorf</i>	
Immunthyreopathien in der Schwangerschaft – Auswirkungen auf den Fetus.....	284
<i>R. Hehrmann</i>	

Postpartum Thyroiditis – klinisches Bild und Langzeitverlauf	295
<i>M. Grußendorf</i>	
Diagnostik und Therapie der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose.....	302
<i>K. Reschke, H. Lehnert</i>	
Immuntyreopathien und Lymphome.....	310
<i>U. Dührsen</i>	
Hyperemesis Gravidarum und Hyperthyreose – Differentialdiagnostik der Gestationshyperthyreose, transienten Hyperthyreose bei Hyperemesis gravidarum (THHG) und persistierenden Form der Hyperthyreose in der Schwangerschaft.....	321
<i>U. Neeb, A. Niesel, F. Schuppert</i>	
Entwicklung einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow nach Radioiodtherapie einer bifokalen Autonomie – Ein Fallbericht	328
<i>R. Steinke, J. Mundschenk, C. Pfeiffer, H.-J. Otto</i>	
TSHR-AK bei Patienten mit disseminierter Autonomie nach Radioiodtherapie	334
<i>H. Wallaschofski, D. Müller, R. Paschke</i>	
Häufigkeit der postradiogenen Immunhyperthyreose nach Einführung eines sensitiveren TRAK-Assays	338
<i>S. Dunkelmann, Th. Dethloff, A. Koch, F. Rudolph, J. Scheffthaler, P. Groth, C. Schümichen</i>	
Restknoten nach Operationen benigner Knotenstrumen mit und ohne intraoperativen Ultraschall (IOPUS).....	342
<i>S. Saalabian, J. Ledwon, R. A. Wahl</i>	
Erhöhter CEA-Spiegel im Serum gilt nicht nur als Indikator für ein kolorektales Karzinom, sondern auch für ein C-Zell-Karzinom	351
<i>F. Weber, K. Tecklenborg, A. Frilling, R. Görges, K. Mann, C. E. Broelsch</i>	
Zur Differentialdiagnose der endokrinen Orbitopathie – eine diagnostische Fallgrube.....	360
<i>C. Grau, K. Bauch, F. Kunzelmann</i>	
Vergleich zweier endonasaler Orbitadekompressionstechniken	367
<i>A. Weber, A. Zubcov, A. May</i>	
Prinzipien und Design der Heinz-Nixdorf Risk Factor, Evaluation of Coronary Calcification and Lifestyle (RECALL)-Studie aus endokrinologischer Sicht	373
<i>A. Öffner, N. Freitag, S. Möhlenkamp, A. Schmermund, S. Möbus, S. Stang, K.-H. Jöckel, J. Voigt, O. E. Janssen, R. Erbel, K. Mann</i>	
Sachregister.....	377

Schilddrüsen-Autoimmunität – neue Entwicklungen

H. A. Drexhage

Einleitung

Bei autoimmunen Schilddrüsenkrankheiten kann man zwei Typen unterscheiden: den Morbus Basedow, eine anabole Krankheit mit Hyperthyreose und Strumenbildung, sowie die Autoimmunthyroiditis. Letztere ist eine katabole, destruktive Krankheit. Auf diese möchte ich mich hier beschränken und neue Entwicklungen in deren Erforschung beschreiben. Die wichtigsten Autoantigene sind hier TPO und Thyreoglobulin. Antikörper gegen TPO können in bis zu 20 % von bestimmten Gruppen ‚gesunder‘ Personen, zum Beispiel Frauen im Alter von 50–60 Jahren, leicht gefunden werden [23]. Die Antikörper sind nicht die wichtigsten Elemente in der Destruktion. Immunzellen, wie etwa T-Helfer-1-Zellen, Makrophagen und CD8-zytotoxische Zellen spielen eine viel wichtigere Rolle.

Es gibt gute Tiermodelle dieser Autoimmunthyroiditis, und besonders interessant sind diejenigen, die sich spontan entwickeln, weil sie der humanen Krankheit am meisten ähneln. Die NOD-Maus und die BB-Ratte sind am häufigsten studiert worden [1, 20]. Es muss vermerkt werden, dass die Tiere auch von einer anderen organspezifischen Autoimmunkrankheit betroffen sind, nämlich vom Typ-1-Diabetes.

Was können wir von den Tiermodellen lernen? Die wichtigste Lehre, die wir im letzten Jahrzehnt aus den Tiermodellen gezogen haben, ist, dass die Krankheit multifaktoriell ist, dass viele verschiedene Gene und Umweltfaktoren zusammenwirken müssen, um eine totale Ausbildung und Destruktion der Schilddrüse zu verursachen. Je weniger die Gene und Umweltfaktoren zur Ausbildung kommen, je langsamer die Entwicklung ist, desto mehr ist es auch möglich, dass es bei der Krankheit nicht zur totalen Schilddrüsendestruktion kommt. Auch haben wir von den Tiermodellen gelernt, dass es sich bei der NOD-Maus und der BB-Ratte um verschiedene Gene handelt, das heißt, dass es sehr wahrscheinlich ist, dass auch beim Menschen die Krankheit heterogen ist. Mit anderen Worten: Dass mehrere Wege nach Rom führen.

Die langsame Entwicklung der Autoimmunthyroiditis

Abbildung 1 zeigt schematisch die langsame Entwicklung der Autoimmunthyroiditis. Die vertikale Achse repräsentiert die Schilddrüsenmasse. Gibt es zu wenig funktionierende Zellen, dann soll sich zuerst eine kompensierte Hypothyreose entwickeln (charakterisiert allein durch ein erhöhtes TSH) und danach kann eine volle Hypothyreose entstehen (charakterisiert nicht nur durch ein erhöhtes TSH, sondern auch durch niedrige Schilddrüsenhormonwerte). Die horizontale Achse repräsentiert die Zeit. Am Anfang besteht eine genetische Prädisposition, zum Beispiel besondere MHC-Gene oder andere Immungene. MHC-Moleküle spielen eine wichtige Rolle im Antigenangebot für T-Zellen. Wenn dann auch Umweltfaktoren, zum Beispiel Rauchen oder eine massive Einnahme von Iod dazukommen, kann die Autoimmunreaktion einsetzen. Der Verlauf ist danach meistens wechselhaft, ab- und aufsteigend je nach Auswirkung der Umweltfaktoren und dem In-Kraft-Treten gegenregulierender endogener Mechanismen. Das Bestehen der Autoimmunthyroiditis lässt sich durch einen positiven Befund von TPO-Antikörpern nachweisen. Das Risiko für die Entwicklung einer vollen Hypothyreose beträgt dann zwei bis fünf Prozent pro Jahr [23]. Neu ist, dass wir jetzt voll realisieren, dass man sich in diesem Fall eher in der Gefahrenzone befindet.

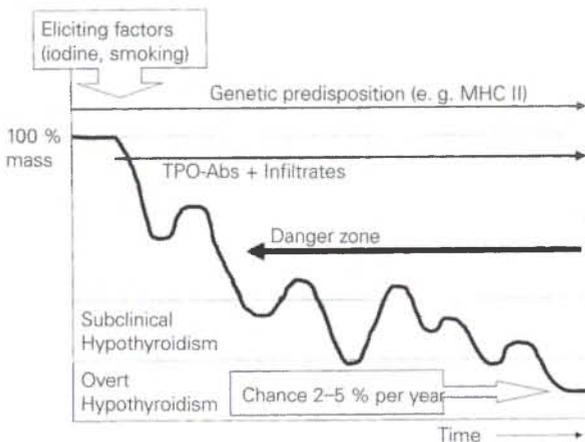


Abb. 1: Humane Autoimmunthyroiditis

Zum einen gibt es ein erhöhtes Risiko, schwangerschaftsassozierte Schilddrüsenprobleme zu bekommen, wie etwa die Post-Partum-Thyroiditis (Abk. PPTD = post partum thyroid disease). Die Schwangerschaft selbst ist ein immunsuppressives Ereignis, im Kindbett gibt es eine Stimulanz zur Entwicklung der AI-Thyroiditis, und eine Periode der symptomatischen Hypothyreose kann leicht entstehen, die sogenannte PPTD. Wichtiger ist ein anderes Problem: Es gibt heutzutage auch Studien, wie unsere [18], die zeigen, dass die kompensierte Hypothyreose in der Schwangerschaft nicht ausreichend gewesen ist. Schwangere Frauen mit einer AI-Thyroiditis und im unteren

Bereich der normalen Schilddrüsenwerte haben ein höheres Risiko, Kinder mit eingeschränkter Intelligenz zu gebären. Man erklärt das dadurch, dass Thyroxinwerte im Serum in den ersten Schwangerschaftsmonaten optimal sein müssen, um eine bestmögliche Gehirnentwicklung des Kindes zu ermöglichen.

Ein anderes Problem der subklinischen Hypothyreose ist die psychische Depression. Andere Forscher und wir selbst [12] haben festgestellt, dass es eine Korrelation gibt im Aufkommen von Depressivität und AI-Thyroiditis. Es gibt eine Odd's-Ratio von 2.4–3.8 für RDC-Depressivität, wenn die TPO-Antikörper bei Frauen positiv sind, nicht nur im Kindbett, sondern auch in der Schwangerschaft selbst, wenn keine eigentlichen hormonalen Schilddrüsen-Abnormitäten vorhanden sind. Bei der AI-Thyroiditis gibt es vergleichbare Odd's-Ratios wie für andere Risikofaktoren wie frühere Perioden von Depressivität oder ‚major life events‘ (wichtige Lebensereignisse). Wie kann man das erklären? Es ist möglich, dass eine subklinische Hypothyreose die Funktion des Gehirns so nachteilig beeinflusst, dass eine Depression die Folge ist. Es ist auch möglich, dass ein Faktor der genetischen Veranlagung eine Rolle spielt, nicht nur bei der Entwicklung einer AI-Thyroiditis, sondern auch bei der Entwicklung von Melancholie. Zu denken ist beispielsweise an Abnormitäten in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und die ‚Streß-Antworten‘.

Auch Atherosklerose ist mit subklinischer Hypothyreose assoziiert worden. In einer unserer Untersuchungen hat Hak [7] gezeigt, dass ältere Frauen (im Alter von 55 bis 65 Jahren) zusammen mit der Atherosklerose häufiger eine kompensierte Hypothyreose haben, manchmal verursacht durch eine AI-Thyreoditis. Die AI-Thyroiditis selbst war nicht assoziiert mit Atherosklerose. Folglich kann man daraus schließen, dass ein relativer Mangel an Schilddrüsenhormon eine der Ursachen der Atherosklerose sein kann.

Betrachtet man die negativen Konsequenzen einer frühen AI-Thyroiditis (wie oben gezeigt), bedenkt man außerdem, dass eine Thyroxin-Therapie nicht immer einfach ist, dann stellt dies einen Erkenntnisfortschritt dafür dar, um für die Zukunft Instrumente zu entwickeln, welche die Immunkrankheit heilen können oder gar nicht erst sich entwickeln lassen. Wenn wir das wollen, dann sind detaillierte Kenntnisse der Ätiologie und der Pathogenese obligat, um ein rationales Eingreifen möglich zu machen. Wieder sind die Tiermodelle hilfreich gewesen, um die Pathogenese zu studieren. Neu ist hierbei, dass die Rolle der Dendritischen Zellen wesentlich ist für die Entwicklung der AI-Thyroiditis.

Dendritische Zellen, Immunität und Toleranzentwicklung

Was sind Dendritische Zellen? Die einfachen DZ gibt es nicht! Es gibt eine Gruppe von Zellen mit einer ausgezeichneten Potenz, Lymphozyten zu stimulieren und zu regulieren, die dendritisch sind. Die Gruppe ist heterogen, die Zellen plastisch und in der

Lage, sich umzuformen. Die Zellen können sich auch aktiv bewegen und durch die Gewebe reisen. Insgesamt nennen wir diese Zellen Dendritische Zellen [16].

Die Dendritischen Zellen bewachen periphere Gewebe wie die Haut, den gastrointestinalen Trakt, die Bronchien, usw., usw., um zu registrieren, ob Gefahr droht oder nicht. Sie nehmen eigene und fremde Antigene auf, transportieren diese zu den Lymphknoten, um dort Kontakt zu suchen mit den T- und B-Zellen. Sie können dann auch das Signal ‚Gefahr‘ oder ‚Nicht-Gefahr‘ an diese Zellen senden.

Wie gesagt, die DZ sind eine heterogene Gruppe von Zellen, die auch sehr plastisch sind. Die Zellen sind unter anderem verschieden bezüglich ihrer Abstammung (s. Abb. 2). Wichtige Vorläuferzellen sind die Monozyten, aber auch frühe Lymphozyten im Thymus und noch nicht identifizierte CD34⁺-Leukozyten können Vorläuferzellen sein.

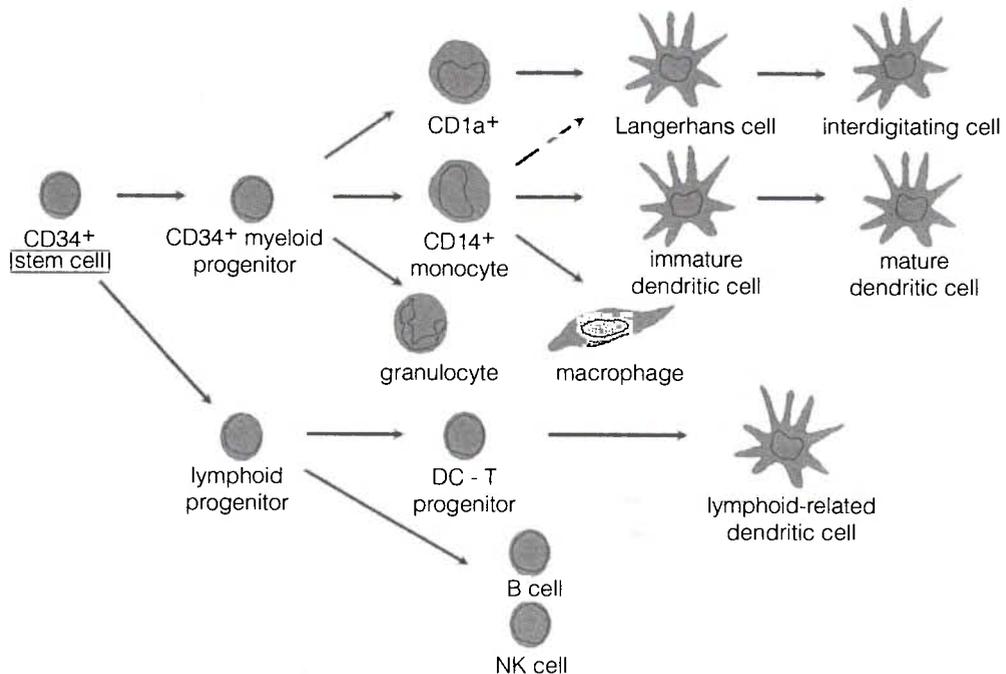


Abb. 2: Herkunft und Reifung dendritischer Zellen
(mit freundlicher Genehmigung von Dr. P. J. M. Leenen)

Wie denkt man sich jetzt die Entwicklung von DZ und deren Infiltration ins Gewebe? Blut-Monozyten beispielsweise heften sich an das Blutgefäß-Endothel und infiltrieren danach das Gewebe. Selektine, Integrine und Chemokine spielen eine wichtige Rolle in diesen Prozessen. Die Infiltration der Monozyten ist ein ständiger Prozess und geschieht nicht nur bei Entzündungen, sondern auch normalerweise (physiologisch). In

der Regel entwickeln sich aus diesen Monozyten unreife DZ. Wir nennen Dendritische Zellen unreif, weil sie nicht recht in der Lage sind, T-Helfer-1-Zellen und andere proinflammatorische Prozesse zu initiieren. Sie können kaum Interleukin-12 produzieren. Es gibt überdies Studien, die zeigen, dass die unreifen DZ normalerweise nicht immunstimulierend sind, sondern immunsuppressiv. Jonuleit [10] zum Beispiel demonstrierte, dass die Zellen Anergie induzieren. Eigentlich weist diese Beobachtung darauf hin, dass normalerweise die DZ bewirken, dass ein Organismus tolerant für Autoantigene wird.

Anders ist es im Gefahrenfall. Gefahrensignale ändern die Differenzierung von DZ aus Monozyten. Jetzt entstehen DZ, die sehr wohl in der Lage sind, IL-12 zu produzieren und T-Helfer-1-Zellen zu stimulieren. Auch sind diese DZ sehr gut ausgerüstet, um die Vermehrung der T-Zellen in den Lymphknoten zu stimulieren. Die aktivierten T-Zellen exprimieren CD40L und aktivieren die DZ zu weiterer Reifung und einer höheren Expression des u. a. CD80-Moleküls, eines wichtigen Moleküls für die weitere Stimulierung der T-Zellen. CD80 auf den DZ kontaktiert mit CD28 auf den T-Zellen. Mit anderen Worten, eine massive Immunstimulierung findet statt.

Aber das ist noch nicht alles. Auch eine massive Immunstimulierung soll ein Ende haben. Die reifen DZ mit einer erhöhten CD80-Expression können jetzt auch via CD28 CTLA4 in die T-Zellen induzieren. CTLA4 interagiert auch mit CD80, aber es gibt hier ein negatives Signal, das eine Ausschaltung der T-Zellen einleitet, und damit auch eine Ausschaltung der Immunreaktion.

Eigentlich wird das Bild immer klarer: DZ sind die Dirigenten des Orchesters der Lymphozyten und können veranlassen, dass das Orchester crescendo oder decrescendo spielt. Der Dirigent spürt aus der Umgebung heraus, ob es notwendig ist, crescendo oder decrescendo zu spielen. Wichtig sind hierbei Gefahrensignale, aber auch Hormone, Zytokine und die Interaktion mit den Lymphozyten selbst.

Dendritische Zellen in der Entwicklung der AI-Thyroiditis

Welche Rolle spielen DZ bei der AI-Thyreoditis? Dendritische Zellen und Makrophagen sind die ersten Immunzellen, die in der Schilddrüse der BB-Ratte und der NOD-Maus eine Reaktion zeigen; ihre Anzahl steigt und sie formen kleine sogenannte ‚clusters‘ [24]. Es ist schon vor 10 Jahren publiziert worden, dass nach der Ansammlung der DZ in der Schilddrüse der BB-Ratte und der NOD-Maus eine Reaktion der lokalen Schilddrüsen-LK stattfindet [15, 24]. Die T-Zellen vermehren sich und Plasmazellen entstehen, die Antikörper gegen Tg erzeugen. Etwas später fängt die eigentliche AI-Thyroiditis an. Auch ist schon früh gezeigt worden, dass isolierte DZ aus der Rattenmilz und inkubiert mit Thyreoglobulin in der Lage sind, eine AI-Thyroiditis zu induzieren.

Wir haben uns in den letzten Jahren auf die folgenden wissenschaftlichen Fragen konzentriert:

1. Warum beginnen DZ, sich lokal in der Schilddrüse anzusammeln?
2. Warum gibt es keine Toleranzentwicklung? Normal ist, dass DZ in die Lymphknoten einwandern, beladen mit Tg, aber warum wird jetzt das Signal ‚Gefahr‘ anstelle ‚keine Gefahr‘ gegeben?

Ich möchte mich hier auf die letzte Frage konzentrieren.

Eine abnorme Differenzierung von DZ

Mehr und mehr erkennen wir, dass die DZ in der BB-Ratte und der NOD-Maus pathologisch verändert sind: Es gibt eine abnorme Differenzierung von Vorläuferzellen, aus denen nicht gut gereifte DZ resultieren. Die Abnormalität kann im Knochenmark, in der Schilddrüse selbst, in der Milz und in Lymphknoten nachgewiesen werden.

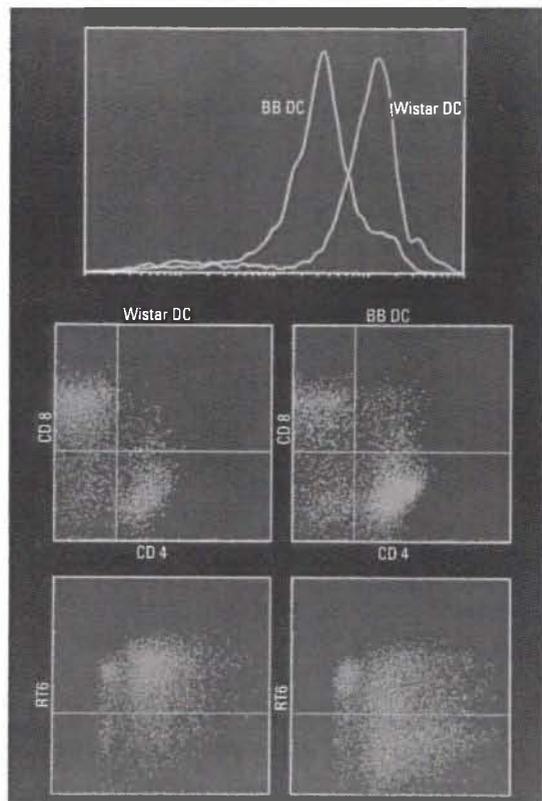


Abbildung 3: Dendritische Zellen aus der Milz der BB-DP-Ratte sind weniger differenziert sowie in geringerem Maße in der Lage, CD8⁺- und RT6⁺-T-Zellen zu stimulieren (Delemarre et al., 1999)

Abbildung 3 zeigt eine DZ, isoliert aus der Milz einer BB-Ratte. Die Zelle ist braun gefärbt mit einem Antikörper gegen MHC-Klasse-II, das wichtigste Molekül für das Antigenangebot. Durch die verminderte Ausreifung der DZ exprimieren sie weniger MHC-Klasse-II als DZ der Kontrollratten. Sie exprimieren auch weniger CD80. Wichtig ist, dass wir auch gezeigt haben, dass die abnorme Reifung der DZ in der BB-Ratte Konsequenzen für das Entstehen von Suppressor-T-Zellen hat. In der Ratte ist RT6 eine guter Marker für Suppressor-T-Zellen. Während in Kontrollratten fast alle Zellen nach Stimulation mit Milz-DZ RT6 exprimieren, ist das nicht der Fall bei BB-DZ [5].

Auch in der NOD-Maus findet man eine abnorme Differenzierung von DZ. Konzentrieren wir uns hier auf das Knochenmark (s. Abb. 4), für das inzwischen viele Studien vorliegen [21]. Erstens gibt es einen verminderten Ertrag von DZ aus Vorläuferzellen. Zweitens gibt es weniger Vorläuferzellen. Drittens exprimieren die DZ weniger MHC-Klasse-II und CD80. Viertens sind die NOD-DZ nicht recht in der Lage, T-Zellen zur Vermehrung anzuregen.

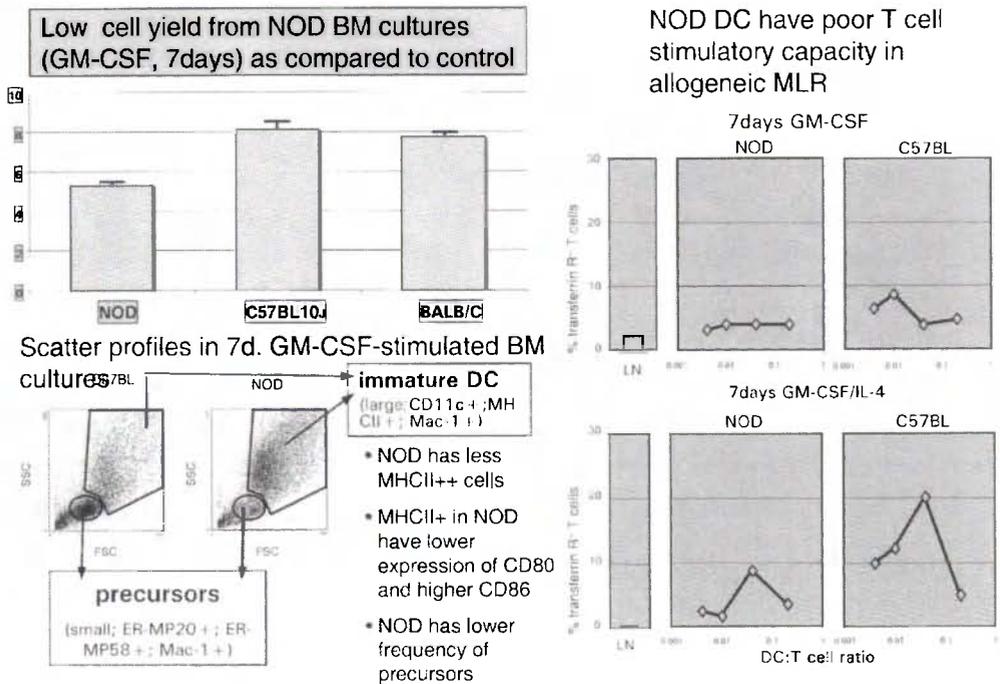


Abb. 4: Entwicklung schadhafter dendritischer Zellen aus Vorläuferzellen des Knochenmarks der NOD-Maus (T. Nikolic und P. J. M. Leenen, in Vorbereitung)

Zusammenfassend formuliert: Nicht nur in der BB-Ratte, sondern auch in der NOD-Maus gibt es Abnormitäten in der Entwicklung der DZ, aus denen eine Unreife der DZ resultiert. Die Zellen haben

- eine niedrige Kapazität, T-Zellen zu stimulieren,
- eine niedrige Expression wichtiger Moleküle in der Kommunikation mit T-Zellen.

Andere Studien zeigen, dass gerade dies für eine starke Reifung von APZ notwendig ist, und um eine gute Toleranz in der BB-Ratte und der NOD-Maus zu induzieren.

Wenn man CD80 oder CD28 blockiert oder ‚ausknockt‘, dann kommt es zu einer stärkeren Ausprägung der Krankheit.

Wenn man eine erhöhte Stimulierung von T-Zellen mittels CD28 bewirkt, dann kommt die Krankheit nicht zum Ausbruch.

Das eine wie das andere lehrt uns, dass es sehr wohl möglich ist, dass abnorm differenzierte DZ prinzipiell weniger Toleranz induzieren.

Was hat das für die Patienten zu bedeuten, gibt es hier ähnliche Abnormitäten? Die Experimente beim Menschen sind noch in der Anfangsphase, aber sie zeigen bereits, dass es auch bei der humanen AI-Thyroiditis Störungen in der Differenzierung von spezifischen Typen der DZ aus Blut-Monozyten gibt, insbesondere nach Anheftung an Fibronectin, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Monozyten bei Diabetes/Thyroidites

	Typ 1	Typ 2	Referenzen
Pro-inflammatorischer Zustand			
IL-1	↑	N↓	Hussain et al., 1998 ; Ciampolillio et al., 1993
ROS	↑	↓	Josefsen et al., 1994 ; Scatena et al., 1998
PGS 2	↑		Litterland et al., 1999
Phagozytose	↑	↓	Josefsen et al., 1994 ; Liu et al., 1999
Migration			
Adhäsion	↑ (CD11b/18)N		Dosquet et al., 1992
Adhäsion an FN	↑		Bouma et al. (in Vorbereitung)
Migration	↑		Bouma et al.
Chemotaxis	↓↓		Josefsen et al., 1994 ; Bouma et al.
Funktion			
HLA-DQ	↓		Parkkonen et al., 1993
AMLR	↓		Chandy et al., 1984 ; Rasanen et al., 1988
Bildung sog. «veil cells»	↓	N	Jansen et al., 1995 ; Canning et al., 2001
DZ-Bildung	↓		Takahashi et al., 1998 ; Tse et al. (in Vorbereitung)

Insgesamt können wir schlussfolgern:

- Erstens, dass es eine vergleichbare Abnormität gibt im Immunsystem von Tieren und Menschen mit AI-Thyroiditis, namentlich eine behinderte Ausreifung der DZ aus Vorläuferzellen.
- Zweitens, dass diese Abnormität sehr wohl eine der Erklärungen sein kann für eine behinderte Toleranzentwicklung und die Genese autoimmuner Krankheiten.

Diese Erkenntnisse eröffnen neue Wege, um schon in den frühesten Phasen der Krankheit einzugreifen.

Literatur

- [1] Allen, E. M., L. E. Braverman: The biobreeding Worcester rat – a model of organ-specific autoimmunity. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 104 suppl 3 (1996) 7–10.
- [2] Canning, M. O., K. Grotenhuis, M. de Haan-Meulman et al.: An abnormal adherence of Monocytes to fibronectin in thyroid autoimmunity has consequences for cell polarization and the development of veiled cells. *Clin. Exp. Immunol.* 125 (2001) 10–18.
- [3] Ciampolillo, A., E. Guastamacchia, L. Caragiulo et al.: In vitro secretion of interleukin-1 beta and interferon-gamma by peripheral blood lymphomononuclear cells in diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 21 (1993) 87–93.
- [4] Chandy, K. G., A. M. Charles, A. Kershner et al.: Autologous mixed lymphocyte reaction in man: XV. Cellular and molecular basis of deficient autologous mixed lymphocyte response in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Immunol.* 4 (1984) 424–428.
- [5] Delemarre, F. G. A., P. J. Simons, H. J. Heer et al.: Signs of immaturity of splenic dendritic cells from the autoimmune prone biobreeding rat: consequences for the in vitro expansion of regulator and effector T cells. *J. Immunol.* 162 (1999) 1795–1801.
- [6] Dosquet, C., D. Weill, J. L. Wautier: Molecular mechanism of blood monocyte adhesion to vascular endothelial cells. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 34 suppl. (1992) 55–59.
- [7] Hak, A. E., H. A. Pols, T. J. Visser et al.: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann. Intern. Med.* 132 (2000) 270–278.
- [8] Hussain, M. J., J. Maher, T. Warnock et al.: Cytokine overproduction in healthy first degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 41 (1998) 343–349.
- [9] Jansen, A., M. van Hagen, H. A. Drexhage: Defective maturation and function of antigen presenting cells in type 1 diabetes. *The Lancet* 345 (1995) 491–492.
- [10] Jonuleit, H., E. Schmitt, K. Steinbrink et al.: Dendritic cells as a toll to induce anergic and regulatory T cells. *Trends Immunol.* 22 (2001) 394–400.
- [11] Josefsen, K., H. Nielsen, S. Lorentzen et al.: Circulating monocytes are activated in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus patients. *Clin. Exp. Immunol.* 98 (1994) 489–493.
- [12] Kuijpers, J. L., H. L. Vader, H. A. Drexhage et al.: Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur. J. Endocrinol.* 145 (2001) 579–584.
- [13] Litherland, S. A., X. T. Xie, A. D. Hutson et al.: Aberrant prostaglandin synthase 2 expression defines an antigen-presenting cell defect for insulin-dependant diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 104 (1999) 515–523.
- [14] Liu, B. F., S. Miyata, H. Kojima et al.: Low phagocytic activity of resident peritoneal macrophages in diabetic mice: relevance to the formation of advanced glycation end products. *Diabetes* 48 (1999) 2074–2082.

- [15] Many, M.-C., S. Maniratunga, I. Varis et al.: Two step development of a Hashimoto-like thyroiditis in genetically autoimmune prone non obese diabetic (NOD) mice. Effects of iodine-induced cell necrosis. *J. Endocrinol.* 147 (1995) 311–320.
- [16] Mellman, I., R. M. Steinman: Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell* 106 (2001) 255–258.
- [17] Parkkonen, P., H. Hyoty, T. Huupponen et al.: Defective HLA class II expression in monocytes of type 1 diabetic patients. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *APMIS* 101 (1993) 395–402.
- [18] Pop, V. J., J. L. Kuijpers, A. L. van Baar et al.: Low material fT4 concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin. Endocrinol.* 50 (1999) 149–155
- [19] Rasanen, L., H. Hyoty, M. Lehto et al.: Defective autologous mixed leukocyte reaction in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Immunol.* 71 (1988) 470–474.
- [20] Rose, N. R., A. M. Saboori, L. Rasooly et al.: The role of iodine in autoimmune thyroiditis. *Crit. Rev. Immunol.* 17 (1997) 511–517.
- [21] Strid, J., L. Lopes, J. Marcinkiewicz et al.: A defect in bone marrow derived dendritic cell maturation in the nonobese diabetic mouse. *Clin. Exp. Immunol.* 123 (2001) 375–381.
- [22] Takahashi, K., M. C. Honeyman, L. C. Harrison: Impaired yield phenotype, and function of monocyte-derived dendritic cells in humans at risk for insulin-dependent diabetes. *J. Immunol.* 161 (1998) 2629–2635.
- [23] Vanderpump, M. P., W. M. Tunbridge, J. M. French et al.: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 43 (1995) 55–68.
- [24] Voorbij, H. A. M., P. J. Kabel, M. de Haan et al.: Dendritic cells and class II MHC expression on thyrocytes during the autoimmune thyroid disease of the BB rat. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 55 (1990) 9–22.

Diskussion

Feldkamp:

Mit der Untersuchung dendritischer Zellen scheint man dem Ursprung autoimmuner Erkrankungen sehr nahe zu kommen. Allerdings ist zur Ausreifung von dendritischen Zellen ein Netzwerk von Zytokinen notwendig. Ist der Defekt von dendritischen Zellen daher nicht eher sekundärer Natur?

Drexhage:

Die Zytokine sind tatsächlich für die lokale Entwicklung der dendritischen Zellen wichtig. Ich habe mich auf die Untersuchung der dendritischen Zellen im Knochenmark beschränkt. Und das zeigt sich absolut abnorm in BB-Ratten und NOD-Mäusen. Beim Menschen kann ich über das Knochenmark keine Auskunft geben. Auch die Rolle der Zytokine habe ich im Knochenmark nicht studiert. Sie haben recht, dass die Zytokine großen Einfluss haben.

Usadel:

Morphologen diskutieren seit vielen Jahren über die Wirkung von Histiocyten. Sind sie pluripotent in Funktion und Differenzierung? Gibt es Unterschiede zwischen dendritischen Zellen und Histiocyten?

Drexhage:

Histiozyten, eine alte Bezeichnung, werden heutzutage Makrophagen und dendritische Zellen genannt, wenn sie sich im Gewebe befinden. Man hat früher schon angenommen, dass die Funktion und Differenzierung der Histiozyten pluripotent ist, und das stimmt, weil wir heute wissen, dass die Funktion und Differenzierung der Makrophagen und dendritischen Zellen pluripotent ist.

Mann:

Welche Interaktionen ergeben sich zwischen dendritischen Zellen, T-Zellen und T-Suppressorzellen? Welche neuen Informationen gibt es zur Aktivität der T-Suppressorzellen?

Drexhage:

Über Suppressorzellen in den Menschen kann ich Ihnen keine Auskunft geben. Bei der BB-Ratte findet man eine Population von T-Zellen, die aktiviert sind, die sogenannten RT6+T-Zellen. Diese Population enthält suppressive Aktivität. Auch rezente Studien zeigen, dass Mäuse bestimmte Thymus-abstammende T-Zellen haben, die sog. CD4+CD25+T-Zellen. Diese T-Zellen haben klare suppressive Aktivität. Die Interaktionen dieser T-Zellen mit dendritischen Zellen sind immer noch nicht verstanden.

Janßen:

Dendritische Zellen sind ubiquitär, wie kommt es zu ihrer Spezifität im Rahmen der organspezifischen Autoimmunität? Gibt es Erkenntnisse bei poliglandulären Immunsyndromen?

Drexhage:

Wenn Sie an Immunoabnormalitäten wie T-Suppressorzellen oder dendritische Zell-Abnormalitäten denken, so ist das ein generelles Phänomen. Die Beziehung der dendritischen Zellen zur Schilddrüse beruht auf lokalen Faktoren. Dazu gibt es ein interessantes Experiment von Marie-Christine Many: NOD-Mäuse haben normalerweise keine Thyroiditis, da offenbar ein lokales Signal fehlt. Die generelle Abnormalität ist vorhanden. Wenn man den NOD-Mäusen zuerst Iodid vorenthält, dann wächst ein Kropf. Wenn man danach den Tieren eine hohe (= toxische) Dosis Iodid füttert, dann findet eine Einwanderung dendritischer Zellen, Makrophagen und inflammatorischer Zellen statt. Damit beginnt eine Autoimmunthyroiditis. Das spricht für die Notwendigkeit lokaler Faktoren.

Braun:

Eine Frage aus der Praxis für die Praxis: Wie bedeutsam ist denn das Rauchen für die Entwicklung einer Autoimmun-Thyroiditis bei gegebener genetischer Prädisposition?

Drexhage:

Mehr und mehr beobachten wir, dass Rauchen ein Risikofaktor für die endokrine Ophthalmopathie und die postpartale Thyroiditis ist.

Gärtner:

Haben dendritische Zellen Östrogen-Rezeptoren oder werden sie durch Östrogene moduliert?

Drexhage:

Durch Steroide und Vitamin D3 kann die Funktion moduliert und teilweise nach unten reguliert werden. Das ist gut bekannt. Dehydroepiandrosteron und T3 aktiviert etwas. Östrogene wenig, aber FSH hat einen starken Effekt. Androgene blockieren.

Gärtner:

Nehmen Sie weibliche BB-Ratten in Ihrem Modell? Oder in anderen Worten: können Sie bei beiden Geschlechtern eine Thyroiditis erzeugen?

Drexhage:

Wir nehmen weibliche Ratten. Von den NOD-Mäusen verwenden wir beide Geschlechter, kastriert und/oder nicht kastriert.

Was lernen wir vom Typ-1-Diabetes?

B. O. Böhm

Einleitung

Der insulinpflichtige Typ-1-Diabetes wird heute als eine immun-medierte (Autoimmun)-Erkrankung verstanden, bei der (Auto)-Antigene des Inselzellapparates durch das adaptive Immunsystem erkannt werden [1]. Insulin, Proinsulin, Glutamatdecarboxylase (GAD) und eine inselzelltypische Thyrosinphosphatase (IA-2) sind dabei die spezifischen Antigene der β -Zellen, die als Autoantigene von T-Zellen und durch Antikörper erkannt werden. Der wichtigste Marker einer ablaufenden Entzündung des Inselzellapparates sind die organspezifischen Autoantikörper. Der Nachweis von Antikörpern gegen die Inselzellantigene ist heute der entscheidende Baustein in der Diagnostik des Prä-Typ-1-Diabetes, eines sich spät manifestierenden Typ-1-Diabetes (sog. LADA-Diabetes) und in der Risikostratifizierung einer Diabetesentwicklung in Familien mit bereits erkrankten Mitgliedern [4, 5, 19].

Aus Verlaufsuntersuchungen von Typ-1-Diabetes-Familien und auch Populationen wurde eine klare zeitliche Sequenz des präklinischen Krankheitsablaufs deutlich. Dieses Krankheitsmodell ermöglicht heute eine gute Voraussagbarkeit des Typ-1-Diabetes (Abb. 1) [1]. Auf der Basis einer genetischen Prädisposition entwickelt sich in der Auseinandersetzung mit der Umwelt (Triggerereignisse) ein Stadium der Autoreaktivität. Als Folge der durch T-Zellen vermittelten Zerstörung der β -Zellen kommt es nach einer unterschiedlich langen präklinischen Phase zum klinisch manifesten Typ-1-Diabetes.

Prädisponierende Gene

Neuere Untersuchungen zur Genetik des Typ-1-Diabetes zeigten, dass eine Vielzahl von Genloki für die Erkrankung prädisponieren [1, 16]. Neben dem HLA-Genlocus liefert der Insulingenlocus ein weiteres, entscheidendes Risikomerkmal. Der Beitrag der 5'-Region des Insulingens zur Risikoerhöhung kommt zusätzlich oder auch unabhängig zu bekannten HLA-Markern (DRB1*03, DRB1*04, DQB1*0302, DQB1*0201) zum Tragen. Eine mögliche Erklärung ergibt sich aus dem unterschiedlichen Grad der

Expression von Insulin oder Proinsulin im Thymus, die in Abhängigkeit einer polymorphen Region der 5'-Region des Insulingens erfolgt [14]. Die Expression von Insulin oder auch Proinsulin im Thymus wird in Verbindung gebracht mit der Induktion einer zentralen Toleranz gegen das wichtige Inselzellantigen [2, 14].

Um die Rolle prädisponierender Gene für eine beliebige Erkrankung zu kalkulieren, hat sich das von Risch 1990 publizierte Verfahren bewährt [Abb. 2; 15]. Der Risikovergleich zwischen Familien und der Allgemeinbevölkerung ermöglicht die Kalkulation der dimensionslosen Zahl „ λ_s “. Anhand dieser einfachen Kalkulation wird unmittelbar die Schwierigkeit für genetische Untersuchungen im Zusammenhang mit dem Typ-2-Diabetes und auch für Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse deutlich. Obwohl bekanntermaßen eine hohe genetische Prädisposition für den Typ-2-Diabetes oder auch Autoimmunthyreopathien existieren, wird aufgrund der gleichzeitig hohen Prävalenz der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung die Detektion prädisponierender Gene immer schwieriger. Je kleiner der Faktor λ_s ausfällt, desto schwieriger lassen sich mit herkömmlichen genetischen Verfahren prädisponierende Gene identifizieren. Ab einem λ_s kleiner 5 versagen in der Regel die hierfür eingesetzten genetischen Verfahren oder es müssen sehr große Probandenzahlen (> 300 Familien) analysiert werden [2, 6, 15, 16, 18].

Stadium	Merkmale
Genetische Prädisposition ↓	HLA, Insulingenregion TH1-Phänotyp der T-Zellen
Triggerereignisse ↓	Viren?, Ernährung? Modulatoren der Immunantwort
Prä-Typ-1-Diabetes ↓	organspezifische Antikörper autoreaktive T-Zellen
Klinisch manifester Typ-1-Diabetes	signifikanter Verlust der β -Zellen verminderte Insulinsensitivität

Abb. 1: Natürlicher Verlauf des Typ-1-Diabetes

$\lambda_s =$	$\frac{\text{sibling risk of developing disease}}{\text{population frequency of disease}}$	
λ_s (Typ-1-Diabetes)	=	15
λ_s (Typ-2-Diabetes)	=	3-4
λ_s (Autoimmunthyreopathie)	=	3-4

Abb. 2: Die Rolle der Gene (nach [15])

Triggerfaktoren

Trotz intensiver Suche sind bisher die Triggerfaktoren, die die Manifestation eines Typ-1-Diabetes begünstigen, nicht bekannt. Diskutiert werden intrauterine Faktoren sowie unmittelbar postnatal einwirkende Trigger. Zusätzlich wird der Einfluss verschiedener Nahrungsbestandteile diskutiert [7, 8]. Für die Schilddrüsenautoimmunopathie, für die möglicherweise keine dominanten genetischen Faktoren identifiziert werden können, stellt sich besonders die Frage nach Triggerfaktoren. Vereinzelt sind solche Faktoren identifiziert oder zumindest postuliert worden. Hierzu zählen „life events“, bakterielle, virale oder auch retrovirale Elemente, ohne dass jedoch ein schlüssiger, allgemeingültiger Zusammenhang bisher beschrieben werden konnte [1, 13]. Ein definierter Trigger stellt exogen appliziertes Interferon- α dar. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung endokriner Autoimmunerkrankungen liegt bei etwa 6–7 % bezüglich der Schilddrüse, ferner gibt es Einzelfallberichte zur Induktion des Typ-1-Diabetes.

Post-Partum-Thyroiditis

Die Post-Partum-Thyroiditis zeigt Besonderheiten vor dem Hintergrund eines bereits bestehenden Typ-1-Diabetes. Auf dem Boden einer genetischen Prädisposition, die offenbar beiden Autoimmunerkrankungen gemeinsam ist und der möglicherweise erworbenen Eigenart der T-Zellen, eine autoaggressive (T-Helfer-Typ-1 [TH1]) Reaktion anzunehmen, kommt es bei Typ-1-Diabetikerinnen in mehr als 25 % der Fälle in den ersten sechs Monaten nach Entbindung zu einer Thyreoditis [3, 9, 11, 12]. Die enge zeitliche Assoziation zur Entbindung ergibt sich aus den deutlichen postpartalen Veränderungen des mütterlichen Immunsystems. Als Trigger kann das „endokrine Chaos“ post partum angesehen werden mit dem abrupten Wechsel zwischen einem toleranten Verhalten während der Schwangerschaft und erhöhter Wahrscheinlichkeit für Autoaggression post partum.

Perspektive

Was lernen wir vom Typ-1-Diabetes? Um mehr über die offenbar recht komplexe Genetik von Schilddrüsenautoimmunität zu lernen, gilt es besonders, auf die klinischen Heterogenitäten zu achten. Faktoren wie das Manifestationsalter bedeuten für die hier besprochene Modellerkrankung Typ-1-Diabetes eine sehr divergente genetische HLA-vermittelte Prädisposition. Wir postulieren eine nur eingeschränkte Bedeutung genetischer Faktoren für Schilddrüsenautoimmunität, so dass Triggerereignisse und die damit verbundenen Umwelteinflüsse mehr in den Vordergrund klinisch-experimenteller Untersuchungen bei Schilddrüsenautoimmunität treten sollten [10]. Klinische Beispiele hierfür sind die Induktion von Schilddrüsenautoimmunität durch die

Interferon- α -Behandlung oder auch die Manifestation eines M. Basedow oder einer Hashimoto-Thyroiditis in einer Familie. Dies bedeutet, dass vor recht ähnlichem genetischen Hintergrund sich klinisch sehr unterschiedliche Phänotypen von Schilddrüsenautoimmunität entwickeln können.

Was lernen wir vom Typ-1-Diabetes? Berechtigterweise sollte eine Umkehrung der Sichtweise auch möglich sein: Was lernen wir von der Schilddrüsenautoimmunität? Bei aller Einschränkung diagnostischer und auch therapeutischer Optionen der Schilddrüsenerkrankungen ist die klassische Substitutionsbehandlung oder auch das Konzept einer „definitiven Therapie“ von Autoimmunität, wie diese für die Schilddrüsenerkrankungen etabliert ist, noch in weiter Ferne für den Typ-1-Diabetes.

Literatur

- [1] Bach, J. F.: Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr. Rev.* 15 (1994) 516–542.
- [2] Bennett, S. T., J. A. Todd: Human type 1 diabetes and the insulin gene: principles of mapping polygenes. *Annu. Rev. Genet.* 30 (1996) 343–370.
- [3] Boehm, B. O., P. Kuehnl, C. Loeliger et al.: HLA-DR3 and HLA-DR5 confer risk for autoantibody positivity against the thyroperoxidase (mic-TPO) antigen in healthy blood donors. *Clin. Investig.* 71 (1993) 221–225.
- [4] Boehm, B. O., B. J. Manfras, S. Seidl et al.: The HLA-DQB non-Asp-57 allele: a predictor of future insulin-dependent diabetes mellitus in patients with Addison's disease. *Tissue Antigens* 37 (1991) 130–132.
- [5] Boehm, B. O., B. Manfras, J. Seissler et al.: Epidemiology and immunogenetic background of islet cell antibody-positive nondiabetic schoolchildren: Ulm-Frankfurt population study. *Diabetes* 40 (1991) 1435–1439.
- [6] Boehm, B. O., H. Thomas, J. Lee et al.: Disease report: Graves' disease. In: Tsuji, K., M. Aizawa, T. Sasazuki (Hg.): *HLA Testing 1991* Vol. I, 710–713. Oxford University Press, Oxford 1992.
- [7] Dahlquist, G.: Environmental factors and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24 (2001) 180–181.
- [8] Feskens, E. J. M.: Can diabetes be prevented by vegetable fat? *Diabetes Care* 24 (2001) 1517–1518.
- [9] Gerstein, H. C.: How common is postpartum thyroiditis? A methodologic overview of the literature. *Arch. Intern. Med.* 150 (1990) 1397–1400.
- [10] Humphrey, M., J. Mosca, J. R. Baker et al.: Absence of retroviral sequences in Graves' disease. *Lancet* 337 (1991) 17–18.
- [11] Liblau, R. S., S. M. Singer, H. O. McDevitt: Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune disease. *Immunol. Today* 16 (1995) 34–38.
- [12] Mestman, J. H., T. M. Goodwin, M. M. Montoro: Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 24 (1995) 41–71.
- [13] Pietropaolo, M., M. Trucco: Viral elements in autoimmunity of type I diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* 7 (1996) 139–144.
- [14] Pugliese, A., M. Zeller, A. Fernandez. et al.: The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variations at the INS UNTR-IDD2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat. Genet.* 15 (1997) 293–297.
- [15] Risch, N.: Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am. J. Hum. Genet.* 46 (1990) 222–228.

- [16] Rønningen, K. S., A. Spurkland, B. D. Tait et al.: Joint report: HLA class II associations in insulin-dependent diabetes mellitus among blacks, caucasoids and Japanese. In: Tsuji, K, M. Aizawa, T. Sasazuki (Hg.) HLA Testing 1991 Vol. I, 713–722. Oxford University Press, Oxford 1992.
- [17] Scherbaum, W. A., W. Hampl, P. Muir et al.: No association between islet cell antibodies and coxsackie B, mumps, rubella, and cytomegalovirus antibodies in non-diabetic individuals 7–19 years. *Diabetologia* 34 (1991) 835–838.
- [18] Semana, G., N. K. Mehra, J. C. Lepetit et al.: HLA and Graves' disease: 12th International Histocompatibility Workshop study. In: HLA – Genetic Diversity of HLA Functional and Medical Implication – Proceedings of the Twelfth International Histocompatibility Workshop and Conference, S. 407–418. EDK, Paris, 1997.
- [19] Wiest-Ladenburger, U., R. Hartmann, U. Hartmann et al.: Combined analysis and single-step detection of GAD65 and IA2 autoantibodies in IDDM can replace the histochemical islet cell antibody test. *Diabetes* 46 (1997) 565–571.

Diskussion

Mästle:

Bei einer Patientin mit Morbus Basedow beobachtete ich in jüngster Zeit die Entwicklung eines Mammakarzinoms, weswegen eine Chemotherapie vorgenommen wurde. Danach wurde bei dieser Patientin eine Thyroiditis Hashimoto festgestellt. Gibt es dazu Vergleichsdaten?

Böhm:

Die Frage war: Das klinische Bild hat einen Wandel erfahren, zuvor M. Basedow, nach Chemotherapie die atrophe Variante einer Hashimoto-Thyreopathie. Das ist durchaus denkbar, das kennen wir z. B. im Kontext des Diabetes. Wenn wir bestimmte T-Zellen modulieren, z. B. durch Zytostatika (Cyclophosphamid ist ein Beispiel im Kontext des Diabetes), dann erhalten wir ein anderes klinisches Bild oder eine andere Autoimmunreaktivität. Ich denke, das ist sehr gut erklärbar über eine durch Chemotherapie induzierte Modulation des Zytokinnetzwerkes oder auch über die Veränderung von T-Supressorzellen.

Induktion von Schilddrüsen-Autoantikörpern bei sequentieller Hormon-Iodidtherapie

D. von Mallek, T. Krause, H. Palmedo, U. J. T. Kühn, A. Manka, A. Y. Joe, H.-J. Biersack, M. J. Reinhardt

Einleitung

Die medikamentöse Behandlung der Iodmangelstruma mit L-Thyroxin als Monotherapie führt in vielen Fällen sicher und schnell innerhalb einiger Monate zur gewünschten Volumenreduktion der Schilddrüse. Nach Absetzen der Medikation treten aber häufig Rezidive auf. Eine langfristige Behandlung mit L-Thyroxin wird jedoch nicht empfohlen, da nach etwa sechs Monaten eine weitere Volumenreduktion der Schilddrüse nicht zu erwarten ist.

Eine solche zeitliche Begrenzung existiert für die Iodidtherapie nicht. Es ist aber seit einigen Jahren bekannt, dass Iodgaben bei vorliegender Struma zu einer Induktion von Schilddrüsen-Autoantikörpern führen können. Es wurde über das Auftreten immunogener Hyperthyreosen und insbesondere der Hashimoto-Thyroiditis berichtet [1–5].

In der Schilddrüsenambulanz unserer Abteilung führen wir bei palpatorisch und sonographisch nachgewiesener Struma neben den üblichen medikamentösen Mono- und Kombinationstherapien auch eine sequentielle Behandlung durch. Hierbei erfolgt bei fehlenden Kontraindikationen zunächst über etwa zwei Jahre eine Schilddrüsenhormonbehandlung, nachfolgend wird auf eine Iodidprophylaxe umgestellt. Da unklar ist, ob die Beobachtungen bei einer Iodprophylaxe auch auf die sequentielle Hormon-Iodidtherapie übertragbar sind, haben wir über einen langen Zeitraum hinweg bei unseren Patienten überprüft, ob im Verlauf dieser Therapie ein gehäuftes Auftreten von Anti-Thyreoglobulin-Autoantikörpern und Anti-Thyroidale-Peroxidase-Autoantikörpern nachgewiesen werden kann.

Material und Methode

Die retrospektive Auswertung erfolgte anhand der Krankenunterlagen von 79 Patienten (weiblich = 51; männlich = 28), die in unserer Schilddrüsenambulanz zum Teil über viele Jahre hinweg betreut worden waren. In die Auswertung wurden diejenigen Patienten einbezogen, bei denen palpatorisch und sonographisch eine Struma nodosa

oder eine Struma parenchymatosa diagnostiziert worden war. Ferner sollte die Hormonbehandlung über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten und die Iodidtherapie mindestens über sechs Monate erfolgt sein. Es wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die eine Vortherapie mit Iodid oder einem Kombinationspräparat hatten, eine Schilddrüsen beeinflussende Begleitmedikation (z. B. Kortikosteroide, Amiodaron, Lithium etc.) erhielten oder eine andere schilddrüsenspezifische Erkrankung (z. B. Autonomie, Neoplasie etc.) aufwiesen.

Die Bestimmung der Schilddrüsen-Autoantikörper erfolgte mit dem CentAk[®]-anti-TG Radioligandenassay und dem CentAk[®]-anti-TPO-Radioligandenassay (Fa. Medipan Diagnostika, Deutschland). Als Normalwert gilt eine Serumkonzentration bis 40 U/ml, als pathologisch eine Konzentration über 50 U/ml.

Für die Auswertung wurden drei Gruppen gebildet. In der Gruppe A waren Patienten, die ausschließlich mit Schilddrüsenhormonen behandelt worden waren. Die Gruppe B umfaßte Patienten, die sequentiell zuerst mit Schilddrüsenhormonen und dann mit 100–200 µg/d Iodid behandelt worden waren. Die Gruppe C ist eine Subgruppe von Gruppe B gewesen, bei der sowohl unter der Hormon- als auch unter der Iodidtherapie eine Antikörperbestimmung vorgenommen worden war.

Ergebnisse

Bei den Patienten der Gruppe A (n = 38) betrug das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn $45,7 \pm 12,2$ Jahre. Die Patienten wurden im Mittel $96,7 \pm 74,2$ Monate mit Schilddrüsenhormonen behandelt. In 13,2 % der Fälle wurden erhöhte Tg-Aak und in 20,1 % der Fälle wurden erhöhte TPO-Aak nachgewiesen.

Das Durchschnittsalter der Patienten der Gruppe B (n = 41) betrug bei Therapiebeginn $33,7 \pm 11,1$ Jahre. Die Patienten wurden im Mittel $74,4 \pm 51,5$ Monate mit Schilddrüsenhormonen und nachfolgend durchschnittlich $59,0 \pm 32,7$ Monate mit Iodid behandelt. Erhöhte Tg-Aak wurden während der Hormontherapie in 18,2 % der Fälle und unter der folgenden Iodidtherapie unwesentlich verändert in 19,5 % der Fälle nachgewiesen. Die TPO-Aak waren unter der Hormontherapie zunächst in 36,4 % der Fälle und während der Iodidtherapie in nur 22,0 % der Fälle erhöht.

Die Patienten der Gruppe C (n = 22) waren bei Therapiebeginn durchschnittlich $34,9 \pm 10,1$ Jahre alt. Die Dauer der initialen Hormontherapie betrug im Mittel $74,6 \pm 54,1$ Monate während durchschnittlich $56,8 \pm 27,7$ Monate lang die Iodidbehandlung erfolgte. Während der Hormontherapie waren die Tg-Aak in 18,2 % der Fälle und unter der folgenden Iodidtherapie unwesentlich verändert in 22,7 % der Fälle erhöht. Der Nachweis erhöhter TPO-Aak wurde während der Hormontherapie in 36,4 % der Fälle und unter der Iodidtherapie lediglich in 18,2 % der Fälle geführt.

Schlussfolgerung

Die durchgeführte Untersuchung zeigt, dass die Iodidprophylaxe mit einer Gabe von 100–200 µg/d Iodid im untersuchten Patientengut nicht zu einer deutlichen Erhöhung der Schilddrüsen-Autoantikörper führt. Die eigenen Ergebnisse entsprechen denen von Rink et al. [5]. Für eine Medikation mit 500 µg/d Iodid wurde in der Literatur hingegen ein signifikanter Anstieg der mikrosomalen und Thyreoglobulin-Autoantikörper beschrieben, welche sich nach Beendigung der Iodidgaben normalisierten [3]. Die eigenen Resultate bestätigen die Angaben der bisherigen Forschung, dass bis zu einer Dosis von 200 µg/d Iodid keine Autoimmunphänomene auftreten [2]. Bezüglich der von uns untersuchten Patientengruppe ist jedoch festzuhalten, dass diese zuvor jahrelang mit Schilddrüsenhormonen behandelt worden war. Dies könnte zu einer immunsuppressiven Wirkung geführt haben, wie sie auch von einigen Arbeitsgruppen beschrieben worden ist. Wenngleich nach unseren Ergebnissen eine Iodidprophylaxe mit 100–200 µg/d nach vorheriger längerer Hormonbehandlung bedenkenlos durchgeführt werden kann, sollten dennoch in bestimmten Intervallen die Schilddrüsen-Autoantikörper überprüft werden, weil in Einzelfällen immunogene Schilddrüsenerkrankungen auftreten können.

Literatur

- [1] Bauch, K.: Wie effektiv kann eine Jodprophylaxe sein? *Nuklearmediziner* 14 (1991) 168–174.
- [2] Dietlein, M., H. Schicha: Jodid und Autoimmunphänomene der Schilddrüse. *Nuklearmedizin* 38 (1999) 3–6.
- [3] Hintze, G., J. Köbberling: Effektivität und Risiken der medikamentösen Strumatherapie mit Jodid. *Nuklearmediziner* 14 (1991) 163–167.
- [4] Meng, W., A. Schindler, K. Spieker et al.: Jodidtherapie der Jodmangelstruma und Autoimmunthyroiditis – Eine prospektive Studie. *Med. Klin.* 94 (1999) 597–602.
- [5] Rink, Th., H.-J. Schroth, L. Holle et al.: Effekte von Jodid und Schilddrüsenhormonen bei der Induktion und Therapie einer Thyroiditis Hashimoto. *Nuklearmedizin* 38 (1999) 144–149.

Diskussion

Meng:

Wie häufig waren positive Antikörperbefunde vor Beginn der Therapie? Das wäre wichtig für die Interpretation der Befunde. Könnten sich AIT eingeschlichen haben? Denn Sie zeigten uns eine sehr hohe Antikörper-Prävalenz.

Mann:

Wie hoch waren die Titer der Schilddrüsen-Antikörper und wie hat sich die Echogenität der Schilddrüse unter der Therapie verändert?

Entwickelt sich unter der Therapie eine Immunthyreoditis oder handelt es sich um ein Untergrundrauschen grenzwertig erhöhter Antikörper?

Mallek:

Soweit aus den Krankenunterlagen zu entnehmen war, hatten die Patienten, die in diese Untersuchung eingeschlossen worden sind, keine Autoimmunthyroiditis, sondern lediglich mäßiggradige Erhöhungen der entsprechenden Antikörperwerte. Sonographisch betrachtet nur eine vergrößerte Schilddrüse, allerdings keine typischen Zeichen für eine bestimmte Erkrankung.

Hüfner:

Eine Frage zur Gruppe C. Viele Patienten hatten Schilddrüsenhormon bekommen und danach Iodid, und sie hatten Werte für Antikörper sowohl unter Hormontherapie als auch unter Iodid. Wird da nicht eine Selektion stattfinden? Wenn jemand unter Hormonen bereits Antikörper hat, dann würden Sie seltener so jemanden auf Iodid umstellen. Insofern lautet die Frage: Wie selektioniert ist diese Gruppe C wirklich, und ist sie überhaupt aussagefähig?

Reinhardt:

Da wir nur mäßige Antikörpererhöhungen fanden, hatte das keinen Einfluss auf die Selektion der Patienten zur Iodid-Therapie.

Häufigkeit von Schilddrüsen-Autoantikörpern bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mit Manifestation im Erwachsenenalter

T. Lohmann, K. Kellner, S. Laue, J. Kratzsch, J. Seissler

Einleitung

Bei der überwiegend T-Zellen-vermittelten Autoimmunerkrankung Typ-1-Diabetes stellen inselzellspezifische Autoantikörper wie zytoplasmatische Inselzellantikörper (ICA) oder Autoantikörper gegen biochemisch definierte Antigene wie Glutaminsäuredecarboxylase (GAD) 65 und die Tyrosinphosphatase IA2 spezifische und sensitive Krankheitsmarker dar. Neben dem klassischen Typ-1-Diabetes mit Manifestation im Kindes- und Jugendalter sowie dem jungen Erwachsenenalter kann sich der autoimmune Typ-1-Diabetes auch im späteren Erwachsenenalter (etwa > 35–40 Jahre) manifestieren. Hierfür hat sich der Begriff „latent autoimmune diabetes in adults (LADA)“ eingebürgert [1]. Diese Form des Typ-1-Diabetes wird in der neuen Klassifikation der WHO und der Amerikanischen Diabetesgesellschaft von 1997 eindeutig dem Typ-1-Diabetes zugeordnet [2], umfasst etwa ein Drittel aller Fälle mit Typ-1-Diabetes und unterscheidet sich in einigen klinischen Charakteristika, z. B. durch eine länger erhaltene Insulinrestsekretion und die damit verbundene Insulinfreiheit in der Therapie, vom klassischen Typ-1-Diabetes [3]. Beim klassischen Typ-1-Diabetes kommen in etwa 5–10 % der Patienten bei Manifestation auch schilddrüsenspezifische Autoantikörper (Ak) wie Thyreoglobulin (TG)- oder Thyroxinperoxidase (TPO) -Ak vor, wobei ein Teil dieser Patienten im weiteren Leben eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, insbesondere eine Hashimoto-Thyroiditis mit konsekutiver Hypothyreose im Rahmen eines polyendokrinen Autoimmunsyndroms (PEA), entwickelt [4]. Der Anteil von Patienten mit positiven Schilddrüsen-Autoantikörpern nimmt mit steigendem Lebensalter und Dauer des Typ-1-Diabetes zu [4], wobei für LADA Patienten zur Häufigkeit von Schilddrüsenautoantikörpern keine Daten in der Literatur vorliegen.

Patienten und Methoden

Wir haben eine Serie von 312 Patienten mit Diabetesmanifestation nach dem 35. Lebensjahr und einer Diabetesdauer von weniger als fünf Jahre aus drei Studienzentren (Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Verloren in Leipzig, Stadtkranken-

haus Leipzig-West, Ambulanz der Medizinischen Klinik III der Universität Leipzig) auf das Vorhandensein inselzellspezifischer Autoantikörper (ICA, GAD- und IA2-Ak) untersucht, und so 51 Patienten mit mindestens einem positiven Ak-Befund als LADA-Patienten charakterisiert. Patienten mit klassischen Symptomen eines Typ-1-Diabetes, z. B. einer Ketoazidose bei Manifestation, wurden hierbei ausgeschlossen, Insulinfreiheit über einen definierten Zeitraum aber nicht als Diagnosekriterium herangezogen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Patienten insulintherapiert und mit einem $HBA_{1c} < 7,5\%$ relativ gut eingestellt. Aus der ursprünglichen Kohorte der 312 Patienten wurden 51 nach Alter und Geschlecht passende Patienten ohne Ak als klassische Typ-2-Diabetes-Patienten ausgewählt und zum Vergleich mit den LADA-Patienten herangezogen. Diese Typ-2-Diabetes-Patienten unterschieden sich in der Stoffwechseleinstellung zum Zeitpunkt der Diagnose (z. B. Blutzucker- und HBA_{1c} -Spiegel) oder zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht von den LADA-Patienten. Die weitere immunologische und klinische Charakterisierung dieser Patientengruppen ist in einer Publikation bereits beschrieben [5]. Von dieser Patientenpopulation wurden schilddrüsen-spezifische Autoantikörper (TG-, TPO- und TSHR-Ak/TRAK) mit kommerziell erhältlichen Assays (Fa. BRAHMS GmbH, Berlin, Deutschland) sowie TSH bestimmt.

Ergebnisse

In der LADA-Gruppe wiesen 19 von 51 Patienten mindestens einen schilddrüsen-spezifischen Ak im Vergleich zu neun von 51 Patienten in der Gruppe mit Typ-2-Diabetes auf ($p < 0,05$ im zweiseitigen Chi-quadrat-Test). In der LADA-Gruppe hatten 19 von 51 Patienten TPO-Ak, zehn von 51 Patienten TG-Ak und sechs von 51 Patienten TRAK im Serum. Dabei wiesen zehn von 51 Patienten TPO- und TG-Ak, sechs von 51 Patienten TRAK und TPO-Ak und vier Patienten alle drei Ak auf. Nur zwei von 51 LADA-Patienten wiesen zum Untersuchungszeitpunkt eine TSH-Erhöhung als Marker einer Hypothyreose auf. In der Gruppe mit Typ-2-Diabetes hatten neun von 51 Patienten TPO-Ak, zwei von 41 Patienten TG-Ak und einer von 51 Patienten TRAK. Dabei wiesen einer von 51 Patienten alle drei Ak, zwei von 51 Patienten TPO- und TG-Ak auf; keiner der Patienten zeigte eine TSH-Erhöhung. Die Häufigkeit von Schilddrüsen-Ak ist in dieser Altersgruppe vor dem Hintergrund einer relativ hohen Frequenz im ambulanten und stationären Patientengut zu sehen. Wir haben daher eine Kontrollgruppe von 50 nach Alter und Geschlecht passend ausgewählte Patienten ohne anamnestische Angabe einer Schilddrüsen- oder Diabeteserkrankung aus unserer Ambulanz gebildet. In dieser Gruppe wiesen vier von 50 Patienten einen schilddrüsen-spezifischen Ak auf, im Einzelnen: vier von 50 Patienten TPO-Ak, drei von 50 Patienten TG-Ak und einer von 50 Patienten TRAK. Nur ein Patient dieser Gruppe hatte TPO- und TG-Ak, keiner eine TSH-Erhöhung.

Schlussfolgerung

Wir fanden bei LADA-Patienten mit 37 % (19/51) eine sehr hohe Frequenz von schilddrüsen-spezifischen Autoantikörpern, welche signifikant höher ist als bei entsprechend ausgewählten Typ-2-Diabetes-Patienten und auch höher als in der Literatur für den klassischen Typ-1-Diabetes beschrieben. Auch vor dem Hintergrund einer höheren Frequenz von Schilddrüsen-Ak im stationären und ambulanten Patientengut > 35 Jahre ist diese Häufigkeit erstaunlich hoch. Ein Teil dieser Patienten könnte das Bild einer PEA aufweisen, wobei entsprechende HLA-Assoziationen bei LADA-Patienten beschrieben sind [6]. Das Screening auf Schilddrüsen-Ak ist bei LADA-Patienten somit ergiebiger als beim klassischen Typ-1-Diabetes mit Manifestation im Kindes- und Jugendalter. Prospektive Studien müssen zeigen, wie häufig sich bei LADA-Patienten im weiteren klinischen Verlauf eine manifeste Autoimmunerkrankung, z.B. eine Hypothyreose im Rahmen einer Hashimoto-Thyroiditis, entwickelt, um endgültig zum klinischen Wert eines Schilddrüsen-Ak-Screenings in dieser Patientengruppe Stellung nehmen zu können.

Literatur

- [1] Tuomi, T., L. C. Groop, P. Z. Zimmet et al.: Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 42 (1993) 359–362.
- [2] WHO/ADA: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab. Care* 20 (1997) 1183–1197.
- [3] Karjalainen, J., P. Salmela, J. Ilonen et al.: A comparison of childhood and adult Type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 320 (1989) 881–886.
- [4] Becker, K. L.: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, 1748–1781.
- [5] Lohmann, T., K. Kellner, H.-J. Verlohren et al.: Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetol.* 44 (2001) 1005–1010.
- [6] Horton, V., I. Stratton, G. F. Bottazzo et al.: Genetic heterogeneity of autoimmune diabetes: age of presentation in adults is influenced by HLA DRB1 and DQB1 genotypes (UKPDS 43). *Diabetologia* 42 (1999) 608–612.

Diskussion

Grußendorf:

Leider haben Sie nicht mitgeteilt, wie hoch diese Antikörper waren. Lagen sie im Bereich von 400/600 oder 5 000/8 000?

Lohmann:

Es waren nur drei Patienten mit Titer über 1000, davon hatten zwei eine latente Hypothyreose mit TSH-Erhöpfung, die meisten hatten in dem Bereich zwischen 100 und 500, aber es hatten fast alle zwei nachweisbare Autoantikörper, was ja auch Hinweise sein können, dass wirklich ein Prozess abläuft.

Grußendorf:

Gab es eine diffuse Echoarmut im Sonogramm?

Lohmann:

Wir haben nicht von allen Patienten eine Sonographie der Schilddrüse.

Klar:

In Ihrem Abstrakt schreiben Sie, dass keiner dieser Patienten eine TSH-Erhöpfung hatte. Hat sich das jetzt in dem Kollektiv verschoben? Deshalb die Frage nach der klinischen Relevanz und wieso in Ihrem Kollektiv so wenige TSH-Erhöpfungen gefunden wurden.

Lohmann:

Ja, da war ich beim Abstrakt etwas voreilig, und es sind dann doch zwei gewesen, die eine TSH-Erhöpfung hatten. Das hätte ich noch schreiben sollen, da fehlten nämlich zehn Patienten und bei den letzten hatten dann zwei eine TSH-Erhöpfung. Das Problem ist, dass die Patienten relativ am Anfang ihrer Krankheit, was den Typ-1-Diabetes betrifft, stehen. Auch von der Lebenserwartung sind sicher noch 20 bis 30 Jahre abzuwarten. Wir haben Daten von Kindern mit Typ-1-Diabetes, die zeigen, dass das durchaus auch 20 bis 30 Jahre dauert, bis die eine Hypothyreose entwickeln. Ich denke, um diese Frage wirklich beantworten zu können, kommen wir an der prospektiven Studie nicht vorbei.

Brabant:

Hatten Sie Gelegenheit, noch andere Antikörper im Sinne einer Polyimmunopathie, z. B. Antikörper für die Nebenniere, zu bestimmen, und gibt es in diesem Kollektiv Hinweise, dass auch ein latenter Morbus Addison vorhanden sein könnte?

Lohmann:

Das ist noch nicht komplett aufgearbeitet. Und wir haben auch jetzt ein gewisses Problem, da wir so viele Fragestellungen hinterher mit dem Patientenkollektiv hatten, dass wir mit dem Serum knapp geworden sind. Weil die Patienten aber vorhanden sind, könnte man diese Frage auch mit neuen Serumproben beantworten, und das ist in der Planung.

Mann:

Wenn Ihnen diese Patienten noch verfügbar sind, dann müssen Sie die Schilddrüsen-sonographie unbedingt nachholen. Denn Sie wollen ja wissen, ob es wirklich eine relevante Autoimmun-Thyroiditis ist. Sind Patienten mit Vitiligo dabei gewesen? Gibt es sonographische Hinweise für eine Immunthyroiditis bei Typ-1-Diabetes?

Lohmann:

Bei den zwei Patienten, die eine TSH-Erhöhung hatten, haben wir eine Schilddrüsen-Sonographie gemacht. Zumindest einer hatte das typische Bild einer Hashimoto-Thyroiditis und ist inzwischen auch mit Schilddrüsenhormonen therapiert.

Schilddrüsenantikörper und basale TSH-Spiegel bei 425 erstgradig Verwandten von Typ-1-Diabetikern im Langzeitverlauf über sieben Jahre

C. Jaeger, E. Hatzigelaki, R. Petzoldt, R. G. Bretzel

Einleitung

Bei Patienten mit manifestem Typ-1-Diabetes werden serologisch häufig Anzeichen einer Hashimoto-Thyroiditis (anti-TPO-Ak und/oder anti-TG-Ak) festgestellt. Die beschriebenen Häufigkeiten liegen je nach Altersstruktur und Geschlechtsverteilung zwischen ca. 10–30 % [6, 9, 11, 12, 14]. In einer eigenen Untersuchung an 197 Typ-1-Diabetikern fanden wir TPO-Ak und/oder TG-Ak in 18,4 % der Fälle [7]. Die Kombination verschiedener Autoimmunerkrankungen mit Manifestation an mindestens zwei endokrinen Organen hat zur Definition der autoimmunen polyendokrinen Syndrome geführt, als deren Ursache unter anderem ein gemeinsamer genetischer Hintergrund diskutiert wird [1, 13, 15]. Erstgradig Verwandte von Typ-1-Diabetikern haben aufgrund des ähnlichen genetischen Hintergrunds selbst ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes [4]. Es stehen jedoch nur wenige Daten zur Verfügung, um die Frage beantworten zu können, ob Verwandte 1. Grades von Typ-1-Diabetikern nicht auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Autoimmunthyroiditis Hashimoto haben. Ziel unserer Untersuchung war daher ein Screening der Serumproben von 425 erstgradig Verwandten von Typ-1-Diabetikern auf anti-TPO und/oder anti-TG-Ak sowie die Bestimmung des basalen TSH über sieben Jahre hinweg unter folgenden Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Prävalenz der anti-TPO und/oder anti-TG-Ak in diesem Kollektiv verglichen mit einer Kontrollgruppe (Querschnittsuntersuchung)?
2. Wie hoch liegen die basalen TSH-Spiegel in den Gruppen der Ak-positiven, verglichen mit den Ak-negativen Verwandten und in der Kontrollgruppe (Querschnittsuntersuchung)?
3. Wie ist die Entwicklung der basalen TSH-Spiegel über einen Zeitraum von sieben Jahren bei den anti-TPO- und/oder anti-TG-Ak-positiven verglichen mit den Ak-negativen erstgradig Verwandten von Patienten mit Typ-1-Diabetes (Längsschnittuntersuchung)?