

**Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. M. Reincke**

**Hohe Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis bei
Patientinnen mit PCO-Syndrom**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Petra Schmalisch
aus
München
2006**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:
Mitberichterstatter

Prof. Dr. med. R. Gärtner
Prof. Dr. med. G. K. Stalla

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. C.-D. Pflaum

Dekan:

Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung:

16.02.2006

meinen Eltern gewidmet

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	DAS PCO-SYNDROM	1
1.1.1	DEFINITION	1
1.1.2	EPIDEMIOLOGIE	1
1.1.3	PATHOGENESE	1
1.2	AUTOIMMUNERKRANKUNGEN	3
1.2.1	DEFINITION DER AUTOIMMUNITÄT UND EPIDEMIOLOGIE	3
1.2.2	PATHOGENESE	3
1.2.2.1	T-Zell-Toleranz	3
1.2.2.2	B-Zell-Toleranz	4
1.2.2.3	Genetische Prädisposition	4
1.2.2.4	Zusätzliche auslösende Faktoren	5
1.3	EINFLUSS DER SEXUALSTEROIDE AUF AUTOIMMUNERKRANKUNGEN	6
1.3.1.1	Östrogene	6
1.3.1.2	Progesteron	7
1.3.1.3	Testosteron	8
1.3.1.4	Gonadotropine	8
1.4	AUTOIMMUNERKRANKUNGEN DER SCHILDDRÜSE	9
1.4.1	EINTEILUNG DER AUTOIMMUNERKRANKUNGEN DER SCHILDDRÜSE	9
1.4.2	EPIDEMIOLOGIE	9
1.4.3	PATHOGENESE	10
2	<u>FRAGESTELLUNG</u>	12
3	<u>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN</u>	13
3.1	PATIENTEN	13
3.2	LABORPARAMETER	14
3.3	SCHILDDRÜSENSONOGRAFIE	14
3.4	STATISTISCHE ANALYSEN	14
4	<u>ERGEBNISSE</u>	16
5	<u>DISKUSSION</u>	27
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG</u>	30
7	<u>LITERATUR</u>	31
8	<u>ABKÜRZUNGEN</u>	36

9 **LEBENSLAUF** **37**

10 **DANKSAGUNG** **38**

1 Einleitung

1.1 *Das PCO-Syndrom*

1.1.1 Definition

Das Syndrom der Polyzystischen Ovarien (PCOS) ist nach der Konsensus-Konferenz des National Institute of Health (NIH) von 1990 definiert als das Vorhandensein einer Oligo- oder Amenorrhoe in Kombination mit einer klinischen und/oder laborchemischen Hyperandrogenämie. Gleichzeitig müssen andere Erkrankungen, die ein ähnliches klinisches Bild machen können, zum Beispiel Erkrankungen der Hypophyse, der Nebennieren und der Ovarien, ausgeschlossen werden. Namensgebend sind die polyzystischen Ovarien, die bei 70% der erkrankten Frauen gefunden werden. Die häufigsten Beschwerden beim PCOS sind Hirsutismus, unerfüllter Kinderwunsch und Adipositas, bei einem Teil der Patientinnen besteht eine Insulinresistenz, die das PCOS mit dem Metabolischen Syndrom verbindet. Frauen mit PCOS haben deshalb ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen des metabolischen Syndroms wie koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, Apoplex und periphere arterielle Verschlusskrankheit (36).

1.1.2 Epidemiologie

Das PCOS tritt mit einer Inzidenz von über 5% auf, es ist damit eine der häufigsten endokrinologisch-gynäkologischen Erkrankungen (36).

1.1.3 Pathogenese

Bei der Erkrankung liegen mehrere endokrine/metabolische Störungen vor, die sich gegenseitig bedingen und auch einander verstärken (21;48):

Durch die erhöhten LH-Spiegel mit erhöhtem LH/FSH-Quotienten, die sich bei Patientinnen mit PCOS finden, wird in den Theka-Zellen der Ovarien vermehrt Androstendion produziert, das zum einem durch Aromatisierung in Östrogene umgewandelt wird. Dies führt wiederum zu einer gesteigerten LH-Sekretion durch azyklische Freisetzung von Östrogenen. Zum anderen aber wird Androstendion auch durch die 17beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase in Testosteron umgewandelt. Vermittelt wird die LH-Wirkung am Ovar durch Steigerung der Cytochrom-P-450c17 α -Aktivität (36).

Verstärkt wird die Hyperandrogenämie durch eine verminderte Bildung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) in der Leber, dadurch steigt die

Konzentration an freiem Testosteron an, nur die freie Testosteron-Fraktion ist biologisch aktiv. Die Konzentration an SHBG im Serum wird reguliert durch die Androgene selber, durch Östrogene und durch Insulin. Androgene führen zu einem Konzentrationsabfall, Östrogene zu einem Konzentrationsanstieg und Insulin führt ebenfalls zu einem Konzentrationsabfall von SHBG (57). Durch die vermehrte Androgenproduktion bzw. die erhöhte Androgenaktivität wiederum kommt es zu einer Kapselbibrose, wodurch die Ovulation erschwert wird. Die anovulatorischen Zyklen führen zu einer verminderten Progesteron-Produktion.

Die Insulinresistenz und die dadurch bedingte Hyperinsulinämie scheint eine große Rolle, als sowohl Ursache, als auch Folge des Syndroms, zu spielen (13). Insulin führt zu einer verminderten Konzentration an SHBG und dadurch zu einer relativen Hyperandrogenämie. Aber auch die Androgen-Produktion selber wird direkt durch Aktivierung der Cytochrom-P-450c17 α -Aktivität durch Insulin gesteigert (56;77). Die LH-Ausschüttung wird ebenfalls durch Insulin noch verstärkt.

Zusammengefasst finden sich bei Frauen mit einem PCOS folgende Sexual-Hormonspiegel-Konstellationen: Erhöhtes LH bei normalem FSH, damit ein erhöhter LH/FSH-Quotient. Ferner liegen mäßig erhöhte Androgene (Testosteron, Androstendion und DHEAS) vor. Durch das erniedrigte SHBG ist das freie Testosteron aber deutlich erhöht. Das Östradiol ist meist hochnormal. Durch die anovulatorischen Zyklen ist die Progesteron-Konzentration teilweise deutlich erniedrigt, dadurch ist der Östrogen/Progesteron-Quotient erhöht.

Eine genetische Prädisposition spielt, wie in Familien-Studien gezeigt werden konnte, bei der Ausbildung eines PCOS eine große Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass fast 50% der Schwestern von Patientinnen mit PCOS auch polyzystische Ovarien und eine Hyperandrogenämie aufweisen. Ein oligogenetisches Model erscheint am wahrscheinlichsten. Es gibt Hinweise darauf, dass zum Beispiel die Insulinresistenz beim PCOS bedingt ist durch Mutationen an dem Gen, das für den Insulinrezeptor codiert, wodurch es möglicherweise zu einer Störung bei der Bindung des Insulins oder der Signalübertragung kommt (21;77). Diese Annahme wird auch noch dadurch erhärtet, dass eine Therapie des Typ-2-Diabetes bei PCOS mit Metformin oder Insulinsensitizern nicht nur die diabetische Stoffwechsel-Lage verbessert, sondern auch regulierende Wirkung auf Zyklus, Ovulation und Hirsutismus hat (5;11;35;58). Weitere mögliche ursächliche Gen-Variationen sind Veränderungen im VNTR

(variable number of tandem repeats)-Lokus oberhalb des Insulin-Gens (88), im LH-beta-Gen (zwei Punktmutationen) (79), im CYP-11a, ein Gen, das für die P450 Seitenketten-Abtrennung codiert (26).

1.2 Autoimmunerkrankungen

1.2.1 Definition der Autoimmunität und Epidemiologie

Definitionsgemäß bedeutet Autoimmunität eine Immunreaktion, die gegen ein körpereigenes Antigen gerichtet ist. Dabei wird nicht unterschieden, ob die Immunreaktion angeboren oder erworben ist, ob sie ausgelöst wird durch fremde oder eigene Antigene, ob die Reaktion B-Zell- oder T-Zell-vermittelt ist, d.h. primär durch Antikörper ausgelöst wird oder eine T-Lymphozyten-vermittelte Entzündungsreaktion ist. Von einer Autoimmunkrankheit spricht man, wenn die Autoimmunreaktion zu einem krankhaften Zustand führt. Die Autoimmunkrankheit kann entweder systemische (z. B. Lupus erythematodes) oder organspezifische (z.B. Diabetes mellitus Typ 1) sein. Eine andere Einteilung unterscheidet zwischen einer generellen Veränderung bei der Selektion, bei der Regulation oder der Apoptose von B- oder T-Zellen und abweichenden Immunantworten auf ein ganz bestimmtes Antigen, sei es nun fremd oder körpereigen (17;72).

Autoimmunerkrankungen sind, abgesehen von Autoimmunthyreoiditis und Rheumatoider Arthritis, selten, insgesamt aber sind in der westlichen Welt annähernd 5 Prozent der Bevölkerung von einer Autoimmunerkrankung betroffen (17;39;76).

1.2.2 Pathogenese

Der erste Schritt in Richtung Autoimmunerkrankung ist der Verlust der Toleranz gegenüber einem körpereigenen Antigen.

1.2.2.1 T-Zell-Toleranz

Die T-Zell-Toleranz wird hauptsächlich dadurch erreicht, dass autoreaktive, gegen den Organismus selbst gerichtete, noch unreife T-Zell-Klone, die vom Knochenmark in den Thymus „wandern“, dort größtenteils eliminiert werden. An dieser Elimination ist das HLA (Humanes Leukozyten-Antigen)-System beteiligt. Man nennt dies die zentrale T-Zell-Toleranz. Mittlerweile weiß man, dass das Vorhandensein niedriger Spiegel autoreaktiver T-Zellen physiologisch und auch notwendig ist für die normale Funktion des Immunsystems (17;20).

Zusätzlich existieren in der Peripherie weitere Mechanismen, um Autoimmunerkrankungen durch autoreaktive T-Zellen zu vermeiden (42):

1. Ignoranz:

Zu einer Immunreaktion kommt es nur in Anwesenheit von Costimulatoren (75) oder von CD4+-positiven T-Helfer-Zellen.

Antigen und T-Zelle können durch eine natürliche Barriere getrennt sein, z. B. die Blut-Hirn-Schranke. Antigen und T-Zelle haben so keinen Kontakt und die Immunreaktion bleibt aus.

Bei zu geringer Antigenmenge kann eine Immunreaktion ausbleiben.

2. Zerstörung von T-Zellen unter bestimmten Umständen, beispielsweise bei Mangel an bestimmten Wachstumsfaktoren, die für die Ausreifung nötig sind (37).

3. Regulierung:

Fehlende Produktion von bestimmten inflammatorischen Cytokinen durch T-Zellen, die diese aktivieren, z. B. Interleukin 2 und Interferon- γ (17).

Diese T-Zellen werden als anerg bezeichnet. Es existieren Oberflächenrezeptoren auf den T-Zellen, die bei Bindung an ein bestimmtes B-Zell-Oberflächenantigen eine Aktivierung verhindern (z. B. CTLA-4, cytotoxisches T-Lymphozyten assoziiertes Protein 4).

1.2.2.2 B-Zell-Toleranz

Der positive Nachweis von Autoantikörpern im Serum ist charakteristisch für viele Autoimmunerkrankungen, aber nur bei einigen dieser Erkrankungen sind sie auch die Ursache der Störung. Die Antikörper können die klinische Ausprägung der Erkrankung beeinflussen.

Um autoreaktive B-Zellen „herauszufiltern“, existieren ebenfalls mehrere Mechanismen, sie werden bereits im Knochenmark, aber auch in der Milz und in den Lymphknoten eliminiert. Auch Anergie spielt bei der B-Zell-Toleranz eine Rolle (32;42;55;69).

1.2.2.3 Genetische Prädisposition

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass genetische Faktoren bei der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen eine große Rolle spielen. Eine familiäre Häufung von Autoimmunerkrankungen fällt auf, auch ist die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen höher als bei zweieiigen (17;44;49;63).

Bei einigen Autoimmunerkrankungen ist eine einzelne Mutation Ursache der Erkrankung, z. B. liegt beim Polyendokrinen Autoimmunsyndrom Typ 1 (Autoimmunes Syndrom mit einer sich früh manifestierenden, charakteristischen Krankheitskombination: Mukokutane Candidiasis, Immundefizit durch Lymphozytenfunktionsstörung, Hypoparathyreoidismus, Morbus Addison) eine autosomal-rezessive Mutation im AIRE (autoimmune regulator) Gen vor (1;50;64;74). Allerdings wird aber der Schweregrad der Erkrankung durch andere Gene beeinflusst, die Krankheit manifestiert sich nicht bei allen Genträgern.

Die meisten Autoimmunerkrankungen sind bedingt durch das Zusammentreffen von mehreren Genmutationen. Insbesondere wenn von der Mutation das HLA-System betroffen ist, ist das Risiko der Manifestation einer Autoimmunerkrankung höher als bei anderen Genmutationen. So findet sich zum Beispiel bei der ankylosierenden Spondylitis gehäuft HLA-B27, bei der perniziösen Anämie HLA-Dw5 , bei Diabetes mellitus Typ1 HLA-DQ1*0301 und HLA-DQ1*0302 (49) usw. Aber nicht nur das HLA-System ist betroffen, es finden sich auch Mutationen in Genen, die für Cytokine, Antigen-Corezeptoren, costimulierende Faktoren und andere Moleküle codieren (17).

1.2.2.4 Zusätzliche auslösende Faktoren

Bestimmte Umweltfaktoren scheinen Bedeutung auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen zu haben. Z. B. ändert sich die Inzidenz sowohl von Diabetes mellitus Typ 1 als auch von Multipler Sklerose in einer Population, wenn Mitglieder dieser Population in andere Lebensräume auswandern (16;60). Infektionen können Autoimmunreaktionen auslösen. Mechanismen hierfür sind die mikrobielle Mimikri, die polyklonale Aktivierung. Oder es werden durch Makrophagen aufgenommene Antigene durch eine Infektion freigesetzt und können so eine Immunreaktion auslösen (17). Ein Beispiel ist die Kreuzreaktion zwischen Streptokokken-Antigenen und kardialem Myosin beim Rheumatischen Fieber (27;34;53). Auch nichtinfektiöse Auslöser sind bekannt: Medikamente wie die Antibiotika Penicillin und Cephalosporin (3), Procainamid, Interferon-alpha (71). Oder auch Gliadin, ein Bestandteil des Weizen-Glutens (19). Stress hat unterschiedliche Auswirkungen: Akute Stresseinflüsse haben eher immunsupprimierende Wirkung, dauerhafter, chronischer Stress führte eher zu einer gesteigerten Immunantwort (14). Es scheint, dass physikalische und psychosoziale Stressfaktoren Einfluss nehmen auf das Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde bzw. Gonaden und damit auch zum Teil auf die Sexualsteroiden. Ein weiterer wichtiger

Faktor, der die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen bei entsprechender genetischer Prädisposition beeinflusst, ist das Geschlecht und damit die Sexualsteroiden (18;73;84).

1.3 Einfluss der Sexualsteroiden auf Autoimmunerkrankungen

Sexualsteroiden haben einen komplexen Einfluss auf die Entwicklung und die Funktion der Zellen des Immunsystems. Daraus entstehen Unterschiede in der Immunität zwischen Frauen und Männern.

Frauen haben eine höhere Konzentration an Immunglobulinen, weisen eine stärkere humorale Immunantwort auf Impfungen und Infektionen auf, sie sind anfälliger für Autoimmunerkrankungen. Diese Unterschiede werden offensichtlich zwischen Menarche und Menopause. Das Geschlecht scheint einer der wichtigsten Risikofaktoren bei entsprechender genetischer Prädisposition bezüglich der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen zu sein. Das Risiko, dass eine Frau an einer Autoimmunerkrankung erkrankt, ist, zumindest während der Fortpflanzungsperiode, drei bis neun mal höher als bei Männern im gleichen Alter (18;73;84).

Die verschiedenen Sexualsteroiden weisen unterschiedliche Auswirkungen auf die verschiedenen Systeme des menschlichen Immunsystems auf:

1.3.1.1 Östrogene

Östrogenen wird im allgemeinen eine immunstimulierende Wirkung zugesprochen, zumindest die humorale, B-Zell-vermittelte Immunabwehr betreffend (84).

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass es durch Östrogenbehandlung sowohl zu einer Vermehrung als auch zu einer gesteigerten Aktivierung von polyklonalen B-Zellen sowohl im Knochenmark als auch in der Milz kommt, auch ohne Anwesenheit von auslösenden Antigenen (86). Die Antikörper-Produktion wird gesteigert, vor allem die Produktion von IgG. Es handelt sich dabei hauptsächlich um die Subtypen IgG2b und IgG1, antigenspezifische Autoantikörper mit hoher Affinität und Spezifität (85). Verschiedene Mechanismen scheinen für die Veränderungen verantwortlich zu sein: Die autoreaktiven B-Zellen werden in alternativen „Produktionsstätten“ wie Milz und Leber hergestellt. Dadurch kann es vorkommen, dass diese Zellen der negativen Selektion entgehen (54).

Ausserdem haben Östrogene Einfluss auf das Cytokin-Milieu: Östrogen-therapie bei Mäusen führt zu einer Konzentrationszunahme an Interleukin-6 und -10-

produzierenden Zellen, diese Interleukine sind zumindest in vitro starke B-Lymphozyten-Aktivatoren.

Ein dritter Mechanismus ist, dass durch Östrogene die Resistenz der Plasma-Zellen gegen Apoptose gesteigert wird.

Entsprechend den Erkenntnissen, die im Tierexperiment gewonnen wurden, lässt sich beim Menschen folgendes erheben: Östrogene steigern sowohl die IgM- als auch die IgG-Produktion (43;89). Dieser Effekt wird, zumindest zum Teil, durch die Cytokin-Produktion (Typ-2-Interleukine: Interleukin-4 (62), -6 (2), -10 und Interferon- γ) durch T-Helfer-Zellen (Th2) beeinflusst, die wiederum auch durch Östrogene gesteigert wird. Wobei zu dem zuletzt genannten Effekt aber auch divergierende Angaben existieren (41). Passend zu den oben angeführten Befunden zeigen B-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankungen, wie der Systemische Lupus erythematoses eine Verschlechterung unter Östrogeneinfluss.

Bzgl. der T-Zell-abhängigen Immunabwehr konnte gezeigt werden, dass Östrogene zu einer Atrophie des Thymus führen. Unter Östrogenen kommt es zu einem relativen Überschuss an CD4+-T-Zellen (T-Helferzellen). Außerdem aktiviert Östrogen eine vermehrte T-Zell-Ausreifung, v. a. ausserhalb des Thymus, z.B. in der Leber. Die T-Zellen entgehen dadurch, entsprechend den Plasma-Zellen die aus Leber und Milz stammen, der negativen Selektion (61;62).

Über den Einfluss von Progesteron und Testosteron existieren deutlich weniger Daten als über den der Östrogene:

1.3.1.2 Progesteron

Bezüglich der Cytokin-Produktion, insbesondere der Produktion von Interleukin-6, konnte eine umgekehrte Wirkung im Vergleich zu Östrogenen nachgewiesen werden, zwischen Progesteron und Interleukin-6 besteht eine negative Korrelation (2). Da v.a. die B-Zell-vermittelte Immunabwehr zumindest zum Teil Cytokin-abhängig ist, kommt es unter Progesteron-Einfluss zu einer Immunsuppression.

Unter Progesteron-Einfluss kommt es ebenfalls zu einer Atrophie des Thymus, deutlich wird dies in der Schwangerschaft, während der der Progesteronspiegel erhöht ist. Die Atrophie bildet sich nach der Schwangerschaft und Rückgang der Progesteronspiegel zurück (66).

1.3.1.3 Testosteron

Unter Testosteronmangel konnte zumindest teilweise eine relative Expansion der B-Zell-Population nachgewiesen werden, v. a. von B-Zellen aus alternativen Bildungsorten, wie der Milz. Auch scheint es zu einer Steigerung der Autoantikörper-Produktion zu kommen (87).

Die Interleukin-Produktion wird ebenfalls durch Testosteron beeinflusst und zwar meist gegensätzlich zur Wirkung von Östrogenen, die Spiegel an Interleukin-2 und Interferon- γ sinken unter Testosteron-Einfluß (62).

Der Mangel an Testosteron führt zu einer Vergrößerung des Thymus, wobei der Aufbau des Organs sich nicht verändert. Es kommt zu einer Proliferation von unreifen T-Zellen. Unter Androgen-Einfluß wiederum wird die Ausreifung der T-Zellen, v. a. der T-Suppressor-Zellen / cytotoxische T-Zellen (CD4-CD8+) gefördert (62).

Zusammengefasst muss also Östrogenen ein immunstimulierender Effekt zugesprochen werden, zum Teil ist dieser Effekt Zytokin-vermittelt. Progesteron und Androgene haben im Gegensatz dazu eine eher immunsupprimierende Wirkung.

Als Umkehrschluss zu diesen Kenntnissen konnte bereits eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten von bestimmten Autoimmunerkrankungen, zum Beispiel Rheumatoider Arthritis (15) oder Systemischem Lupus erythematodes (62), und einem hohen Östrogen/Androgen-Quotienten (relativer Testosteron-Mangel) gefunden werden (15).

1.3.1.4 Gonadotropine

Einfluss auf die Immunantwort haben aber nicht nur die Sexualsteroid selber, sondern auch die Gonadotropine, das LH, das vorzugsweise für die ovarielle Steroid-Synthese verantwortlich ist, und das FSH.

Die Gonadotropine beeinflussen sowohl die Anzahl der verschiedenen Lymphozyten-Typen im peripheren Blut als auch die Zytokin-Produktion:

Untersuchungen bei Frauen in der Postmenopause, in der Prämenopause und in der Geschlechtsreife zeigten, dass postmenopausal die Zahl der Lymphozyten abnimmt. Von dieser Abnahme sind hauptsächlich B- und CD4+-T-Zellen (T-Helfer-Zellen) betroffen. Bereits prämenopausal haben Frauen einen niedrigeren Anteil an CD4+-T-Zellen aber einen höheren Anteil an CD8+-T-Zellen (T-Suppressor-Zellen/cytotoxische T-Zellen) als während der Geschlechtsreife. Betrachtet man die

Serumspiegel der Gonadotropine, insbesondere des FSH, und der Sexualhormone in den verschiedenen Fertilitätsstadien, so scheint vor allem der postmenopausale Anstieg des Serumspiegels von FSH an der Reduzierung der Zahl der B- bzw. T-Helfer-Zellen im peripheren Blut beteiligt zu sein. LH hat vermutlich eher eine entgegengesetzte Wirkung. Der Einfluß auf die verschiedenen Lymphozyten-Gruppen ist abhängig vom Zytokin-Milieu (4;31).

Nach exogener Gabe von Gonadotropinen im Rahmen einer ovariellen Hyperstimulation konnte bei einer Untersuchung am Menschen eine signifikant höhere Ausschüttung von Interleukin-1 beta, Interleukin-6 und TNF-alpha im Vergleich zu Werten während eines normalen Zyklus in der Follikelflüssigkeit nachgewiesen werden, wobei die Follikelflüssigkeit nach Gabe von HCG entnommen wurde, das LH-Aktivität besitzt (52). Auch LH selber führt zu einer Induktion der Interleukin-1 beta-Sekretion (12).

Als Folgerung aus diesen Untersuchungen kann postuliert werden, dass LH eine immunstimulierende und FSH eine immunsupprimierende Wirkung hat.

1.4 Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

1.4.1 Einteilung der Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Zu den typischen Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse gehören die Autoimmunthyreoiditis mit und ohne subklinische/manifeste Hypothyreose (z. B. vom Typ Hashimoto) und die immunogene Hyperthyreose (M. Basedow) mit und ohne extrathyreoidale Manifestation (Endokrine Orbitopathie). Varianten dieser Erkrankungen sind die Postpartum-Thyreoiditis, die schmerzlose Thyreoiditis, die atrophische Thyreoiditis, die subakute Thyreoiditis de Quervain und die „eisenharte“ (invasiv-sklerosierende) Riedel-Struma (28).

1.4.2 Epidemiologie

Die Wickham-Studie von 1977 und die Follow-up-Studie von 1995 in England zeigten folgende Zahlen, die auch in Deutschland zutreffen könnten (81;83):

- 10% der Bevölkerung weisen erhöhte Schilddrüsen-Autoantikörper im Serum auf
- 7,5% haben eine subklinische Hypothyreose, 1,9% eine manifeste Hypothyreose
- 2% entweder eine subklinische oder eine manifeste Hyperthyreose
- Frauen sind 8 – 10 mal häufiger betroffen als Männer.

1.4.3 Pathogenese

Die Autoimmunthyreoiditis ist eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung (51). Das gemeinsame pathologische Muster dieser Erkrankungen ist eine lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse, sowohl durch B- als auch durch T-Lymphozyten, und der Nachweis erhöhter Serum-Konzentrationen von Autoantikörpern. Die wichtigsten sind: Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-Ak), Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Ak), beide vor allem bei der Hashimoto-Thyreoiditis, aber auch bei anderen Schilddrüsenerkrankungen, hier aber in niedrigerer Dosis, ferner TSH-Rezeptor-Antikörper, diese vor allem beim M. Basedow. Die Autoantikörper sind Folge, aber nicht die Ursache der Erkrankung, sie sind teilweise auch für die klinische Manifestation die Erkrankung (Hypo- oder Hyperthyreose) verantwortlich (28).

Wie bei anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen ist die Erkrankung das Resultat einer Interaktion zwischen Umwelteinflüssen und genetischer Prädisposition.

Die genetische Prädisposition zur Autoimmunthyreoiditis wiederum ergibt sich aus dem Zusammenspiel mehrerer Allele auf einigen verschiedenen Genen (82). Ein „verantwortlicher“ Gen-Locus ist das HLA (Humanes-Leukozyten-Antigen) – System auf dem Chromosom 6p21. Die immunogene Hyperthyreose (M. Basedow) ist gehäuft vergesellschaftet mit dem Vorhandensein von u.a. HLA-DR3 und HLA-B8 (80). Die Assoziation bestimmter HLA mit der autoimmunen Hypothyreose scheint schwächer, aber auch vorhanden zu sein, u.a. mit HLA-DR3, -DR4, -DR5 (7;82). Ein weiterer Genlocus ist das cytotoxische T-Lymphozyten-Antigen-4 (CTLA4) auf Chromosom 2q33. Das CTLA4 ist ein immunregulatorisches Molekül, das von aktivierten T-Lymphozyten exprimiert wird. Viele Untersuchungen zeigten, dass es ein Inhibitor der T-Zell-Aktivität ist. Drei CTLA4-Polymorphismen wurden bzgl. ihrer Verbindung zu Autoimmunerkrankungen, insbesondere zu Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse untersucht, eine Assoziation konnte gezeigt werden (8;82) (6;33;78). Polymorphismen in Genen, die für bestimmte Cytokine codieren, haben Einfluss auf das Auftreten von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. Dazu gehören Gene für Interleukin-4 und Interleukin-12 (22;38)

Dennoch müssen, wie Zwillingsstudien zeigten, nicht-genetische Faktoren eine große ätiologische Rolle spielen (68). Dazu gehören niedriges Geburtsgewicht, Jod-Überschuss oder –Mangel, Selenmangel, Stress, saisonale Einflüsse, Allergien, Rauchen, Strahlen-Exposition der Schilddrüse, virale und bakterielle Infektionen und die Einnahme bestimmter Arzneimittel.

Der hormonelle Einfluss auf das Auftreten einer Autoimmunthyreoiditis ist offensichtlich: Frauen sind, wie bereits oben erwähnt, wesentlich häufiger betroffen als Männer. Dies muss neben dem Einfluss durch das X-Chromosom auch hormonell bedingt sein: In der Schwangerschaft ist das Immunsystem supprimiert, ein Abfall des T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten fällt auf. Allerdings scheint der Einfluss auf die Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse im Gegensatz zu den anderen Autoimmunerkrankungen nicht groß, insbesondere scheint keine Assoziation zwischen Schwangerschaft und immunogener Hypothyreose (Hashimoto) zu bestehen (65). Der Gebrauch von Kontrazeptiva hat bezüglich des Morbus Basedow einen protektiven Effekt, auf die autoimmune Hypothyreose eher keinen Einfluss(68).

2 Fragestellung

Eine Autoimmunthyreoiditis (AIT) manifestiert sich häufig in Phasen, in denen Östrogen hoch und Progesteron niedrig ist, wie z. B. nach der Entbindung oder perimenopausal. Die Prävalenz einer AIT steigt prämenopausal in etwa um das Doppelte an. Etwa fünf Prozent aller Frauen entwickeln postmenopausal eine AIT.

In der vorliegenden Arbeit sollte nun am Beispiel des PCO-Syndroms die Hypothese überprüft werden, ob die Hormonkonstellation „hohes Östrogen – niedriges Progesteron“ ein möglicher Auslöser einer AIT sein kann. Beim PCO-Syndrom weisen junge Frauen eine ähnliche Hormonkonstellation auf.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten

In die Untersuchung wurden Patientinnen eingeschlossen, die sich in den Jahren 2000 bis 2004 in der endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität vorgestellt hatten.

Ein PCO-Syndrom wurde dann angenommen, wenn eine chronischer Amenorrhoe (länger als 6 Monate) oder Oligomenorrhoe (Zyklus länger als 35 Tage) und eine klinische oder laborchemische Hyperandrogenämie vorlag. Als klinische Zeichen der Hyperandrogenität wurde eine Hypertrichose nach dem Ferriman-Gallwey Score >7 (24) und/oder Akne (10) und/oder androgenes Muster des Haarausfalls (11) gewertet. Als biochemische Hyperandrogenämie wurde ein erhöhtes Testosteron definiert (>80 ng/ml). Die Anovulation wurde laborchemisch gesichert durch ein erniedriges Progesteron (< 1,5µg/l). Der LH/FSH-Quotient wurde bei einem Wert > 2 als erhöht betrachtet.

Bei einem Teil der Patientinnen wurde zusätzlich ein transvaginaler Ultraschall zur Beurteilung der Ovarien durchgeführt. Die Entscheidung, ob polyzystische Ovarien vorliegen, wurde nach der Methode von Fox und Hull (25) gefällt.

Adrenale oder hypophysäre Erkrankungen, wie Adrenogenitales Syndrom, Hyperprolaktinämie/Prolaktinom, Morbus Cushing/Cushing-Syndrom, gonadotrope Hypophysenfunktionsstörungen, androgenbildende Nebennierentumoren bzw. Ovarialtumoren, primäre Ovarialinsuffizienz und Postmenopause als Ursache der Symptomatik mußten ausgeschlossen worden sein: Ein adrenogenitales Syndroms wurde mittels ACTH-Test zur Bestimmung von 17αOH-Progesteron ausgeschlossen. Bei klinischem Verdacht auf einen Morbus Cushing bzw. ein Cushing-Syndrom wurde ein Dexamethason-Hemmtest und/oder Cortisol-Bestimmung im 24h-Urin durchgeführt.

Als Kontrollen wurden Frauen herangezogen, die sich in der Ambulanz wegen idiopathischem Hirsutismus vorgestellt hatten, sowohl ein PCOS als Ursache des Hirsutismus als auch andere ovarielle, adrenale oder hypophysäre Erkrankungen mussten sicher ausgeschlossen sein. Alle Kontroll-Patientinnen hatten eine normale Menstruation und keine klinischen Hinweise auf eine Schilddrüsen-Dysfunktion bzw. keine vorbekannte Autoimmunthyreoiditis.

Die Kontroll-Patientinnen sollten mit den PCOS-Patientinnen hinsichtlich des Alters übereinstimmend sein.

Alle Patientinnen (PCOS und Kontrollen) wurden bezüglich des Vorliegens einer Autoimmunthyreoiditis untersucht, wobei zumindest das basale TSH als Screening-Untersuchung, bei Erhöhung immer auch die peripheren Schilddrüsen-Werte und immer TgAK und MAK gemessen wurden.

3.2 Laborparameter

Zur Bestimmung der einzelnen Laborparameter wurden folgende Methoden angewandt:

Für die Messung von TSH, den freien Schilddrüsenhormonen, LH, FSH, Insulin, Fruktosamin, Östradiol, Progesteron und Testosteron wurde ein automatisiertes kommerzielles Lumineszenz-Immunoenzym-Assaysystem (ACS 180, Bayer AG, Ludwigshafen) verwendet.

Die Sensitivität des Assays und der Intra- und Interassay-Variationskoeffizient wurde routinemässig von externen Gutachtern kontrolliert.

Die Antikörper gegen Thyreoperoxidase (TPO) und gegen Thyreoglobulin (TG) wurden durch kommerzielle Immunometrische Assays (Byk-Sangtec, München) bestimmt und ab einem Wert >100 U/ml (tierischer Antikörper) bzw. > 40 U/ml (humaner Antikörper) als positiv gewertet.

3.3 Schilddrüsensonografie

Der Ultraschall der Schilddrüse bzw. die Farbdoppler-Sonographie wurde mit folgendem Gerät durchgeführt: Sonoline Elegra von der Firma Siemens, Erlangen. Es wurde einem 7.5 MHz-Schallkopf benutzt.

Die Schilddrüse wurde als echoarm beurteilt, wenn die Echogenität der umgebenden Muskulatur entsprach oder echoärmer war.

3.4 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit den Programmen „StatView“ der Firma Abacus, bzw. „SigmaStat“, Version 2.03 der Firma SPSS Inc. durchgeführt. Zur Erstellung der Graphiken wurde das Programm Sigma-Blot, Version 8.02 der Firma SPSS Inc. angewandt.

Es wurden als statistische Methoden bzw. Hilfsmittel der Student's T-Test (normalverteilte Daten) bzw. der Man-Whitney-Rank-Sum-Test (nicht normalverteilte

Daten), die „Vier-Felder-Tafel“ und der Z-Test angewandt. Die Ergebnisse wurden als statistisch signifikant mit $p < 0,05$ betrachtet.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 122 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen: Bei 92 Frauen konnte ein PCO-Syndrom nach oben angegebenen Kriterien gesichert werden. Die 30 Kontroll-Patientinnen wurden ebenfalls nach den oben beschriebenen Kriterien ausgewählt.

Die der Untersuchung vorausgesetzten Charakteristika der Patientinnen mit PCO-Syndrom sind in Tabelle 1 zusammengefasst, entsprechend die der Kontrollen in Tabelle 2:

Der Erkrankung entsprechend wiesen alle Patientinnen mit PCOS eine Oligo- bzw. eine Amenorrhoe und eine Hypertrichose auf. 58 von 87 Frauen (66,67 %) hatten einen pathologisch erhöhten LH/FSH-Quotienten, 64 von 71 (90,14 %) ein erniedrigtes Progesteron als Zeichen der Anovulation und 28 von 84 PCOS (33,33 %) ein erhöhtes Testosteron. Bei insgesamt 39 Patientinnen wurden polyzystische Ovarien mittels Ultraschall nachgewiesen. Bzgl. des LH, des LH/FSH-Quotienten, des Testosterons und des Progesterons ergeben sich zwischen Kontrollen und PCOS signifikante Unterschiede (siehe Abbildung 1, Abbildung 2 und Abbildung 3). Beim Östradiol wies das untersuchte Kollektiv keinen signifikanten Unterschied auf.

Variable	Patientinnen mit entsprechend verändertem Wert	Gesamtzahl	Prozentualer Anteil
LH/FSH-Quotient > 2	58	87 ^a	66,67 %
Progesteron < 1,5 ng/dl	64	71 ^a	90,14 %
Testosteron >80 ng/dl	28	84 ^a	33,33 %
Oligo-/Amenorrhoe	Alle		
Hypertrichose	Alle		
Polyzystische Ovarien	Insgesamt wurden polyzystische Ovarien bei 39 Patientinnen nachgewiesen		

Tabelle 1: Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen mit PCOS

^aGesamtanzahl der Patientinnen bei denen diese Parameter gemessen bzw. gewertet wurden. U.a. wurden Werte von Patientinnen mit aktueller Einnahme von Kontrazeptiva miteinbezogen.

Variable	Patientinnen mit entsprechend verändertem Wert	Gesamtzahl	Prozentualer Anteil
LH/FSH-Quotient > 2	5	25 ^a	20,0 %
Progesteron < 1,5 ng/dl	7	23 ^a	30,43 %
Testosteron >80 ng/dl	1	24 ^a	1,25 %
Idiopathischer Hirsutismus	Alle		

Tabelle 2: Charakteristika der eingeschlossenen Kontroll-Patientinnen

^a Gesamtanzahl der Patientinnen bei denen diese Parameter gemessen bzw. gewertet wurden. U.a. wurden Werte von Patientinnen mit aktueller Einnahme von Kontrazeptiva miteinbezogen.

In Tabelle 3 sind die Parameter bzgl. derer die PCO-Patientinnen und die Kontrollen miteinander verglichen wurden und die Ergebnisse des Vergleiches aufgelistet:

Variable	Kontrollen (n)	PCO-Patienten (n)	p-Wert / Signifikanz
Alter (Jahre)	34,65 ± 8,82 (30)	33,08 ± 7,22 (92)	0,325 NS
BMI (kg/m ²)	26,84 ± 7,56 (24)	28,63 ± 5,04 (67)	0,197 NS
TSH (µU/ml) ^a	1,30 ± 0,75 (30)	1,83 ± 1,18 (58)	0,044
fT4 (ng/ml) ^a	1,16 ± 0,14 (30)	1,18 ± 0,33 (38)	0,374 NS
fT3 (pg/ml) ^a	3,10 ± 0,37 (25)	3,18 ± 0,48 (37)	0,185 NS
Prävalenz TgAK pos. / neg.	0,133 (30)	0,391 (92)	
Prävalenz MAK pos. / neg.	0,036 (28)	0,209 (91)	
Prävalenz AK ges. pos. / neg.	0,133 (30)	0,391 (92)	0,017
Prävalenz Echo- arme Schilddrüsen	0,263 (19)	0,75 (72)	<0,001
Schilddrüsenhor- monsubstitution b. Untersuchung (%)	0 %	31,62 %	
LH (U/l) ^b	7,32 ± 8,54 (25)	12,90 ± 9,68 (88)	<0,001
FSH (U/l) ^b	5,32 ± 4,09 (25)	4,76 ± 1,92 (87)	0,529 NS
LH/FSH-Quotient ^b	1,37 ± 0,85 (25)	2,97 ± 2,70 (87)	<0,001
Progesteron (ng/ml) ^b	4,73 ± 4,80 (23)	1,20 ± 1,57 (71)	<0,001
Östradiol (pg/ml) ^b	102,00 ± 49,02 (28)	80,16 ± 78,91 (65)	0,179 NS
Testosteron (ng/ml) ^b	52,10 ± 22,75 (24)	68,54 ± 25,95 (84)	0,009

Tabelle 3: Vergleich Kontrollen vs. PCO-Patientinnen. Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung. p-Wert < 0,05 ist statistisch signifikant (NS = nicht signifikant)

^a Nur Patienten ohne vorbestehende Schilddrüsen-Hormon-Substitution bei Untersuchung

^b Nur Patienten ohne vorbestehende Therapie mit Kontrazeptiva bzw. Antiandrogene bei Untersuchung

LH, FSH, LH/FSH-Quotient bei Kontrollen vs. PCOS

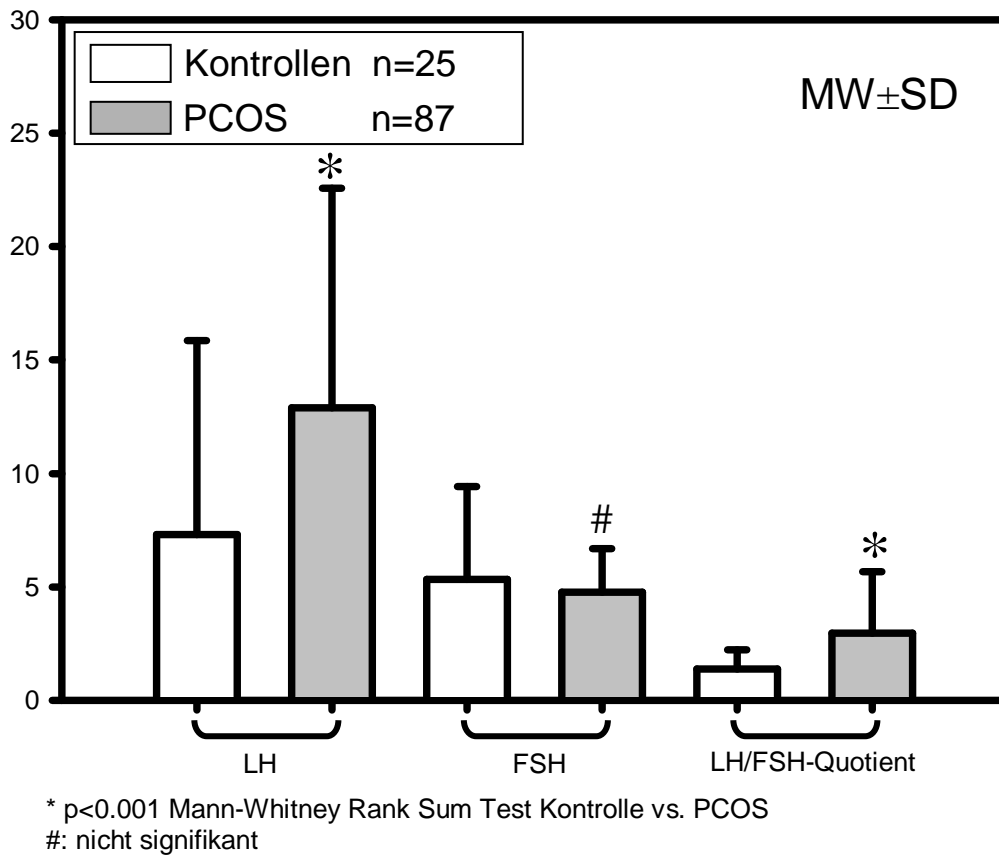
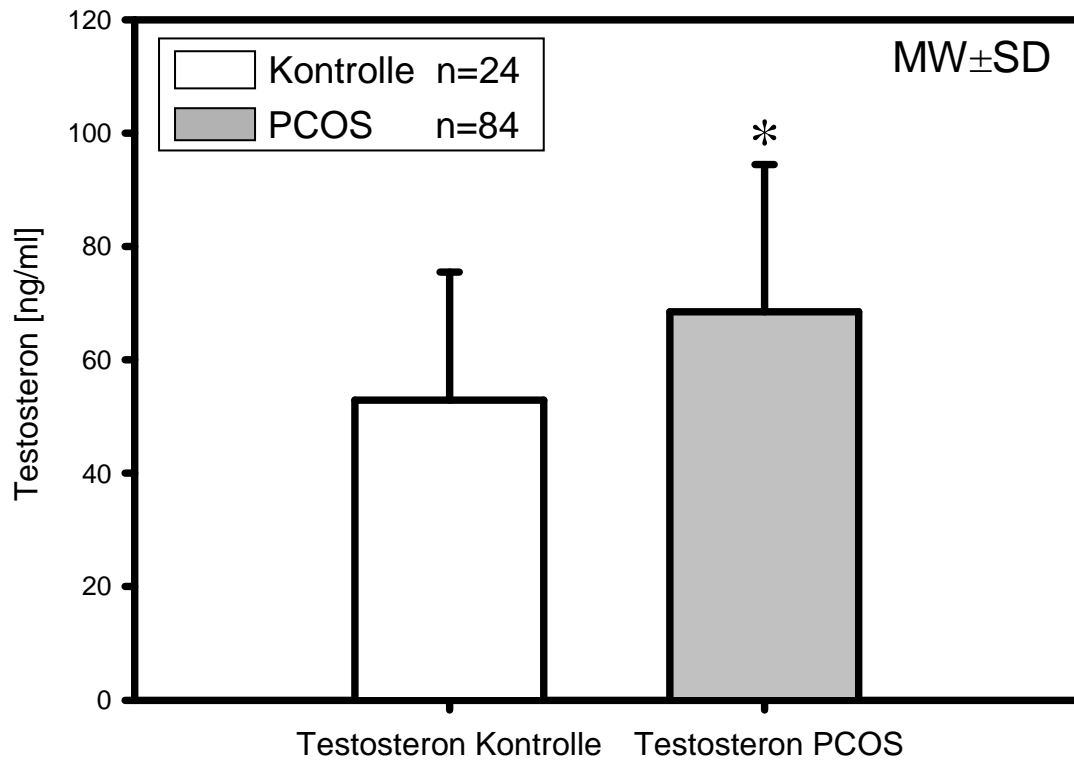


Abbildung 1: LH, FSH und der LH/FSH-Quotient der Kontrollen im Vergleich zu PCO-Patientinnen

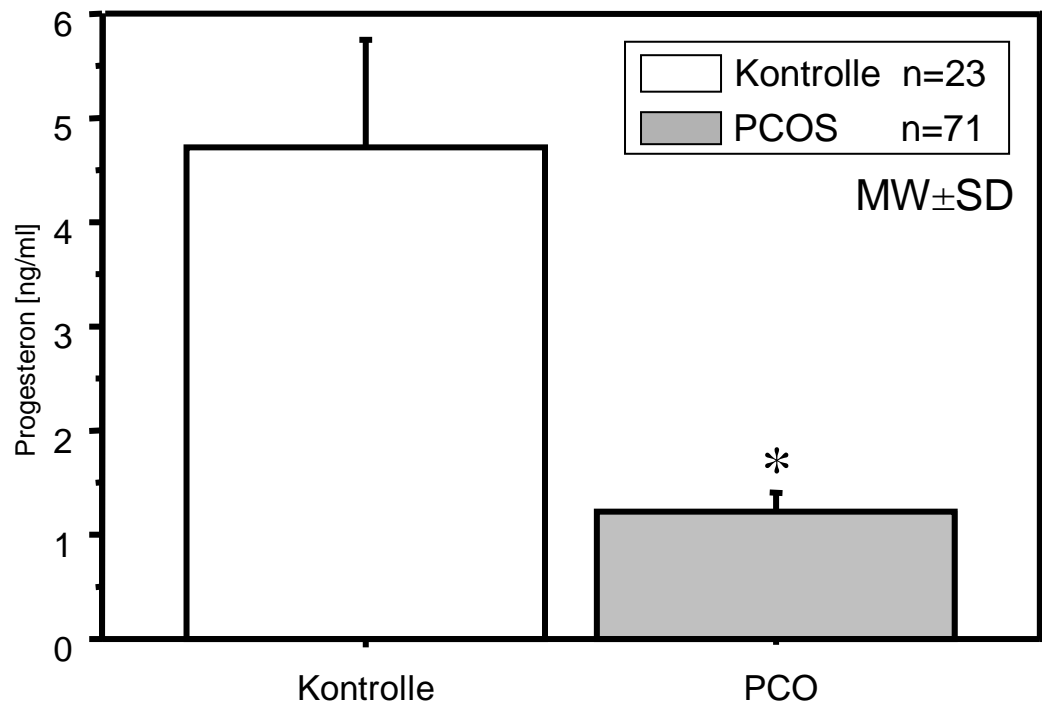
Testosteron Kontrolle vs. PCOS



* $p < 0.009$ T-Test Kontrolle vs. PCOS

Abbildung 2: Testosteronspiegel der Kontrollen im Vergleich zu PCOS-Patientinnen

Progesteron Kontrollen vs. PCOS



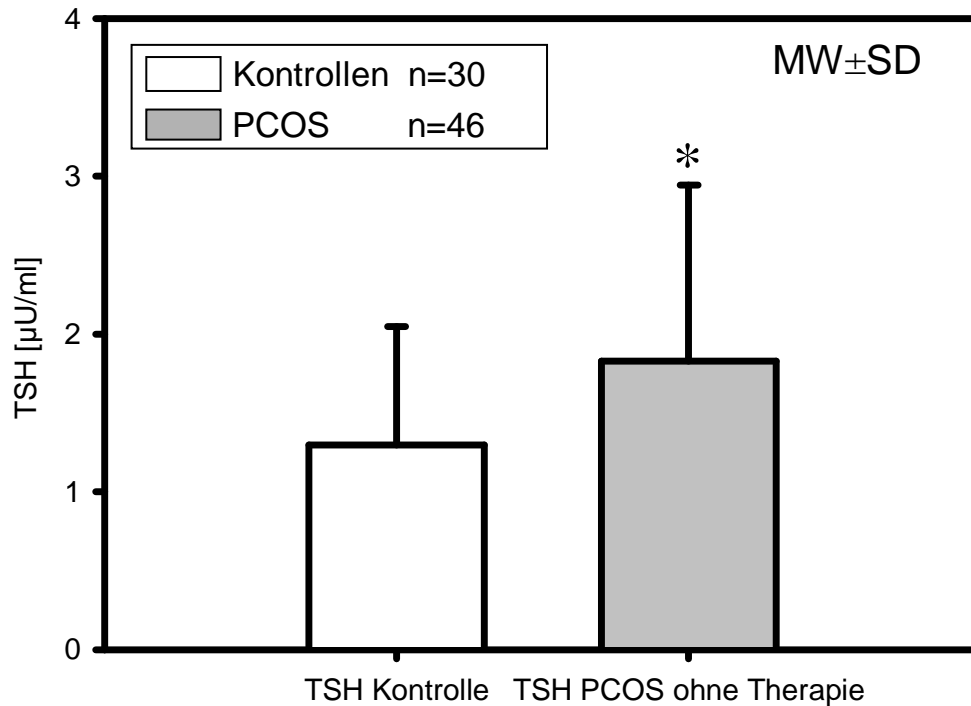
*p<0.001 T-Test Kontrollen vs.

Abbildung 3: Unterschied der Progesteronspiegel zwischen Kontrollen und PCOS

Unser Patientenkollektiv unterschied sich bezüglich des Alters und auch des Body-Mass-Index (BMI) nicht signifikant vom Kontrollkollektiv.

Bei 34 (entspricht 31,62%) der PCO-Patientinnen bestand bereits bei Untersuchung eine Schilddrüsenhormon-Substitution aufgrund einer bereits vorbekannten Autoimmunthyreoiditis. Keine der Patientinnen im Kontroll-Kollektiv nahm bei Untersuchung Schilddrüsen-Hormone ein. Die PCO-Patientinnen unter T4-Substitution wurden bzgl. TSH, fT3 und fT4 nicht zum Vergleich mit den Kontrollen herangezogen, sie wiesen alle normale Werte für TSH, fT3 (soweit gemessen) und fT4 (soweit gemessen) auf. Im Vergleich zu den Kontrollen zeigten die PCO-Patientinnen ohne eine bereits vorbestehende T4-Substitution (n=58) einen signifikant höheren Wert für TSH auf (siehe hierzu auch Abbildung 4), im Mittel lag der Wert bei den PCOS bei 1,83 μ U/ml, bei den Kontrollen bei 1,30 μ U/ml (p-Wert 0,044). Bei fT4 bzw. fT3 unterschieden sich die Werte nicht signifikant.

TSH Kontrollen vs. PCOS ohne T4-Substitution

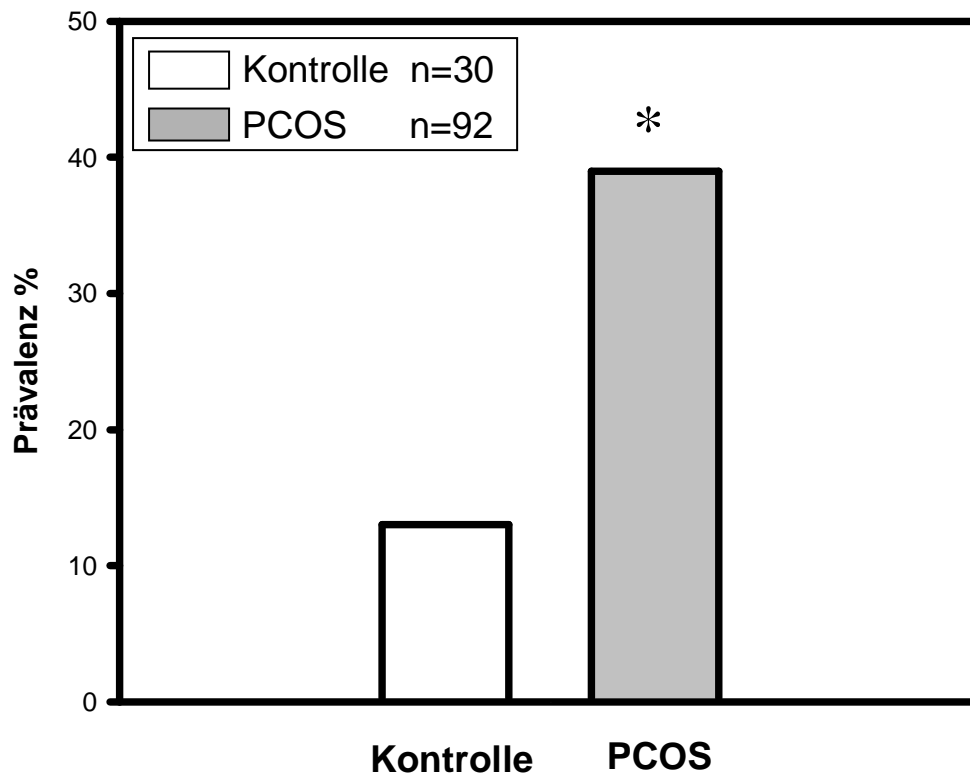


* $p < 0.044$ Mann-Whitney Rank Sum Test Kontrolle vs. PCOS

Abbildung 4: TSH-Spiegel der Kontrollen im Vergleich zu PCOS-Patientinnen, die nicht mit Schilddrüsenhormon substituiert wurden

Bei allen PCO-Patientinnen und bei allen Kontroll-Patientinnen lagen Werte für Thyreoglobulin-Antikörper vor. Diese waren bei 36 von 92 (39,1 %) der PCOS über den entsprechenden Normwert erhöht, aber nur bei 4 von 30 (13,3 %) der Kontrollen. Bei 91 PCO-Patientinnen und bei 28 Kontroll-Patientinnen waren noch die Mikrosomalen Antikörper bestimmt worden. Bei 19 Patientinnen (20,9 %) waren diese bei den PCOS und bei einer Kontroll-Patientin (13,6%) erhöht. Zusammengenommen (TgAK und/oder MAK positiv) wiesen 39,1 % der PCO-Patientinnen und 13,3 % der Kontrollen erhöhte Schilddrüsen-Autoantikörper auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p -Wert 0,017). Im prozentualen Vergleich sind mehr als 2,9 mal mehr PCO-Patientinnen „Antikörper-positiv“. (Siehe hierzu auch Abbildung 5).

Prävalenz für positive Schilddrüsen-Autoantikörper Kontrollen vs. PCOS



* $p < 0.017$ z-test Kontrollen vs. PCOS (Chi²-Test)

Abbildung 5: Prävalenz für positive Schilddrüsen-Autoantikörper bei Kontrollen und PCOS-Patientinnen.

Die Absolutwerte der Antikörper-Titer konnten nicht miteinander verglichen werden aufgrund der unterschiedlichen immunometrische Assays mit entsprechend unterschiedlichen Normwerten, die angewandt wurden.

Die beiden Patienten-Gruppen (PCOS und Kontrollen) wurden auch hinsichtlich der Echogenität der Schilddrüse im Ultraschall verglichen: Bei 72 der Patientinnen mit PCOS wurde eine Schilddrüsen-sonografie durchgeführt. Von diesen hatten 54 (75%) ein echoarmes Schallmuster der Schilddrüse. 5 von 19 (26,3%) der Kontroll-Patientinnen hatten ebenfalls eine echoarme Schilddrüse. Im statistischen Vergleich ergab sich hinsichtlich dieses Merkmals zwischen unseren Kollektiven ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Bei allen Patientinnen mit PCOS mit positivem Nachweis von Schilddrüsen-Autoantikörpern (n=36) wurde im Ultraschall eine echoarme Schilddrüse nachgewiesen, als Ausdruck einer manifesten Autoimmunthyreoiditis. Weitere 18 PCO-Patientinnen wiesen ein echoarmes Muster auf bei fehlendem Nachweis von Auto-Antikörpern. Insgesamt liegt, da auch bei alleinigem Nachweis einer echoarmen Schilddrüse bereits vom Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis ausgegangen werden muss, bei 54 von 72 (75 %) der PCO-Patientinnen eine Autoimmunthyreoiditis vor. Bei der Kontrollgruppe muss bereits bei 26,3% der Patientinnen davon ausgegangen werden dass eine Autoimmunthyreoiditis vorliegt.

Innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit PCOS wurden zwei Kollektive gebildet: Patientinnen mit fehlendem Nachweis von Schilddrüsen-Autoantikörper und Patientinnen mit positivem Nachweis von Schilddrüsen-Autoantikörper.

Beide Gruppen wurden bezüglich mehrerer Parameter miteinander verglichen:

Variable	AK negativ (n)	AK positiv (n)	p-Wert / Signifikanz
Alter (Jahre)	32,04 ± 7,41 (56)	34,70 ± 6,81 (36)	0,085 NS
BMI (kg/m ²)	28,82 ± 6,00 (45)	28,22 ± 3,33(22)	0,650 NS
TSH (µU/ml) ^a	1,66 ± 1,14 (29)	1,78 ± 1,24 (18)	0,165 NS
fT4 (ng/ml) ^a	1,20 ± 0,32 (22)	1,16 ± 0,35(16)	0,690 NS
fT3 (pg/ml) ^a	3,24 ± 0,48 (21)	3,16 ± 0,49 (16)	0,441 NS
LH (U/l) ^b	11,48 ± 7,68 (48)	14,59 ± 11,50 (40)	0,146 NS
FSH (U/l) ^b	4,94 ± 1,97 (48)	4,53 ± 1,87 (39)	0,316 NS
LH/FSH-Quotient ^b	2,33 ± 1,10 (48)	3,76 ± 3,72 (39)	0,010
Progesteron (ng/ml) ^b	0,91 ± 0,63 (43)	1,03 ± 0,84 (28)	0,295 NS
Östradiol (pg/ml) ^b	84,90 ± 90,04 (34)	76,36 ± 66,32 (30)	0,671 NS
Testosteron (ng/ml) ²	68,96 ± 26,00(53)	68,04 ± 26,20 (33)	0,837 NS
Insulin (µE/ml)	22,78 ± 23,56 (24)	14,87 ± 8,40 (16)	0,423 NS
Fruktosamin (µmol/l)	213,26 ± 40,95 (24)	233 ± 30,92 (15)	0,054 NS

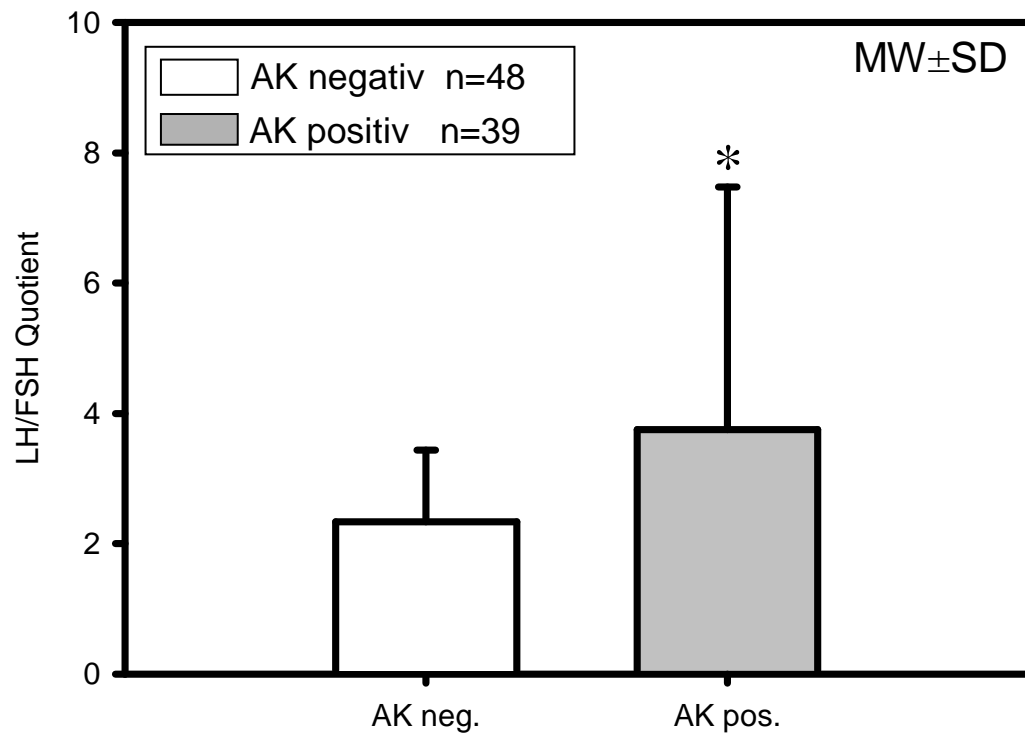
Tabelle 4: Vergleich von Patientinnen mit negativen und positiven – Schilddrüsenautoantikörpern.

^a Nur Patienten ohne vorbestehende Schilddrüsen-Hormon-Substitution bei Untersuchung

^b Nur Patienten ohne vorbestehende Therapie mit Kontrazeptiva bzw. Antiandrogene bei Untersuchung

Beide Gruppen unterschieden sich einzig in der Höhe der LH/FSH-Quotienten, er war in der Gruppe mit positiven Antikörper-Nachweis signifikant höher (siehe Abbildung 6). Weder die Höhe des LH noch die Höhe des FSH zeigten einen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen. Die Spiegel der Sexual-Hormone Progesteron, Östradiol und Testosteron unterschieden sich in beiden Gruppen ebenfalls nicht.

LH/FSH-Quotient AK negativ vs. AK positiv bei PCOS



* $p < 0.01$ Mann-Whitney Rank Sum Test AK negativ vs. AK positiv

Abbildung 6: LH/FSH-Quotient der PCOS-Patientinnen in Abhängigkeit vom Schilddrüsenautoantikörperstatus

Ebenso wenig konnten signifikante Unterschiede bzgl. des TSH, des fT4 und des fT3 gefunden werden (es wurden wieder nur Patientinnen ohne vorbestehende Schilddrüsen-Hormon-Substitution mit einbezogen).

5 Diskussion

Inhalt der Arbeit war es zu untersuchen, ob bei Patientinnen mit PCOS eine Erhöhung der Prävalenz für Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse im Vergleich zu einer gesunden, altersentsprechenden Kontroll-Gruppe nachweisbar ist.

Ein positiver Nachweis von TgAK und/oder MAK lag bei 39,1 % der untersuchten Frauen mit PCO vor, dem gegenüber waren nur 13,3 % der Kontroll-Patientinnen „Antikörper-Positiv“, damit ist die Prävalenz bei PCO-Patientinnen für das Auftreten von Autoantikörpern um ca. dreimal höher als bei den Kontroll-Patientinnen.

Geht man davon aus, dass bereits bei Nachweis einer echoarmen Schilddrüse im Ultraschall eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse vorliegt, dann lag in unserem PCO-Patientinnen-Kollektiv bei 75 % der untersuchten Frauen eine AIT vor. Dem gegenüber hatten aber nur 26,3% der Kontrollen im Schilddrüsenultraschall eine echoarme Schilddrüse und damit eine AIT. Die Prävalenz ist also auch hier bei den PCO-Patientinnen ca. dreimal höher als bei den Kontrollen.

Die Prävalenz für den positiven Nachweis von Autoantikörpern bei unseren Kontrollen mit 13,3 % ist vergleichbar mit bereits früher durchgeführten Untersuchungen. Die Wickham-Studie zeigte, dass bei 10 % der Bevölkerung erhöhte Schilddrüsen Autoantikörper zu finden sind (81;83). Bei einer kleinen 1998 an der Universität in Essen durchgeführte Studie zeigten 10 von 70 (10 %) schwangeren Frauen einen positiven Antikörper-Nachweis [77,78]. Weitere in Dänemark durchgeführte Studien 1999 bis 2000 zeigten ähnliche Befunde (46;47;59).

Beide Erkrankungen für sich genommen sind häufig: Das PCO-Syndrom betrifft mehr als 5 % aller Frauen. 10% der Bevölkerung weisen erhöhte Schilddrüsen-Autoantikörper auf, 7% haben eine Autoimmunthyreoiditis mit latenter Hypothyreose, 1,9% mit manifester Hypothyreose, 2.0% mit entweder latenter oder manifester Hyperthyreose. Ein zufälliges gemeinsames Auftreten der Erkrankungen aber ist eher unwahrscheinlich.

Eine mögliche Ursache für das gleichzeitige Vorliegen beider Erkrankungen ist ein gemeinsamer genetischer Hintergrund. Dieser aber konnte bislang nicht gefunden werden. Die Autoimmunthyreoiditis scheint mit bestimmten HLA und Polymorphismen im CTLA4-Gen assoziiert zu sein. Ursächlich für das PCO-Syndrom sind aber Mutationen im Gen, das für den Insulinrezeptor codiert, Veränderungen im VNTR (variable number of tandem repeats)-Lokus oberhalb des Insulin-Gens (88), im LH-beta-Gen (zwei Punktmutationen) (79) und im CYP11a, ein Gen, das für die P450 Seitenketten-Abtrennung codiert (26).

Gegen eine gemeinsame genetisch bedingte Ursache der Erkrankungen spricht auch, dass nicht nur speziell die Autoantikörper der Schilddrüse bei PCOS-Patientinnen gehäuft vorkommen, sondern auch andere Autoantikörper, die mit anderen genetischen Veränderungen vergesellschaftet sind. In Serien von POCS fanden sich bei einer Studie in 40,7% der Fälle ein oder mehrere Autoantikörper (vor allem antinukleäre Antikörper (ANA) und Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA)), bei den Kontrollen nur in 14,8% der Fälle (70). Anti-Ovarien-AK kommen ebenfalls signifikant häufiger bei PCO-Patientinnen vor (23).

Es scheint deshalb wahrscheinlich, dass die erhöhte Prävalenz für das gemeinsame Auftreten von PCOS und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse bedingt ist durch die Veränderungen der Sexualhormon- und/oder Gonadotropin-Spiegel bei Frauen mit PCOS.

PCOS-Patientinnen haben normale bis leicht erhöhte Östrogen-Spiegel, aufgrund der anovulatorischen Zyklen aber kein oder nur wenig Progesteron. Östrogene wirken als Immunstimulantien durch u. a. Steigerung der IL-4-Ausschüttung in Th2-T-Zellen, der IL-1-Ausschüttung in Monozyten, der IL-6-Ausschüttung in T-Zellen und IFN γ -Ausschüttung in Th1-T-Zellen und durch direkte Beeinflussung der Anzahl der verschiedenen Lymphozyten-Gruppen. Progesteron wirkt der immunstimulierenden Wirkung des Östrogens entgegen. Durch den relativen Progesteron-Mangel beim PCOS ist das Immunsystem möglicherweise überstimuliert, wodurch das gehäufte Auftreten von Autoimmunerkrankungen bei dieser Erkrankung bedingt sein kann. Aufgrund dieser Annahme verglichen wir auch die Spiegel der Sexualhormone, insbesondere die des Progesterons, innerhalb der Gruppe mit PCOS-Patientinnen, in Abhängigkeit vom Schilddrüsenautoantikörperstatus. Bei den bei uns untersuchten Patientinnen mit PCOS konnte bei Patientinnen mit positiven

Schilddrüsenantikörpern kein signifikanter Unterschied für die Östradiol- und Progesteronspiegel im Vergleich zu Antikörper-negativen PCOS-Patientinnen gefunden werden.

Des Weiteren weisen Patientinnen mit PCOS einen erhöhten LH-FSH-Quotienten auf, bedingt ist dies vor allem durch ein deutlich erhöhtes LH bei einem nur vergleichsweise gering erhöhtem FSH im Vergleich zu nicht erkrankten Frauen. LH wirkt möglicherweise wie Östradiol durch verschiedene Mechanismen immunstimulierend, FSH eher immunsupprimierend, wodurch eine weitere Überstimulation des Immunsystems bedingt sein kann.

Wir führten einen Vergleich zwischen Antikörper-negativen und Antikörper-positiven PCO-Patientinnen bezüglich des LH-FSH-Quotienten durch. Es fand sich hierbei ein signifikant höherer LH-FSH-Quotienten bei Patientinnen mit positiven Schilddrüsen-Antikörpern. Bei den Serum-Spiegeln von LH und FSH selber zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Androgene, die eine eher supprimierende Wirkung auf das Immunsystem haben, scheinen bei Frauen mit PCOS bezüglich der Autoimmunität keine relevante Rolle zu spielen. Die Spiegel bei Patientinnen mit PCOS sind im Vergleich zu den Androgen-Spiegeln bei Männern deutlich niedriger. Der immunstimulierenden Wirkung, bedingt möglicherweise durch Östrogen und möglicherweise durch LH, vermögen sie in dieser Serumspiegelhöhe nicht ausgleichend entgegen zu wirken.

Die Resultate dieser Arbeit weisen darauf hin, dass die Sexualhormone bei der weiblichen Prädominanz für Autoimmunerkrankungen eine große Rolle spielen.

Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass sich das Vorhandensein von Autoantikörpern im Serum negativ auf die Reproduktion und Schwangerschaft auswirkt, dass eine Assoziation zwischen Schilddrüsenfehlfunktion, Zyklusstörungen und Abnahme der Fruchtbarkeit besteht:

Es konnte gezeigt werden, dass bei infertilen Frauen die mittleren Serumspiegel für TSH signifikant höher liegen als bei Kontroll-Patientinnen, die bereits Kinder zur Welt gebracht haben. Auch werden bei diesen Frauen häufiger Schilddrüsen-Autoantikörper nachgewiesen (45). Die PCO-Patientinnen hatten in unserer Studie einen signifikant höheren TSH-Spiegel.

Das Vorhandensein von Schilddrüsen-Autoantikörpern oder anderen Autoantikörpern reduziert die Chancen auf eine erfolgreiche In-Vitro-Fertilisation (30;40;67).

Eine Hypothyreose mit erhöhtem TSH führt zu einem Absinken von SHBG, damit zu einem Anstieg des freien Testosteronspiegels. Verstärkt wird dies noch durch eine vermehrte Umwandlung von Androstendion zu Testosteron. Die Aromatisierung von Androstendion zu Östradiol wird ebenfalls gesteigert (29). TSH scheint an die ovariellen LH- und FSH-Rezeptoren zu binden und dadurch zu einer vermehrten Sekretion von Östradiol zu führen (9). Zusammengenommen kommt es also zu einer Verstärkung des für das PCOS charakteristischen Sexualhormonprofils und dessen Folgen.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Diese Studie zeigte eine etwa dreifach erhöhte Prävalenz für das Auftreten von Schilddrüsen-Autoantikörpern bei Patientinnen mit PCOS. Somit ist die Hypothese, dass ein Ungleichgewicht zwischen Östrogen und Progesteron eine AIT auslösen kann, belegt. Eine gemeinsame genetische Disposition kann nicht angeschuldete werden.

Der Befund, dass Patientinnen mit PCO-Syndrom ein dreifach erhöhtes Risiko haben, eine AIT zu entwickeln, besitzt eine hohe klinische Relevanz:

Patientinnen mit PCOS sollten nicht nur regelmäßig im Hinblick auf Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie und andere Zeichen des metabolischen Syndroms kontrolliert werden, sondern auch hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion und des möglichen Vorliegens von Schilddrüsen-Autoantikörpern, auch wenn es bei Diagnose des PCOS noch keinen Hinweis auf eine Schilddrüsen-Dysfunktion gibt. Patienten mit nachweisbaren Thyreoglobulin-Antikörpern und Thyreoperoxidase-Antikörpern haben ein höheres Risiko, später einmal an einer Autoimmunthyreoiditis zu erkranken, wodurch es zu einer Verstärkung des PCOS und seiner Folgen, insbesondere der Infertilität, kommen kann. Die Therapie einer vorliegenden Hypothyreose bei PCOS ist deshalb ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung des PCOS.

7 Literatur

- [1] [no authors]. An autoimmune disease, APECED, caused by mutation in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nature Genetics* 1997; 17:399-403.
- [2] Angstwurm MW, Gärtner R, Ziegler-Heitbrock H. Cyclic plasma IL-6 levels during normal menstrual cycle. *Cytokine* 1997; 9(5):370-374.
- [3] Arndt P, Leger R, Garratty G. Serology of antibodies to second- and third-generation cephalosporins associated with immune hemolytic anaemia and/or positive direct antiglobulin test. *Transfusion* 1999; 39:1239-1246.
- [4] Athreya B, Pletcher J, Zulian F, Weiner D, Williams W. Subtype-specific effects of sex hormones and pituitary gonadotropins on human lymphocyte proliferation in vitro. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 66(1):93
- [5] Awartani K, Cheung A. Metformin and polycystic ovary syndrome: a literature review. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(5):393-401.
- [6] Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(2):357-374.
- [7] Boehm B, Kuhl P, Loliger C, Ketzler-Sasse U, Holzberger G, Seidl S et al. HLA-DR3 and HLA-DR5 confer risk for autoantibody positivity against the thyroperoxidase (mic-TPO) antigen in healthy blood donors. *Clin Investig* 1993; 71(3):221-225.
- [8] Braun J, Donner H, Siegmund T, Walfish P, Usadel K, Badenhoop K. CTLA-4 promoter variants in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tissue Antigens* 1998; 51(5):563-566.
- [9] Bussen S, Stech T, Dietl J. Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. *Human Reprod* 2000; 15(3):545-548.
- [10] Carmina E, Lobo R. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clinical Endocrinology* 2002; 57(2):231-234.
- [11] Carmina E, Lobo R. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women. *Fertility and Sterility* 2003; 79(1):91-95.
- [12] Chen H, Ho H, Chen K, Lin H, Huang S, Lee T et al. Interleukin-1 beta (IL-1 beta) is increased in the follicular fluids of patients with premature luteinization. *Am J of Reprod Immunol* 1995; 34(6):356-362.
- [13] Colilla S, Cox N, Ehrmann D. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86:2027-2031.
- [14] Cutolo M, Villaggio B, Foppiana L, Briata M, Sulli A, Pizzorni C et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917:835-843.
- [15] Cutolo M, Wilder R. Different roles of androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2000; 26:825-839.
- [16] Dahlquist G. The aetiology of type I diabetes: an epidemiological perspective. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425:5-10.

- [17] Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(5):340-350.
- [18] Davis H, Michel M, Wahlen R. DNA-based immunization induces continuous secretion of hepatitis B surface antigen and high levels of circulation antibodies. *Hum Mol Genet* 1993; 2:1847-1851.
- [19] Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3:797-801.
- [20] Dighiero G, Rose N. Critical self-epitopes are key to the understanding of self-tolerance and autoimmunity. *Immunol Today* 1999; 20:423-428.
- [21] Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001; 52:401-419.
- [22] Falcone M, Sarvetnick N. Cytokines that regulate autoimmune responses. *Curr Opin Immunol* 1999; 11(6):670-676.
- [23] Fenichel P, Gobert B, Carre Y, Barbarino-Monnier P, Hieronimus S. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease. *Lancet* 1999; 353:2210.
- [24] Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment in body hair growth in women. *Journal of Clinical Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.
- [25] Fox R, Hull M. Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Annales of the New York Academy of Science* 1993; 687:217-223.
- [26] Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Human Reprod Update* 2001; 7(4):405-410.
- [27] Galvin J, Hemric M, Ward K, Cunningham M. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *J Clin Invest* 2000; 106:217-224.
- [28] Gärtner R. Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Internist* 2002; 43:635-653.
- [29] Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Lessing J. Autoimmune disorders: another possible cause for in-vitro fertilization and embryo transfer failure. *Human Reprod Update* 1995; 10(10):2560-2563.
- [30] Ghosh S, Kabir S, Pakrashi A, Chatterjee S, Chakravarty B. Subclinical hypothyroidism: a determinant of polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 1992; 39(1-2):61-66.
- [31] Giglio T, Imro M, Filaci G, Scudeletti M, Puppo F, de Cecco L et al. Immune cell circulating subsets are affected by gonadal function. *Life Science* 1994; 54(18):1305-1312.
- [32] Goodnow C, Crosbie J, Adelstein S, et al. Altered immunoglobulin expression and functional silencing of self-reactive B lymphocytes in transgenic mice. *Nature* 1988; 334(676):682.
- [33] Gough S. The genetics of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(2):255-266.
- [34] Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, et al. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation* 1995; 92:415-420.
- [35] Haborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinol Metab* 2003; 88(9):4116-4123.

- [36] Hahn S, van Halteren W, Kimmig R, Mann K, Gärtner R, Janssen O. Diagnostik des Polycystischen Ovarsyndrom. *J Lab Med* 2003; 27(1/2):53-59.
- [37] Hörster I, Hirose R, Arbeit J, Clausen BE, Hanahan D. Limited capacity for tolerization of CD4+ T-cells spezific for a pancreatic beta cell neo-antigen. *Immunity* 1995; 2:573-585.
- [38] Hunt P, Marshall S, Weetman A, Bell J, Wass J, Welsh K. Cytokine Gene Polymorphisms in Autoimmune Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85(5):1984-1988.
- [39] Jacobson D, Gange S, Rose N, Graham N. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84:223-243.
- [40] Janssen O, Mehlmauer N, Hahn S, Öffner A, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients wit polycystic ovary syndrom. *European Journal of Endocrinology* 2004; 150:363-396.
- [41] Jansson L, Holmdahl R. Estrogen-mediated immunsupression in autoimmune diseases. *Inflammation Research* 1998; 47:290-301.
- [42] Kamradt T, Mitchison N. Tolerance and Autoimmunity. *New England Journal of Medicine* 2001; 344(9):655-664.
- [43] Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhance immunglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:282-288.
- [44] Kelly W, Harris EJ, Ruddy S, Sledge C, eds. Genetic analysis of rheumatic diseesees. *Textbook of Rheumatology* 1997; 5th cd. Vol.1. Philadelphia: W.B. Saunders:209-227.
- [45] Kim C, Chae H, Kang B, Chang Y. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo tranfder outcome. *American Journal of Reproductive Immunology* 1998; 40(1):2-8.
- [46] Knudsen N, Bulow I, Jorgenson T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Comparative study to thyreoid function and types thyreoid dysfunction in two areas in Denmark with slightly differnt iodine status. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143:485-491.
- [47] Knudsen N, Jorgenson T, Rassmusen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol* 1999;(361):367.
- [48] Kovacs G, Wood C. The current status of polycystic ovary syndrom. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41:65-68.
- [49] Kukreja a, Maclaren N. Autoimmunity and Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinol Metab* 1999; 84:4371-4378.
- [50] Kumar P, Laloraya M, She J. Population genetics and funktions of the autoimmune regulator (AIRE). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:321-338.
- [51] Liblau R, Singer S, McDevitt H. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 35:34.
- [52] Loret de Mola J, Goldfarb J, Hecht B, Baumgardner G, Babbo C, Frielander M. Gonadotropins induce the release of interleucin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha from the humane preovulatory follicle. *Am J of Reprod Immunol* 1998; 39(6):387-390.
- [53] Malkiel S, Liao L, Cunningham M, Diamond B. T-cell depent antibody response to the dominant epitope of steptococcal polysaccharide, N-acetyl-glucosamin, is cross-reactive with cardiac myosin. *Infect Immun* 2000; 68:5803-5808.

- [54] Nakayama M, Otsuka K, Sato K, Hasewaga K, Osman Y, Kawamura T et al. Activation by estrogen of the number and funktion of forbidden clones in intermediate T-cell receptor cells. *Cell Immunol* 1996; 172(2):163-171.
- [55] Nemazee D, Burki K. clonal deletion of B lymphocytes in a transgenic mouse bearing anti-MHC class I antibody genes. *Nature* 1989; 337:562-566.
- [56] Nestler J, Jakubowicz D. Decreases in ovarien cytochrome P450c17-alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 1996; 335:617.
- [57] Nestler J, Powers L, Matt D, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with polycysticovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 72:83.
- [58] niedziela M, Korman E. Severe hypothyroidism due to autoimmune atrophic thyroiditis-predicted target height and a plausible mechanism for sexual precocity. *Journal of Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(7):901-907.
- [59] Nohr S, Jorgensen A, Perderson K, Leurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive woman living in an area with mild to moderate iodine defficiency: is iodine suplemntation safe? *Journal of Clinical Endocrinol Metab* 2000; 85:3191-3198.
- [60] Noseworthy J, Luccinetti C, Rodriguez M, Weinshenker B. Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000; 343:938-952.
- [61] Okuyama R, Abo T, Seki S, Ohteki T, Sugiura K, Kusumi A et al. Estrogen administration activates extrathymic T cell differentiation in the liver. *J Exp Med* 1992; 175:661-669.
- [62] Olsen N, Kovacs W. Gonadal Steroids and Immunity. *The Endocrine Society, Endocrine Reviews* 1996; 17(4):369-384.
- [63] Ortonne J. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br Journal Dermatol* 1999; 140:Suppl 54:1-7.
- [64] Pearce S, Cheetham T, Imrie H, et al. A common and recurrent 13-bd deletion in the autoimmune regulator gene in British kindreds with autoimmune polyendopathy type 1. *Am J Hum Genet* 1998; 63:1675-1684.
- [65] Phillips D, Lazarus J, Butland B. The influence of pregnancy and reproductive span on the occurrence of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32(2):301-306.
- [66] Phuc L, Papiernik M, Berrih S, Duval D. Thymic involution in pregnant mice. Characterization of the remaining thymocyte subpopulations. *Clin Exp Immunol* 1981; 44:247-252.
- [67] Poppe K, Velkeniers B. Thyroid disorders in infertile woman. *Annales of Endocrinol* 2003; 64(1):45-50.
- [68] Prummel M, Strieder T, Wiersinga W. The environment and autoimmune thyroid disease. *European Journal of Endocrinology* 2004; 150:605-618.
- [69] Rathmell J, Townsend S, Xu J, Flavell R, Goodnow C. Expansion or elimination of B cells in vivo: dual roles for CD40- and Fas(CD95)-ligands modulated by the B cell antigen receptor. *Cell* 1996; 87:319-329.
- [70] reimand K, Talja I, metskula K, Kadastik U, Matt K, Uiibo R. Antibody Studies of female patients with reproductive failure. *American Journal of Reproductive Immunology* 2001; 51:167-176.

- [71] Rocco A, Gargano S, Provenzano A, et al. Incidence of autoimmune thyroiditis in interferon alpha treated and untreated patients with chronic hepatitis C virus infection. *Neuroendocrinol Lett* 2001; 22:39-44.
- [72] Rose N. Autoimmune Diseases: tracing the shared threads. *Hosp Pract* 1997; 32:147.
- [73] Schuurs A, Verheul H. Effects of gender and sex hormones on the immune response. *Steroid Biochem* 1990; 35(2):157-172.
- [74] Scott H, Heino M, Peterson P, et al. Common mutations in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients of different origins. *Mol Endocrinol* 1998; 12:1112-1119.
- [75] Silverstein A, Rose N. There is only one immune system. The view from immunopathology. *Semin Immunol* 2000; 12:173 and 257-178 and 344.
- [76] Sinha A, Lopez M, McDevitt H. Autoimmune diseases: The failure of self tolerance. *Science* 1990; 248:1380-1388.
- [77] Sozen I, Arici A. Hyperinsulinism and its interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:321-328.
- [78] Tait K, Gough S. The genetics of autoimmune endocrine disease. *Clin Endocrinol* 2003; 59(1):1-11.
- [79] Tapanainen J, Koivunen R, Fauser B, Taylor A, Clayton R, Rajkova M et al. A new contribution factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *Journal of Clinical Endocrinol Metab* 1999; 84(5):1711-1715.
- [80] Tomer Y, Davies T. The genetics susceptibility to Graves' disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11:431-450.
- [81] Tunbridge, WMG, Evered D, Hall R. The spectrum of thyroid disease in the community. The Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7:481-499.
- [82] Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce S. Genetics of Endocrine Disease: The Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(12):5385-5397.
- [83] Vanderpump M, Tunbridge W, French J, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Cl in Endocrinol* 1995; 43:55-68.
- [84] Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *International Immunopharmacology* 2001; 1:983-993.
- [85] Verthelyi D, Ansar A. Characterization of estrogen-induced autoantibodies to cardiolipin in non-autoimmune mice. *Journal of Autoimmunity* 1997; 10(2):115-125.
- [86] Verthelyi D, Ansar A. Estrogen increases the number of plasma cells and enhances their autoantibody production in nonautoimmune C57BL / 6 mice. *Cell Immunol* 1998; 189:125-134.
- [87] Viselli S, Stanziale S, Shults K, Kovacs W, Olsen N. Castration alters peripheral immune function in normal male mice. *Immunology* 1995; 84:337-342.
- [88] Waterworth D, Bennett S, Gharani N, McCarthy M, Hague S, Batty S et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997; 349(9057):986-990.
- [89] Weetman A, McGregor A, Rees Smith B, Hall R. Sex hormones enhance immunoglobulin synthesis by human peripheral blood lymphocytes. *Immunol Lett* 1981; 3:343-346.

8 Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AIRE-Gene	Autoimmune Regulator Gene
ANA	Antinukleäre Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
CD4+	Zell-Oberflächenmarker
CTLA-4	Cytotoxische T-Lymphozyten-Antigen-4
DHEAS	Dehydroepiandrosteron
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FT3	freies Threonin
FT4	freies Thyroxin
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
IFN γ	Interferon- γ
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
LH	Luteinisierendes Hormon
MAK	Mikrosomale Antikörper
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NIH	National Institute of Health
NS	nicht signifikant
p	Statistische Irrtumswahrscheinlichkeit
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
SD	Standardabweichung
SHBG	Sex Hormone Binding Globuline
SMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur
Tg-Ak	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO-Ak	Thyreoperoxidase-Antikörper
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VNTR-Locus	Variable Number of Tandem Repeats-Locus

9 Lebenslauf

Geburtsdatum	*17.10.1971 ledig, keine Kinder
Schulbildung	
1978 – 1980	Grundschule in der Bernerstrasse in München
1980 – 1982	Grundschule am Hardt in Weilheim in Oberbayern
1982 – 1991	Gymnasium Weilheim in Oberbayern Abitur, Leistungskurse: Biologie und Latein, Gesamtnote: 1,5
Hochschulstudium	
1991 – 1992	Biologiestudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1992 – 1994	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München – Vorklinischer Studienabschnitt
1994 – 1997	Medizinstudium an der Technischen Universität München – Klinischer Studienabschnitt
Okt.1997 – Sept.1998	Praktisches Jahr an der Ludwig-Maximilians-Universität München
12.Nov.1998	Ärztliche Prüfung, Gesamtnote: 1,83
Berufliche Ausbildung	
ÄiP	
Jan.1999 – Juni 2000	Friedrich-Baur-Institut bei der Medizinischen und der Neurologischen Klinik - Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (Neurologie)
Assistenzarzt	
Juli 2000 – Aug. 2000	Friedrich-Baur-Institut bei der Medizinischen und der Neurologischen Klinik - Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (Neurologie)
Aug. 2000 – März 2006	Medizinische Klinik I und II - Klinikum Kaufbeuren Ostallgäu
seit April 2006	Medizinische Klinik - Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. R. Gärtner danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas.

Herrn Dr. med. C.-D. Pflaum danke ich für die stets tatkräftige und engagierte Betreuung.

Frau V. Bogner danke ich für die während ihrer Prüfungsvorbereitung geopfert Zeit.