

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Prävalenz von Allergien und anderen organspezifischen
Autoimmunkrankheiten bei Patienten mit
Autoimmunthyreoiditis**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Miriam Ungemach

aus

München

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Gärtner

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. C. Berking
Prof. Dr. H. P. Schwarz

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14.02.2008

Meinen Eltern, meiner Schwester und dem kleinen Niklas

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VI
TABELLENVERZEICHNIS.....	VIII
TABELLENVERZEICHNIS.....	VIII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IX
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IX
<u>1 EINLEITUNG.....</u>	<u>1</u>
<u>2 ZIELSETZUNG.....</u>	<u>1</u>
<u>3 AUTOIMMUNOLOGISCHE GRUNDLAGEN.....</u>	<u>3</u>
<u>3.1 ENTWICKLUNG DER AUTOIMMUNITÄT.....</u>	<u>3</u>
<u>3.1.1 ALLGEMEIN.....</u>	<u>3</u>
<u>3.1.2 ENTSTEHUNG DER SCHILDDRÜSENAUTOIMMUNITÄT.....</u>	<u>5</u>
<u>3.2 AUTOIMMUNERKRANKUNGEN DER SCHILDDRÜSE.....</u>	<u>8</u>
<u>3.2.1 AUTOIMMUNTHYREOIDITIS.....</u>	<u>8</u>
<u>3.2.1.1 PRÄVALENZ.....</u>	<u>8</u>
<u>3.2.1.2 PATHOGENESE.....</u>	<u>9</u>
<u>3.2.1.3 KLINISCHE MANIFESTATION.....</u>	<u>13</u>
<u>3.2.1.4 MORPHOLOGIE UND PATHOLOGIE.....</u>	<u>15</u>
<u>3.2.1.5 DIAGNOSTIK.....</u>	<u>18</u>
<u>3.2.2 IMMUNOGENE HYPERTHYREOSE-M. BASEDOW.....</u>	<u>19</u>
<u>3.2.2.1 DEFINITION UND PATHOGENESE.....</u>	<u>19</u>
<u>3.2.2.2 KLINISCHE MANIFESTATION.....</u>	<u>21</u>
<u>3.2.2.3 MORPHOLOGIE UND PATHOLOGIE.....</u>	<u>23</u>
<u>3.2.2.4 DIAGNOSTIK.....</u>	<u>24</u>
<u>3.3 ALLERGIEN.....</u>	<u>24</u>
<u>3.3.1 ENTSTEHUNG VON ALLERGIEN.....</u>	<u>24</u>
<u>3.3.2 GRUNDFORMEN DER ALLERGISCHEN REAKTION.....</u>	<u>25</u>
<u>3.3.3 ATOPIE-REAKTION.....</u>	<u>28</u>
<u>3.3.4 ALLERGIEPRÄVALENZ IN DER NORMALBEVÖLKERUNG.....</u>	<u>28</u>
<u>4 MATERIAL UND METHODEN.....</u>	<u>31</u>

4.1	STUDIENDESIGN	31
4.2	EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	31
4.3	STRATIFIZIERUNG	31
4.4	APPARATIVE DIAGNOSTIK	32
5	LABORPARAMETER	32
5.1	NORMWERTDEFINITION	32
5.2	SCHILDDRÜSENHORMONE	33
5.3	SCHILDDRÜSENAUTOANTIKÖRPER	33
6	DATENERHEBUNG UND ANALYSE	34
7	ERGEBNISSE	34
7.1	GRUPPENVERGLEICH	34
7.1.1	VERGLEICH NACH GRÖSSE	34
7.1.2	VERGLEICH NACH ALTER	35
7.1.3	VERGLEICH NACH GESCHLECHT	37
7.1.4	VERGLEICH NACH HORMONSTATUS	38
7.1.5	VERGLEICH NACH FAMILIENANAMNESE	41
7.1.6	VERGLEICH NACH AUTOIMMUNKRANKHEITEN	41
7.1.7	VERGLEICH NACH ALLERGIEN UND AUTOIMMUNKRANKHEITEN	44
7.1.8	EOSINOPHILIE BEI HASHIMOTO- UND STRUMAPATIENTEN	46
7.2	AUTOIMMUNE AKTIVITÄT BEI HASHIMOTO-PATIENTEN	49
7.2.1	AUTOANTIKÖRPER-KONZENTRATIONEN	49
7.2.2	HORMONKONZENTRATION DER AIT-PATIENTEN	52
7.3	VERGLEICH HASHIMOTO-THYREOIDITIS UND MORBUS BASEDOW	54
7.4	AUTOANTIKÖRPER-KONZENTRATIONEN	54
7.4.1	VORKOMMEN VON ALLERGIEN UND ANDEREN ORGANSPEZIFISCHEN AUTOIMMUNERKRANKUNGEN	55
7.4.2	ULTRASCHALLDIAGNOSTIK	56
7.4.3	FAMILIENANAMNESE	56
8	DISKUSSION	57
9	ZUSAMMENFASSUNG	59
	LITERATURVERZEICHNIS	XI
	LITERATURVERZEICHNIS	XI
	LEBENSLAUF	XVII
	LEBENSLAUF	XVII

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: NORMALE SCHILDDRÜSE MIT EPITHELUMRAHMTE KOLLOIDGEFÜLLTE FOLLIKELN.....	15
ABBILDUNG 2: MIKROSKOPISCHES BILD EINER HASHIMOTO THYREOIDITIS (LYMPHFOLLIKEL MITTIG RECHTS).....	16
ABBILDUNG 3: HÜRTHLE ZELLEN (MITTE UND RECHTS) UND LYMPHFOLLIKEL (LINKS) BEI DER HASHIMOTO THYREOIDITIS.....	16
ABBILDUNG 4: POSITIVER IMMUNFLUORESCENZTEST FÜR ANTIMIKROSOMALE ANTIKÖRPER (TPO-AK).....	17
ABBILDUNG 5: SYMMETRISCHE KLEINE SCHILDDRÜSE EINES HYPOTHYREOTEN PATIENTEN MIT HASHIMOTO THYREOIDITIS.....	18
ABBILDUNG 6: POSITIVER IMMUNFLUORESCENZTEST FÜR ANTITHYREOGLOBULIN-ANTI-KÖRPER (TG-AK).....	19
ABBILDUNG 7: DIFFUS VERGRÖßERTE SCHILDDRÜSE MIT HYPERTHYREOSE BEI MORBUS BASEDOW. 23	
ABBILDUNG 8: MORBUS BASEDOW: HYPERPROLIFERATIVES KOLLOID MIT RESORPTIONSVAKUOLEN UMRAHMT VON HYPERTROPHEM KUBISCHEM EPITHEL.....	23
ABBILDUNG 9: ALTERSUNTERSCHIED DER STRUMA- UND AIT-PATIENTEN.....	36
ABBILDUNG 10: MEDIANABWEICHUNG BEIM ALTERSVERGLEICH.....	36
ABBILDUNG 11: GESCHLECHTSVERTEILUNG DER PATIENTENGRUPPEN.....	38
ABBILDUNG 12: SERUMSPIEGEL DES BASALEN TSH.....	39
ABBILDUNG 13: SERUMSPIEGEL DES FREIEN T4.....	40
ABBILDUNG 14: SERUMSPIEGEL DES FREIEN T3.....	40
ABBILDUNG 15: POSITIVE FAMILIENANAMNESE BEZÜGLICH SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN.....	41
ABBILDUNG 16: VERGLEICH DER GESAMTPRÄVALENZ DER AUTOIMMUNKRANKHEITEN.....	42
ABBILDUNG 17: ORGANSPEZIFISCHE AUTOIMMUNERKRANKUNGEN BEI AIT- UND STRUMAPATIENTEN.....	43
ABBILDUNG 18: HÄUFIGKEIT ALLER ALLERGIEN IN DEN BEIDEN GRUPPEN.....	44
ABBILDUNG 19: ALLERGIEPRÄVALENZEN BEI AIT UND STRUMA IN PROZENT.....	45
ABBILDUNG 20: PRÄVALENZ DER IMMUNDEFEKTKRANKHEITEN.....	46
ABBILDUNG 21: BOXPLOTS DER EOSINOPHIENHÄUFIGKEIT BEIDER PATIENTENGRUPPEN.....	48

ABBILDUNG 22: ANZAHL DER EOSINOPHILEN IM PLASMA DER PATIENTENGRUPPEN (IN ZWEIER PROZENTSCHRITTEN).....	48
ABBILDUNG 23: KLEINERE EOSINOPHILENVERTEILUNG (IN PROZENTSCHRITTEN).....	49
ABBILDUNG 24: KORRELATION VON AUTOANTIKÖRPERMENGE (IU/ML) UND ALLERGIEVORKOMMEN BZW. AUTOIMMUNITÄT.....	51
ABBILDUNG 25: HORMONSTATUS DER AIT-PATIENTEN.....	52
ABBILDUNG 26: THYROXINSUBSTITUTION BEI AIT-PATIENTEN IM VERGLEICH ZUM HORMONSTATUS.....	53
ABBILDUNG 27: PRÄVALENZ DER ALLERGIEN UND AUTOIMMUNKRANKHEITEN BEI AIT-PATIENTEN IM VERGLEICH ZUM HORMONSTATUS.....	54
ABBILDUNG 28: TPO-AUTOANTIKÖRPER BEI AIT UND M. BASEDOW.....	55
ABBILDUNG 29: PRÄVALENZ VON ALLERGIEN/ AUTOIMMUNKRANKHEITEN UND UNTERSCHIEDE DER ECHOGENITÄT UND DER FAMILIENANAMNESE BEI HASHIMOTO- UND BASEDOWPATIENTEN.....	56

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: STADIEN DER IMMUNREAKTION.....	6
TABELLE 2: KLINISCHE SYMPTOMATIK DER HYPOTHYREOSE.....	14
TABELLE 3: KLINISCHE SYMPTOMATIK DER HYPERTHYREOSE.....	22
TABELLE 4: ALLERGIEFORMEN.....	25
TABELLE 5: ANTIKÖRPER UND ENTSPRECHENDE AUTOIMMUNKRANKHEIT.....	27
TABELLE 6: PRÄVALENZ MINDESTENS EINER ALLERGIE BEZÜGLICH ALTER, GESCHLECHT UND REGION (IN PROZENT).....	29
TABELLE 7: PRÄVALENZ ALLERGISCHER KRANKHEITEN NACH SOZIALER SCHICHTZUGEHÖRIGKEIT (IN PROZENT).....	30
TABELLE 8: DURCHSCHNITTSALTER DER PATIENTEN MIT STANDARDABWEICHUNG; MINIMAL- UND MAXIMALALTER.....	35
TABELLE 9: EINTEILUNG DER PATIENTEN IN ALTERSKLASSEN.....	35
TABELLE 10: ANZAHL AN WEIBLICHEN UND MÄNNLICHEN PATIENTEN.....	37
TABELLE 11: MEDIAN/ MINIMUM/ MAXIMUM UND STANDARDABWEICHUNG DER SCHILDDRÜSENHORMONE.....	38
TABELLE 12: SIGNIFIKANZEN DES HORMONSTATUS NACH T-TEST.....	39
TABELLE 13: ANZAHL DER PATIENTEN MIT MINDESTENS EINER WEITEREN AUTOIMMUNKRANKHEIT.....	42
TABELLE 14: ABSOLUTE HÄUFIGKEITEN DER AUTOANTIKÖRPER IN 250 IU/ML- SCHRITTEN.....	50
TABELLE 15: ABSOLUTE HÄUFIGKEITEN DER AUTOANTIKÖRPER IN 500 IU/ML- SCHRITTEN.....	50
TABELLE 16: HORMONSTATUS DER AIT-PATIENTEN.....	52

Abkürzungsverzeichnis

ADCC	antibody dependent cell-mediated cytotoxicity
AIT	Autoimmunthyreoiditis
AK	Antikörper
ALPS	autoimmun-lymphoproliferatives-Syndrom
AutoAK	Autoantikörper
bTSH	basales TSH
BZ	B-Zelle
CD	circular dichroism
CTLA	cytotoxisches Lymphozyten-Antigen
DBP	(Vitamin-) D-bindendes Protein
DC	dendritic cells
DR	death receptor
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
HAT/ HT	Hashimoto Thyreoiditis
HLA	human leucocyte antigen
ICR	Intercostalraum
IFN	Interferon
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
MB	Morbus Basedow
MHC	major histocompatibility complex
mRNA	mitochondriale Ribonukleinsäure
NIS	Natrium-Iod-Symporter
NK-Zelle	natürliche Killerzelle
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
PPT	Postpartum Thyreoiditis
RLU	relative light unit

T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin; Tetrajodthyronin
TAO	thyroid associated orbitopathy
Tc	Technetium
TG	Thyreoglobulin
TGF	transforming growth factor
TH	T-Helferzelle
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TNFR	tumor necrosis factor receptor
TPO	schilddrüsenspezifische Peroxidase
TSAb	thyroid stimulating antibody
TSBAb	thyroid stimulation blocking antibody
TSH	thyroideastimulierendes Hormon
TZ	T-Zelle

1 Einleitung

Organspezifische Autoimmunkrankheiten und darunter speziell die Autoimmunthyreopathien können bei der aktuell hohen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung nicht nur aufgrund ihrer teils erheblich Lebensqualität einschränkender Symptomatik, wie etwa Depressionen oder die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit bei der Hypothyreose, als unbedeutende Erkrankungen abgetan werden.

Die Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis in Europa und Nordamerika bei Frauen beträgt etwa zehn Prozent, bei Männern zwei Prozent. Von einer Atopieneigung sind zehn bis 15 Prozent betroffen und etwa 29 bis 43 Prozent leiden an mindestens einer Allergie. Es stellt sich die Frage wodurch diese Krankheitsbilder genau beeinflusst werden, ob und welche Diagnosemöglichkeiten zur Verfügung stehen, welche Prognosen dem Patienten mitgeteilt werden können und vor allem wodurch Immundefektkrankheiten genau provoziert werden und in welcher Verbindung sie zueinander stehen [Smith DA 1999, Vaidya B 2002, Seidel B 2002, Hermann-Kunz E 2000].

Nach inzwischen jahrelanger immunologischer Forschung und klinischer Erfahrung auf diesem Gebiet ist man zwar der Antwort auf all diese Fragen näher gekommen, es bestehen aber weiterhin viele Ungereimtheiten, unterschiedliche Studienergebnisse und konträre Meinungen, gerade auch in der klinischen Praxis und den Therapieansätzen.

2 Zielsetzung

Diese klinische Untersuchung versucht abseits von molekularimmunologischen Forschungsansätzen anhand der Darstellung der Zusammenhänge zwischen Autoimmunkrankheiten der Schilddrüse und anderen organspezifischen Autoimmunkrankheiten, sowie dem gleichzeitigen Vorkommen von Allergien als Zeichen der Autoaggressivität, einen deskriptiven Eindruck der vermuteten Interaktionen des Immunsystems zu vermitteln und durch statistische Daten einer prospektiven Studie zu belegen.

Diese wurden anhand von zwei Gruppen prospektiv erhoben. Zum einen an Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen autoimmunologischer Genese (Autoimmunthyreoiditis, Morbus Basedow) und zum anderen an Patienten mit nicht immunogenen

Thyreopathien (Struma diffusa oder nodosa, bzw. Ausschluss einer Schilddrüsenerkrankung), wobei die beiden Gruppen bezüglich verschiedener Kriterien miteinander verglichen wurden:

- hinsichtlich der demographischen Daten (Alter und Geschlecht),
- der Komorbidität durch andere Erkrankungen, insbesondere durch Autoimmunkrankheiten,
- des Hormonstatus und weiterer Laborwerte, insbesondere der Autoantikörper,
- der Unterschiede in der objektiven Organbeschaffenheit (durch Schilddrüsen-sonographie, Farbdoppler und Szintigraphie) und
- der Familienanamnese bis hin zur tatsächlichen Auswertung der
- Allergieprävalenzen in beiden Gruppen.

Zusätzlich sollte anhand der Daten der Autoimmunthyreoiditis-Patienten die Korrelationen von Autoantikörpertiter und Hormonstatus mit der Prävalenz von Allergien und Autoimmunkrankheiten dargestellt werden und diese letztendlich auch mit der anderen Immunthyreopathie, dem Morbus Basedow, verglichen werden.

Primäres Ziel war die Darstellung der Prävalenzen von Allergien und anderen organspezifischen Autoimmunkrankheiten bei Patienten mit einer autoimmunen Thyreopathie (Hashimoto Thyreoiditis und Morbus Basedow), im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Jodmangel assoziierten Schilddrüsenerkrankungen.

Das sekundäre Ziel war die detailliertere Betrachtung der autoimmunen Aktivität bei der Hashimoto Thyreoiditis, auch im Vergleich zur immunogenen Hyperthyreose.

Als Hypothese legten wir dabei fest, dass die Patientengruppe mit einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung häufiger sowohl zu organspezifischen Autoimmunkrankheiten und vor allem auch zu Allergien neigt. Daten aus der Literatur insbesondere zu den Allergien liegen bisher nicht vor.

3 Autoimmunologische Grundlagen

Bevor in den späteren Kapiteln genauer auf die Methodik, Ergebnisse und die Statistiken eingegangen wird, sollen im folgenden Teil zuerst noch einmal die auto-immunen Schilddrüsenerkrankungen im allgemeinen und die Grundlagen der Autoimmunität besprochen werden.

3.1 Entwicklung der Autoimmunität

3.1.1 Allgemein

Für die Reifung unseres Immunsystems bis hin zu seiner letztendlichen Komplexität sind eine Vielzahl immunregulatorischer Moleküle (alleine 10^9 verschiedene T-Zell-Rezeptoren) und deren vorprogrammierte Interaktion notwendig.

Aufgrund ihrer großen Variabilität ist es leicht nachvollziehbar, dass die Anfälligkeit für eine Autoimmunthyreoiditis oder eine andere Autoimmunkrankheiten von der Kombination mehrerer genetischer und umweltbedingter Einflüsse abhängig ist.

Ein Teil der gewollten und lebenswichtigen Toleranz gegenüber körpereigener Proteine gerät folglich aus dem Gleichgewicht und geht letztendlich zugunsten der Ausbildung von Autoantikörpern verloren.

Die Kontrollmechanismen und die Entwicklung von B- und T-Zellen und von Zytokinen spielen hierbei eine entscheidende Rolle.

Für die Filtration von autoreaktiven B-Zellen, die für das Zustandekommen der Autoantikörper beim Morbus Basedow verantwortlich ist, sind unter anderem Mechanismen wie frühe Deletion in Knochenmark, Milz und Lymphknoten oder die funktionelle Inaktivierung durch Anergie (= fehlende Reaktion auf Antigene durch selektives Abschalten der Immunantwort; keine Reaktivierung einer anergen T-Zelle möglich) zuständig.

Die B-Zell-Toleranz scheint jedoch durch die Abhängigkeit von der T-Zell-Stimulation eine weitaus unbedeutendere Rolle zu spielen als die T-Zell-vermittelte Autoimmunität.

Damit sich eine Autoaggression manifestieren kann, muss also zuerst das System zur Ausbildung der T-Zell-Toleranz und damit verschiedenste „Sicherheitsmechanismen“ überwunden werden.

Zentral findet im Thymus initial eine Apoptose der T-Zellen statt, die eine entweder zu hohe oder zu schwache MHC (major histocompatibility complex)-Affinität aufweisen.

Peripher wird diese verstärkt und reguliert durch eine natürliche Toleranz des Antigens (physikalische Trennung) und die Elimination von autoreaktiven T-Zellen im Thymus. Sie werden zerstört, wenn kein Wachstumsfaktor oder ein die Apoptose einleitender Fas-Rezeptor aktiviert wird. Dies geschieht entweder über Interleukin 10 und TGF- β oder durch eine Inhibition mittels CD 152.

Die genetische Disposition für die Entwicklung einer AIT lässt sich daraus ableiten, dass die humanen Leukozytenantigene (HLA) Klasse 2 (HLA DR 3 und 5 sowie HLA B8) und Polymorphismen des Promotergenes der zytotoxischen T-Lymphozyten Antigene 4 (CTLA4) signifikant erhöht sind.

Das CTLA4 Gen befindet sich auf Chromosom 2q33. Bei Polymorphismen im Promotergen kommt es zu einer pathologischen T-Lymphozyten Regulation. Zur Entwicklung einer AIT sind aber zusätzliche genetische und/oder Umweltfaktoren notwendig.

Eine weitere Verbindung stellen auch das X-Chromosom per se und die Chromosomen 14q31 und 20q11 dar [Torner Y 2001, Hunt PJ 2000, Tomer Y 1998].

Autoantikörper gegen den Na⁺/I⁻ Symporter (NIS) spielen vermutlich eine geringere Rolle als erwartet. Diese wurden in den Seren einiger AIT-Patienten vermehrt gebunden, letztendlich aber nur bei 5,6 Prozent der Basedow und bei 6,9 Prozent der Hashimoto Patienten gefunden [Seissler J 2000].

Dagegen spielen Autoantikörper gegen die schilddrüsen-spezifische Peroxidase (TPO) und den TSH-Rezeptor eine entscheidende pathogenetische Rolle.

Diese entstehen nach Infiltration des Gewebes mit T-Lymphozyten aus B-Lymphozyten, sind also nicht primär ursächlich für die AIT sondern erst in deren Verlauf nachweisbar.

Initiales Ereignis der Entwicklung organspezifischen Autoimmunerkrankung können Infektionen sein, denn sie legen durch Gewebszerstörung verborgene Eigenantigene

frei. Zudem werden inflammatorische Zytokine und andere Kostimulatoren durch spezifische bakterielle und virale Proteine (u.a. Enterotoxine) induziert [Robbie-Ryan M 2002].

Die molekulare Mimikry im Rahmen von Infektionen spielt daher bei der Entstehung von Autoimmunerkrankheiten eine wichtige Rolle. Strukturelle Ähnlichkeiten zwischen Mikroorganismus und Autoantigen bedingen bei einer Infektion die Mitaktivierung autoreaktiver T-Zellen [Mackay IR 2001, Dayan CM 1996, Seifart C 2001].

3.1.2 Entstehung der Schilddrüsenautoimmunität

Neben den molekulargenetischen Risikofaktoren, lassen sich für autoimmune Schilddrüsenerkrankungen vor allem einige äußere Einflüsse als pathogenetisch wichtige Risikofaktoren festhalten:

Niedriges Geburtsgewicht, Mangel oder exzessive Einnahme von Jod, Selenmangel, Schwangerschaft, orale Kontrazeption, Dauer der reproduktiven Phase, fetaler Mikrochimerismus (= fetoantimaternaler graft-versus-host-Reaktion durch den diaplazentaren Transport fetaler Zellen in den maternalen Blutkreislauf), Stress, Allergien, saisonale Variabilität, Rauchen, Strahlenschäden der Schilddrüse, virale und bakterielle Infektionen und Medikamenteneinnahme (Lithium, IFN- α , Campath-1H) [Prummel MF 2004].

Die genaue Bedeutung des Risikofaktors Rauchen ist noch ungeklärt. Rauchen stimuliert jedoch ganz allgemein das Immunsystem, und trägt somit unspezifisch mit zur Entwicklung einer Autoimmunerkrankung bei. In einer spanischen Studie konnte eine erhöhte Prävalenz von Schilddrüsendysfunktion, (immunogene Hyper- und Hypothyreose) bei rauchenden Patienten mit palmoplantarer Pustulosis nachgewiesen werden [Gimez-Garcia R 2003].

Eine Immunreaktion lässt sich dabei in verschiedene Stadien einteilen, die in Tabelle 1 noch einmal zusammenfassend dargestellt sind.

Initial kommt es nach einem obligatorischen Antigenkontakt zu einer entsprechenden Immun- sprich T-Zell-Aktivierung, welche bei genetischer Disposition, bei Medikamenteneinnahme, in Stresssituationen oder bei hormonellen Schwankungen pathologisch ausfallen kann.

Durch die folgende Schädigung von Schilddrüsengewebe werden überschießend Antikörper, Interleukine (IL 2) und Interferone (IFN- γ) ausgeschüttet, wobei Letztere wiederum die Freisetzung von unspezifischen T-Helferzellen und natürlichen Killerzellen stimulieren.

Die daraus resultierende Zytotoxizität wird durch mehrere Mechanismen provoziert, wie beispielsweise durch Komplementaktivierung, direkte Zytotoxizität, durch Killerzellen und durch Makrophagen.

Die Entwicklung eines progredienten und Antigen unabhängigen Krankheitsverlaufs wird durch zusätzliche krankheitsverstärkende Faktoren (vermehrte DR-, DQ-, Zytokin-, CD 40-, Adhäsionsmolekülexpression, reduziertes T-Zell-Angebot durch Immunkomplexbildung) bestimmt.

Die letztendlich erneute T-Helferzell- und B-Zell-Aktivierung erhöht das Risiko von assoziierten Krankheiten durch Kreuzreaktion (z.B. Orbitopathie) mit erneuter IL- und IFN-Rekrutierung und Fortführung dieses „Teufelskreises“.

Tabelle 1: Stadien der Immunreaktion

Stadium 1: Ausgangszustand
<ul style="list-style-type: none"> • obligatorischer Antigenkontakt (z.B. zu Thyreoglobulin) und normale Antikörperantwort • genetische Disposition durch HLA-DR, DQ oder andere Gene
Stadium 2: beginnende Schilddrüsenzerstörung und geringe Immunantwort
<ul style="list-style-type: none"> • virale oder anderweitige Zerstörung, mit Freisetzung von normalem oder verändertem TG, TPO oder TSH-R • erhöhte Antikörperkonzentration in genetisch Prädisponierten • Infekt bedingter Anstieg von Interleukin 2 oder Interferon γ mit Stimulation der antigenspezifischen/ unspezifischen T-Helferzellen (v.a. IL 2), der DR-Expression und der Aktivität der natürlichen Killerzellen (v.a. IFN-γ) • stressbedingte Veränderung der Lymphozytenfunktion durch Glukokortikoide
Stadium 3: Zellschaden/ Zellstimulation durch Antigene

- antikörpervermittelte Zytotoxizität aufgrund von Komplementaktivierung
- ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) durch T-Zellen, natürliche Killerzellen und Makrophagen
- direkte CD 4-T-Zell-Zytotoxizität
- antikörpervermittelte Zellstimulation

Stadium 4: krankheitsverstärkende Faktoren

- DR-, DQ-Expression durch Schilddrüsenzellen
- Vermehrung anderer Moleküle (Zytokine, CD 40, Adhäsionsmoleküle)
- reduzierte T-Zellen durch Immunkomplexbindung

Stadium 5: Ag-unabhängige Krankheitsprogression

- Auftreten unspezifischer oder autoreaktiver T-Helferzellen
- Autoreaktive Th binden DR, epitheliale Schilddrüsenzellen oder B-Zellen
- Interleukin-2-Aktivierung

Stadium 6: klonale Expansion mit Entwicklung assoziierter Krankheiten

- wiederholte Antigenfreisetzung (durch Zellzerstörung) und erneute Th- und B-Zell-Rekrutierung
- Kreuzreaktion mit orbitalen Antigenen
- IL 2- und IFN- γ -Anstieg

3.2 Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Die Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse lassen sich unterteilen in die

- AIT mit Struma (=Hashimoto Thyreoiditis (HT))
- atrophische Verlaufsform der AIT
- Varianten autoimmunbedingter Thyreoiditiden:
 - die Postpartum-Thyreoiditis,
 - die schmerzlose Thyreoiditis,
 - die subakute Thyreoiditis de Quervain,
 - die Riedel-Struma.
- immunogene Hyperthyreose ohne oder mit endokriner Orbitopathie (Morbus Basedow).

Im Folgenden wird allerdings nur speziell auf die Autoimmunthyreoiditis und die immunogene Hyperthyreose vom Typ Basedow eingegangen, da bei den anderen Schilddrüsenerkrankungen bisher zumeist keine autoimmune Genese nachgewiesen wurde bzw. da diese im Patientengut zu selten auftraten.

3.2.1 Autoimmunthyreoiditis

3.2.1.1 Prävalenz

Im follow-up der Wickham-Studie, der bisher größten bevölkerungsbasierten Verlaufsstudie zur AIT, veröffentlichten die Autoren folgende Daten im Bezug auf deren Prävalenz in der britischen Bevölkerung [Vanderpump MP 1995]:

- 1,9 Prozent mit manifester Hypothyreose
- 2 Prozent mit subklinischer oder manifester Hyperthyreose
- 7,5 Prozent mit subklinische Hypothyreose (erhöhter TSH-Spiegel bei gleichzeitig normalen Schilddrüsenhormonwerten)
- 10 Prozent mit erhöhten TPO-AK

- 15 Prozent mit Struma

Dabei war die Inzidenz für Schilddrüsenabnormalitäten bei Frauen bis zu zehnmal höher als bei Männern. Die Prävalenz im Alter steigt und es zeigte sich, dass bei zirka einem Viertel der Kinder, mit einem an AIT erkrankten Elternteil, erhöhte Autoantikörper-Titer vorliegen [Sheu S-Y 2003].

In einer finnischen Studie von Gordin et al. wurden beide Autoantikörper und der TSH-Spiegel bei Erwachsenen sogar noch höher positiv gemessen (acht Prozent TgAk, 26 Prozent TPOAk, davon 30 Prozent erhöhtes TSH) [Gordin A 1979].

Prinzipiell entwickeln etwa fünf Prozent der Frauen mit erhöhten Werten für beide Autoantikörper und für TSH innerhalb eines Jahres ein manifeste Hypothyreose [Weetman AP 2002].

In der Colorado Thyroid Disease Prevalence Study, einer epidemiologischen Studie mit 25.862 Einwohnern, betrug die Prävalenz eines erhöhten TSH-Spiegels 9,5 Prozent. Ein erniedrigter TSH-Wert wurde bei 2,2 Prozent gemessen [Canaris GJ 2000].

Aufgrund der Befunde dieser beiden Studien kann davon ausgegangen werden, dass in unserer Bevölkerung eine AIT in ähnlicher Häufigkeit vorkommt, auch wenn keine vergleichbaren epidemiologischen Daten für Deutschland vorliegen [Gärtner R 2002].

3.2.1.2 Pathogenese

Im Unterschied zum Morbus Basedow mit seiner immunogenen Stimulation der Schilddrüse durch TSH-Rezeptorantikörper, zeichnet sich die atrophische Verlaufsform der Hashimoto Thyreoiditis durch ihren typisch destruierenden Charakter aus.

Diese zwei verschiedenen Grundtypen lassen sich wohl am ehesten durch die Variabilität der Immunantwort an sich erklären.

Zum einen wird den TSBAbs (thyroid stimulation blocking antibodies) durch die Behinderung der Bindung zwischen TSH und TSH-Rezeptor eine wichtige Rolle zugeschrieben, welche bei hypothyreoten Erwachsenen mit einer Prävalenz von bis zu zehn Prozent vorliegen können. Hierbei kommt es aber nicht zur Destruktion von Zellen, sondern nur zur Hypothyreose.

Zum anderen wurde als Zeichen von beschleunigter Apoptoseinduktion in erkranktem Schilddrüsengewebe eine gehäufte Expression des Rezeptors Fas und seines

Liganden FasL nachgewiesen, deren Interaktion für die Thyreozytenzerstörung verantwortlich ist.

Fas gehört zur TNFR (tumor necrosis factor receptor)-Familie. Er induziert Apoptose durch die Aktivierung der Kaspase-Kaskade (zentrale Aktivierung der Apoptose) gefolgt von Veränderung der Mitochondrien. Außerdem scheint er die Expression des Protoonkogens Bcl-2 zu vermindern, welches diesen Prozess physiologischerweise hemmt, indem es durch die Stabilisierung der Mitochondrienmembran antiapoptotisch wirkt und durch Interleukin-1 β stimuliert wird [Becker KL 2001]. Eine Inhibition der Fas-vermittelten Apoptose durch TSH ist aufgrund von TSBAb ebenso nicht möglich.

Eine italienische Forschergruppe fand heraus, dass eine verminderte Fas-Funktion zur Entwicklung eines Autoimmun-Lymphoproliferativen-Syndroms (ALPS) führt, da es im Immunsystem auch als Dämpfer der Immunantwort und der zellvermittelten Zytotoxizität fungiert. Ihre Annahme wird gestärkt durch das Auftreten einer defekten Fas-Funktion bei Patienten mit multiplen autoimmunen Syndromen oder mit aggressiven Formen des Typ-1-Diabetes bzw. mit multipler Sklerose [Dianzani U 2003].

Heuer et al. untersuchten die mRNA-Expression der Zytokine in intrathyreoidalen T-Zellen und fanden eine erhöhte Anzahl an IFN γ , IL 2 und CD 25, welche Th1 vermittelt sind und damit eine Verbindung zur zellulären Immunität (zytotoxische TZ \uparrow) und nicht zur humoralen, atopieinduzierenden Reaktion darstellen [Mackay IR 2001].

Hiermit wird die Meinung Volpés bestärkt, der davon ausgeht, dass die Hashimoto Thyreoiditis hauptsächlich auf eine Störung der zellulären Immunantwort zurückzuführen ist [Volpé R 1991].

Hunt et al. sehen sowohl bei MB als auch bei AIT eher eine Mischform aus Th1- und Th2-Reaktion [Hunt PJ 2000].

Des Weiteren ist neben einer postulierten direkten zytotoxischen Wirkung der TPO-Antikörper durch Komplementbindung auch eine erhöhte NK-Funktion für die Gewebestruktion verantwortlich.

Der wichtigste Mechanismus der zu Hypothyreose führt ist aber anscheinend die direkte Rekrutierung von aktivierten CD 4-T-Helferzellen und die damit verbundene Zerstörung von Schilddrüsengewebe.

Als prävalente genetische Komponenten für die atrophische Form der AIT gelten **HLA-B8** und **-DR3**, für die strumigene Ausbildung, der eigentlichen Hashimoto Thyreoiditis **HLA-DR5** [Dayan CM 1996, Weetman AP 2002, Sheu S-Y 2003, Schumm-Draeger P-M 1998] und für die allgemeine autoimmune Schilddrüsenendokrinopathie HLA-A24, HLA-B27 und HLA-DR-11 [Hrda P 2004].

Ein Polymorphismus des **CTLA-4-** (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) **Promotergenes** auf Chromosom 2q33 ist mit einer erhöhten Prävalenz von Autoimmunthyreoiditiden assoziiert. CTLA-4 ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivierung. Ist seine Funktion durch den Polymorphismus gestört, so kommt es zu einer vermehrten CD 4 Produktion [Vaidys B 2002, Torner Y 2001, Hunt PJ 2000, Torner 1998]. In einer japanischen Studie konnte bei einer TPO-positiven HT-Patientengruppe eine Assoziation zwischen dem Polymorphismus des CTLA-4 Promotergenes und HLA-DR B4 gezeigt werden [Terauchi M 2003].

Offenbar scheinen auf **Chromosom 21** wichtige Regulatorgene kodiert zu sein, da bei Patienten mit Down-Syndrom eine erhöhte Prävalenz von AIT (16-28 Prozent) festgestellt wurde. Bis zu 50 Prozent der Patienten mit **Turner Syndrom** haben eine chronische Autoimmunthyreoiditis, möglicherweise infolge der gestörten Sexualhormonfunktion.

Als exogener Faktor wird eine erhöhte Jodaufnahme bei genetisch prädisponierten Menschen diskutiert, allerdings sind die Studienergebnisse nicht eindeutig.

In einer koreanischen Studie [Kyung-Rae K 2003] wurden Patienten mit Hashimoto Thyreoiditis und subklinischer Hypothyreose mit einer täglichen Jodeinnahme von nur 100 µg ernährt. Bei 78,3 Prozent der Patienten konnten die TSH-Spiegel gesenkt werden, ohne aber eine Euthyreose herzustellen (fT4 von $0,8 \pm 0,27$ ng/dl auf $0,98 \pm 0,21$ ng/dl und TSH von $37,95 \pm 81,76$ µIU/ml auf $25,66 \pm 70,79$ µIU/ml nach drei Monaten), im Vergleich zu nur 45,5 Prozent der Testgruppe mit erhöhter oder uneingeschränkter Jodaufnahme.

Eine schnelle Verbreitung von jodiertem Speisesalz (25 µg/g) bei marokkanischen Schulkindern mit schwerem Jodmangel (72 Prozent Struma-Prävalenz) führte nicht zu einem signifikant höheren Auftreten von Schilddrüsenautoimmunität. Nur ein Prozent der Kinder wiesen innerhalb eines Jahres erhöhte TPO-Antikörper auf, von denen keines abnormale TSH- oder T4-Konzentrationen entwickelte. Klinisch und

sonographisch kam es in keinem Fall zum Verdacht einer Autoimmunität und/oder einer jodinduzierten Hypo- oder Hyperthyreose [Zimmermann MB 2003]. Nur sehr hohe Joddosen können für die Entwicklung einer AIT verantwortlich gemacht werden, wobei ein zusätzlicher Selenmangel pathogenetisch wahrscheinlich bedeutsam ist. In einer französischen Arbeit (SUVIMAX-Studie) konnte gezeigt werden, dass Frauen mit Selenmangel signifikant häufiger an einer AIT erkranken [Derumeaux H 2003].

Ein weiterer exogener Faktor ist das jodhaltige Medikament **Amiodaron**, das eine spezifische Amiodaron induzierte Autoimmunthyreoiditis innerhalb von 18 Monaten nach Therapiebeginn auslösen kann.

Bei Patienten mit Karzinomen, myeloproliferativem, myelodysplastischem Syndrom oder chronischer Virushepatitis, die mit **Interferon α** behandelt werden, entstehen oder verstärkt sich eine Autoimmunthyreoiditis, da dieses als Immunstimulans wirkt, ebenso wie **Interleukin 2** [Dayan CM 1996].

Sexualhormone sind ebenso bedeutsam, da acht- bis zehnmal mehr Frauen an einer AIT leiden als Männer. Besonders häufig manifestiert sich diese postpartal und perimenopausal, also in Situationen mit einem niedrigem Gestagen- aber normalem oder erhöhtem Östrogenspiegel. Östrogene stimulieren das Immunsystem, während Gestagene und Testosteron das Immunsystem hemmen. In einer Studie an jungen Patientinnen mit Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS), die eine ähnliche Hormonkonstellation aufweisen wie Frauen in der Perimenopause oder postpartal, zeigte sich, dass diese viermal häufiger an einer AIT erkrankten als gleichaltrige Gesunde. Dies wird als Beleg dafür angesehen, dass diese typische Sexualhormonkonstellation (fehlende Gestagene bei normalen Östrogenen) ein Auslöser der AIT sein kann [Janssen 2004].

Des Weiteren wurde in einer belgischen Studie [Poppe K 2003] bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch eine erhöhte Prävalenz für organspezifische Autoimmunkrankheiten nachgewiesen. Die Patientinnen wiesen signifikant höhere TSH-Spiegel und vermehrt positive TPO-Antikörper gegenüber den gesunden Frauen auf, mit einer besonders hohen Prävalenz für thyreoidale Autoimmunität bei Frauen mit Endometriose. Es wird angenommen, dass bei diesen Frauen das Immunsystem überreagiert

und es daher zum Abstoßen befruchteter Eier kommt. Frauen mit einer AIT haben dreimal häufiger Frühaborte.

3.2.1.3 Klinische Manifestation

Die Progredienz der primären Hypothyreose infolge einer AIT ist langsam und wird insbesondere bei älteren Patienten oftmals lange Zeit nicht diagnostiziert, da es durch die Beeinflussung vieler Organsysteme zu multiplen und auch untypischen Symptomen kommen kann (siehe Tabelle 2).

Als Autoimmunkrankheit verläuft die AIT in Schüben. Zu den Leitsymptomen der Hypothyreose zählen unter anderem die allgemeine Antriebsarmut, Kälteintoleranz, Gewichtszunahme, Obstipation und die psychomotorische Verlangsamung.

Das klinische Bild kann sich spontan bessern und sich bei einem Viertel der Patienten/-innen sogar normalisieren. Eine immunogene Hyperthyreose kann häufiger in eine autoimmune Hypothyreose übergehen, selten jedoch umgekehrt [Sheu S-Y 2003, Schumm-Draeger P-M 1998].

Tabelle 2: Klinische Symptomatik der Hypothyreose

Organsystem	Ausprägung
Generell	Antriebsarmut, verstärktes Schlafbedürfnis, Müdigkeit, Kältintoleranz, Gewichtszunahme
Haut und Hautanhangsgebilde	trockene, kühle, schuppene, teigige, blassgelbe Haut; brüchige Haare/ Nägel, Alopezie; Myxödem (nicht wegdrückbar), Lymphödeme
Augen	Lidödeme
Ohren	Schwerhörigkeit
Herz-Kreislauf	Bradykardie, Hypotonie, koronare Herzerkrankung, Perikard-, Pleuraergüsse
GI-Trakt	vermindertes Durst- und Hungergefühl, Obstipation
Blut	Hypercholesterinämie, Anämie, gestörte Eisenresorption
Muskulatur	Hyporeflexie, verlängerte Reflex-Relaxationszeit (z.B. Achillessehnenreflex)
Knochen	Osteogenesestörung
Neurologie	Gedächtnisschwäche; langsame, verwaschene Sprache
Reproduktion	Zyklusstörungen, Hyperprolaktinämie, Fehl-, Frühgeburten
Mental	Verlangsamung, Desinteresse, Antriebsmangel/ Adynamie, Müdigkeit, Depressionen
Vitaminhaushalt	Vitamin-B ₁₂ -Mangel

3.2.1.4 Morphologie und Pathologie

Wie schon der Name lymphatische Thyreoiditis besagt, lässt sich mikroskopisch im Vergleich zu einer gesunden Schilddrüse mit Kolloid gefüllten Follikeln (Abbildung 1) eine diffuse, teils auch fokale Infiltration mit sowohl B- als auch T-Lymphozyten nachweisen [Totterman TH 1977]). Außerdem eine Plasmazellinfiltration, eine Fibrosierung und eine Atrophie des Follikel­epithels. Charakteristisch ist eine fokale oxyphile Epithelmetaplasie (Abbildung 2).

Die Schilddrüsenzellen wirken größer und fleckig azidophil, sind angefüllt mit Mitochondrien und werden als Hürthle- oder Askanazy-Zellen bezeichnet (Abbildung 3).

Der intrafollikuläre Raum schrumpft und Kolloid ist entweder gar nicht oder nur spärlich vorhanden. Die Fibrosierung variiert und ist bei der subakuten oder der Riedel-Thyreoiditis besonders schwer ausgeprägt.

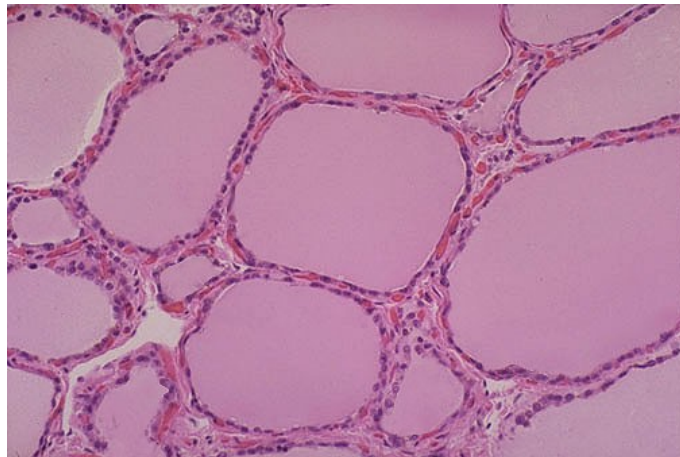
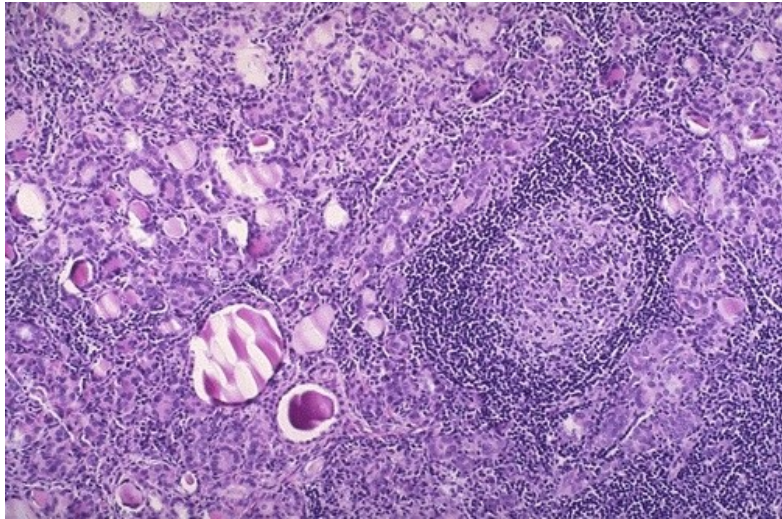
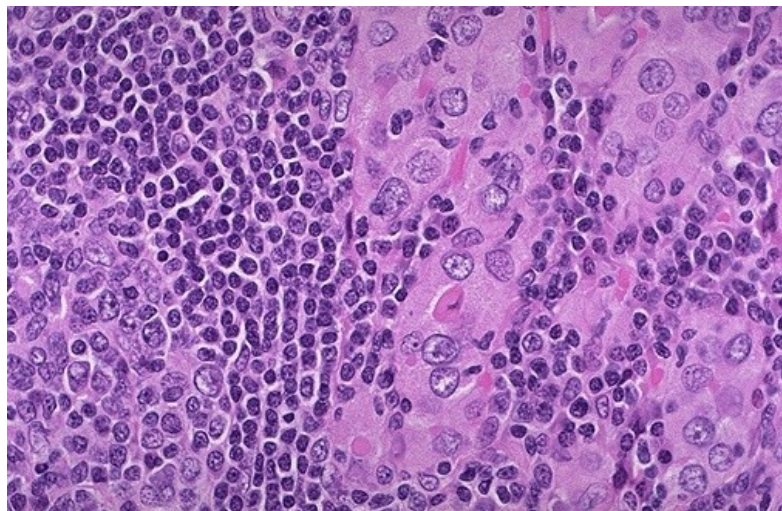


Abbildung 1: Normale Schilddrüse mit epithelumrahmten kolloidgefüllten Follikeln



**Abbildung 2: Mikroskopisches Bild einer Hashimoto Thyreoiditis
(Lymphfollikel mittig rechts)**



**Abbildung 3: Hürthle Zellen (Mitte und rechts) und Lymphfollikel (links)
bei der Hashimoto Thyreoiditis**

Elektronenmikroskopisch erkennt man das IgG als dichtes helles Material entlang der Basalmembran der Follikel (Abbildung 4).

Intrafollikulär können Gruppen aus makrophagenähnlichen Zellen mit Riesenzellbildung beobachtet werden. Plasmazellen erscheinen prominent und Heuer et al. fanden aufgrund von Studien über die mRNA-Expression der Zytokine eine erhöhte Expression von IFN γ , IL 2 und CD 25, also Th1-vermittelte Zytokine bei der Hashimoto Thyreoiditis.

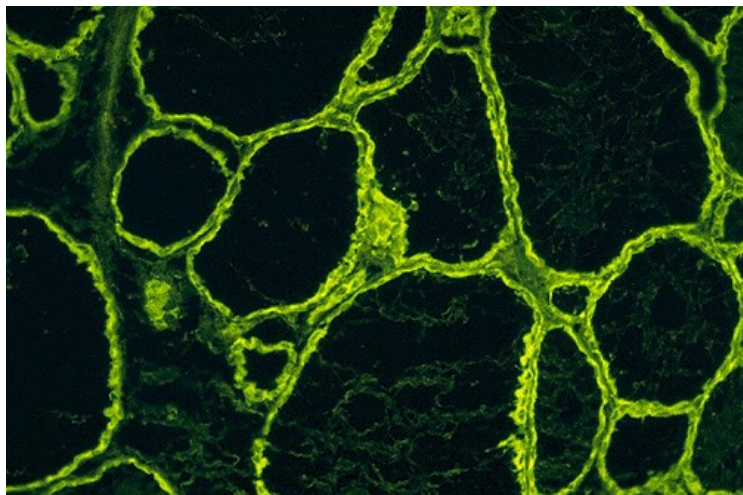


Abbildung 4: Positiver Immunfluoreszenztest für antimikrosomale Antikörper (TPO-Ak)

Die Quantität des verbleibenden parenchymalen Gewebes der Schilddrüse ist variabel und ist bei Vermehrung wohl als kompensatorische Hyperplasie bei ineffizientem Iodmetabolismus zu werten.

Normalerweise betrifft der pathologische Verlauf die gesamte Schilddrüse, wobei bei der diffusen Hyperplasie des Morbus Basedow in Verbindung mit Schilddüsentumoren oder bei Struma multinodosa eine fokale Thyreoiditis auftreten kann [Weetman AP 2002, Sheu S-Y 2003].

3.2.1.5 Diagnostik

Charakteristische Befunde der Autoimmunthyreoiditis in der Sonographie sind die diffuse Echoarmut („schwarze Schilddrüse“), sowie eine Verkleinerung des Gesamtvolumens (Abbildung 5). Laborchemisch sind die Autoantikörper gegen die Schilddrüsenperoxidase (70 bis 90 Prozent) und gegen Thyreoglobulin (70 bis 80 Prozent) (Abbildung 6) bei der atrophischen Verlaufsform erhöht.

Eine globale oder fokale Hypervaskularisierung lässt sich mit der farbkodierten Duplexsonographie darstellen.

In der Szintigraphie ist der Technetium-uptake typischerweise vermindert und die Schilddrüse stellt sich nicht oder nur sehr schwach dar. Mit der Feinnadelpunktion können lymphozytäre Infiltrationen zytologisch nachwiesen werden [Sheu S-Y 2003, Hotze L-A 2003].



Abbildung 5: Symmetrische kleine Schilddrüse eines hypothyreoten Patienten mit Hashimoto Thyreoiditis

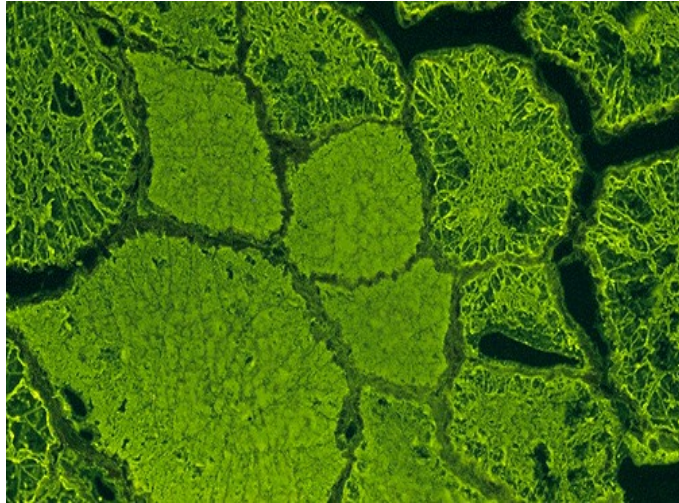


Abbildung 6: Positiver Immunfluoreszenztest für Antithyreoglobulin-Antikörper (TG-Ak)

3.2.2 Immunogene Hyperthyreose-M. Basedow

3.2.2.1 Definition und Pathogenese

Die Hyperthyreose wurde von Caleb Parry (1755-1822) erstmals in der englischen Sprache beschrieben, aber es ist die Darstellung des irischen Arztes Robert Graves, dem die Krankheit im angloamerikanischen Sprachraum seinen Namen zu verdanken hat. Im deutschsprachigen Raum ist die Bezeichnung der Erkrankung auf Karl A. von Basedow (1799-1854) zurückzuführen.

Bei der Immunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow kommt es wesentlich häufiger zu extrathyreoidalen Manifestationen wie dem prätibialen Myxödem und der endokrinen Orbitopathie, im Vergleich zur Hashimoto-Thyreoiditis, bei der dies extrem selten ist. Die auslösenden genetischen, immunologischen, sowie Umwelt- und psychosozialen Faktoren sind ähnlich.

Als wichtigste immunologische Ansätze kommen folgende vier in Betracht:

- Ein Defekt der antigenspezifischen CD 8 T-Suppressorzellen führt zu einem Übergewicht der CD 4 T-Helferzellaktivität, so dass es zu einer vermehrten Synthese von TSH-Rezeptor-Antikörper durch B-Zellstimulation kommt.
- Eine Präsentation von HLA-Klasse-2-Antigenen auf der Oberfläche von Thyreozyten führt zu einer Aktivierung der CD 4 T-Helferzellen. Eventuell geht

diesem Prozess die Stimulation der Thyreozyten durch IL 2 Sekretion voraus, welches von intrathyreoidalen Lymphozyten freigesetzt wird.

- TSH-Rezeptor-Antikörper initiieren die Entstehung von sekundären/ antiidioty-pischen Antikörpern gegen sich selbst, wobei der sekundäre Antikörper wie das Spiegelbild des primären aussieht und sowohl TSH als auch TSH-Rezep-tor Antikörper binden kann.
- Das Vorkommen von TSH-Rezeptor-ähnlichen Antigenen in Bakterien oder Parasiten, wie z.B. in *Yersinia enterocolica* oder Mykoplasmen, mit der daraus resultierenden direkten Antikörperproduktion gegen den thyreoidalen TSH-Rezeptor. Die Präsentation der Mikroorganismen erfolgt u.a. nach Prozession an der Makrophagenoberfläche um T-Zellen zu aktivieren.

Die postulierten genetischen Faktoren wurden teilweise schon unter Punkt 3.1 (Entwicklung der Autoimmunität) erwähnt. Des Weiteren können jedoch im konkreten Bezug auf den M. Basedow noch proinflammatorische Zytokine wie IL 1 α , TNF α und IFN γ genannt werden, welche in der schilddrüsenassoziierten Ophthalmopathie zur Fibroblastenproliferation, zur Akkumulation von Glycosaminoglycanen und wegen deren hydrophilen Charakter zu interstitiellen Ödemen führen [Becker KL 2001].

Interleukin 4 reguliert die humorale Immunantwort indem es die Proliferation von IgE- und IgG-sezernierenden B-Zellen und die HLA-Klasse 2 Antigene stimuliert und die Immunantwort damit wiederum in Richtung Th2 Reaktion, Atopie und Allergie lenkt. Patienten, die an immunogener Hyperthyreose oder an AIT leiden, weisen eine starke Reduktion dieses Zytokingens auf (geringere Signifikanz bei AIT) [Hunt PJ 2000].

Grume et al. bewiesen erstmals eine Verbindung von MB und den MHC 1 Allelen, mit einer höheren Frequenz von **HLA B8** bei Basedow-Patienten (47 Prozent) gegen-über Kontrollpersonen (21 Prozent). Diese Hypothese wurde mehrfach bestätigt. Eine wichtigere Rolle scheint aber das MHC 2 Allel **HLA DR3** zu spielen, welches al-lerdings eine starke Verbindung zu HLA B8 aufweisen soll. Womöglich haben Pa-tienten mit einer erhöhten Frequenz beider Allele ein höheres Risiko für eine TAO (thyroid associated orbitopathy), bzw. sollen „HLA-DR3-Patienten“ häufiger einen Rückfall erleiden oder eher resistent für eine Radiojodtherapie sein [Vaidys B 2002].

Eine Verbindung zwischen dem **Vitamin-D-Hormonhaushalt** und der Schilddrüsen-autoimmunität wird von der Beobachtung bestärkt, dass Patienten mit M. Basedow einen geringeren Vitamin-D-Serumspiegel als solche mit nicht-autoimmuner Hyperthyreose haben und dass Patienten mit M. Basedow häufiger Polymorphismen (v.a. des Introns 8) im Gen des Vitamin-D-bindenden Proteins (DBP) aufweisen. Außerdem kann eine Substitution mit Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) die entzündliche Aktivität einer AIT vermindern [Pani MA 2002].

Rauchen kann die Symptomatik des M. Basedow, besonders der Orbitopathie, verschlechtern. Als Grund hierfür wird diskutiert, dass, wie in Tierversuchen gezeigt, unter Inhalation von Tabakrauch eine zunehmende allergische Sensibilisierung mit Anstieg der Th2-Zytokine und ein Abfall der Th1-Zytokine im Respirationstrakt auftreten. Der genaue Mechanismus ist dabei nicht geklärt [Weetman AP 2002].

3.2.2.2 Klinische Manifestation

Der M. Basedow ist typischerweise charakterisiert durch eine Hyperthyreose, die endokrine Orbitopathie und selten das prätibiale Myxödem.

Grundsätzlich können alle Organe bzw. Organsysteme involviert sein, so dass die klinische Manifestation weit gefächert ist und Ausprägungen von Struma und Thyreotoxikose ohne Ophthalmopathie, bis hin zur Ophthalmopathie ohne Struma und Thyreotoxikose zeigt.

Eine Schilddrüsenvergrößerung, die Stimulation durch Autoantikörper, der Exophthalmus und die Hautveränderungen sind Symptome, die direkt auf die Autoimmunität zurückzuführen sind. Wohingegen sich die anderen Symptome des Krankheitsbildes durch den erhöhten Hormonspiegel erklären.

In Tabelle 3 [Becker KL 2001, Weetman AP 2002] sind die wichtigsten Symptome der Hyperthyreose bzw. Thyreotoxikose dargestellt, wobei sich die typische Merseburger Trias aus dem klinischen Bild der Struma, des Exophthalmus und der Tachykardie zusammensetzt.

Tabelle 3: klinische Symptomatik der Hyperthyreose

Organsystem	Ausprägung
Generell	Nervosität, Schlaflosigkeit, Zitterigkeit, Hitzeintoleranz, Gewichtsverlust
Haut und Hautanhangsgebilde	feuchte, warme Haut, Alopezie, prätibiales/-radiales Myxödem, Hyperpigmentation, Urtikaria, Pruritus, Vitiligo
Augen	Exophthalmus, Konjunktivitis, Ophthalmoplegie, Sehnervbeteiligung
Herz-Kreislauf	Tachykardie/ „Herzrasen“, Kurzatmigkeit, Vorhofflimmern, Extrasystolen, Angina Pectoris, systol. Geräusch (Means-Lerman-Scratch) 2.ICR li., linksventrikuläre Hypertrophie, möglicher Mitralklappenprolaps
GI-Trakt	gesteigertes Durst- und Hungergefühl, Diarrhoe, chronische Gastritis, verminderte Absorptionsrate, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hepatomegalie, erhöhte Leberenzyme
Blut	Hyperkalzämie (Dekalzifikation des Knochens), Hypomagnesämie, erhöhte alkalische Phosphatase, Hyperkalzurie, Hyperglykämie, Hyperlipidazidämie
Muskulatur	feinschlägiger Tremor, Muskelschwäche/ -Atrophie, Myopathie, Parästhesien, zeitweise Paralyse, Hyperreflexie, verkürzte Reflex-Relaxationszeit, Myasthenia gravis
Knochen	Osteoporose
Neurologie	Fieber, Delir, Stupor, Synkopen, Koma, Polyneuropathie
Geschlechtsorgane	unregelmäßige Periode bis Amenorrhoe, Gynäkomastie, reduzierte Fertilität, erhöhtes Abortrisiko
Hämatopoese	Anämie, Lymphozytose, Lymphadeopathie, Splenomegalie, Thrombozytopenie
Mental	Nervosität, Rastlosigkeit, Angstzustände, Konzentrationsstörungen, Labilität, Depression, Psychose, Hyperkooperativität
Vitaminhaushalt	erhöhter Serumspiegel an Vitamin A und retinolbindendem Protein, niedriger Vitamin-B ₁₂ -Spiegel

3.2.2.3 Morphologie und Pathologie

Normalerweise lässt sich makroskopisch eine diffus vergrößerte Schilddrüse mit anfänglich weicher, im Verlauf festerer Konsistenz tasten.

Das Schilddrüsenparenchym ist hypertroph und hyperplastisch, die Epithelzellen sind kubisch (siehe Abbildung 7).

Der Golgi-Apparat, die Mitochondrien und die Ribosomen sind als Zeichen der gesteigerten Aktivität vermehrt, wobei Follikelgröße und Form sehr variieren, da das homogene Kolloid reduziert ist, bis hin zu leeren Follikeln mit Resorptionsvakuolen, die ebenso in der Hyperaktivität begründet sind (siehe Abbildung 8).

Des Weiteren findet sich eine typische Lymphozyten- und Plasmazellinfiltration.

Grundsätzlich sind all diese Veränderungen auch bei einer gesunden Schilddrüse durch chronische TSH-Stimulation zu provozieren [Weetman AP 2002].

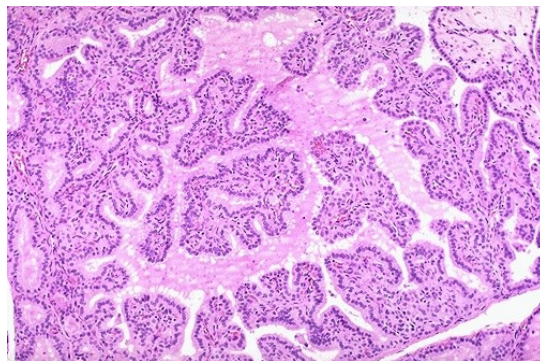


Abbildung 7: Diffus vergrößerte Schilddrüse mit Hyperthyreose bei Morbus Basedow

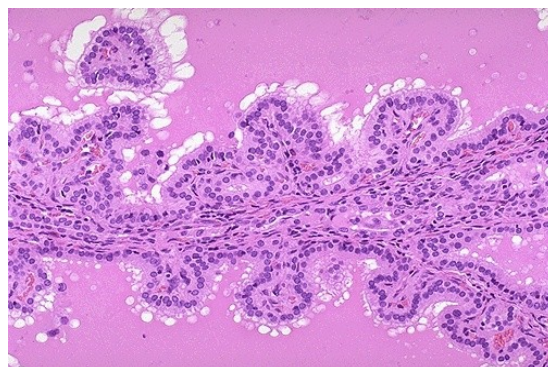


Abbildung 8: Morbus Basedow: hyperproliferatives Kolloid mit Resorptionsvakuolen umrahmt von hypertrophem kubischem Epithel

3.2.2.4 Diagnostik

Ausschlaggebende Laborparameter sind neben den TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAk) auch die TPO-Antikörper (60 bis 80 Prozent) und die Thyreoglobulin-Antikörper (20 bis 40 Prozent).

In der Schilddrüsensonographie zeigt sich eine diffuse Echoarmut mit deutlicher Hypervaskularisierung, welche sich dopplersonographisch als vermehrte Perfusion und szintigraphisch als stark erhöhte Tc-99m-Speicherung des gesamten Organs darstellt (Uptake meist größer fünf Prozent) [Hotze L-A 2003].

3.3 Allergien

3.3.1 Entstehung von Allergien

Allergien und Autoimmunkrankheiten sind pathogenetisch ähnliche Prozesse. Beide sind charakterisiert durch lokale Entzündungsreaktionen, welche für die Verletzung oder Zerstörung des Zielgewebes verantwortlich sind.

Die genauen Interaktionen und die Bedeutung von Th1- und Th2-Zellen für die Pathogenese des Morbus Basedow und der Hashimoto-Thyreoiditis sind bisher nicht eindeutig geklärt, da die meisten Untersuchungen hierzu von Tierversuchen stammen und nur wenige von Menschen.

Einerseits finden sich Befunde, nach denen Th1-Zellen das Immunsystem prägen und vor Allergien schützen (siehe Abschnitt 3.3.4), andererseits wird davon ausgegangen, dass die Ätiologie der AIT zum großen Teil auf eben diese Zellen zurückzuführen ist, was den festgestellten hohen Allergieprävalenzen widersprechen würde [Amino N 2003].

Einer Studie von Bunder et al. basiert auf der Theorie der Allergenmimikry, indem Mäusen humane Polypeptide (IgE-reaktive Autoantigene von Patienten mit schweren Atopieerscheinungen) injiziert wurden und sich daraufhin eine allergische Mischreaktion aus Th1- und Th2-Antwort zeigte, die mit Autoreaktivität assoziiert war. Dieses Ergebnis hebt erneut die Bedeutung der Kreuzreaktion als Pathomechanismus für die Allergieentstehung hervor [Bunder R 2004].

3.3.2 Grundformen der allergischen Reaktion

Aufgrund der verschiedensten Antwortmöglichkeiten des Immunsystems auf einen Antigenkontakt kann auch die Reaktion des Körpers in Antwortintensität, -dauer und letztendlich auf die gesundheitlichen Auswirkungen sehr variieren.

Während es bei der Soforttypreaktion nach IgE-Kontakt zur Granulozyten- und Mastzelldegranulation und daraus resultierend zur Bronchokonstriktion und Vasodilatation kommt, äußert sich die zytotoxische Typ 2 Reaktion in einem primären IgM- und IgG-Kontakt mit anschließender Destruktion durch das Komplementsystem und durch Killerzellen. Die daraus folgenden Autoimmunkrankheiten, zu denen auch die Hashimoto Thyreoiditis und der Morbus Basedow zählen, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Die dritte allergische Reaktion wird auch als Immunkomplexreaktion bezeichnet und äußert sich erst nach mehreren Stunden (Typ 1 Reaktion in wenigen Sekunden oder Minuten). Unter anderem in einer allergischen Vaskulitis oder einer Glomerulonephritis. Eine allergische Spättypantwort zeigt die zellvermittelte Lymphozytenausschüttung bei der allergischen Reaktion Typ 4.

Alle Antworttypen sind in der folgenden Tabelle nochmals erläutert [Kayser FH 2001, Bundschuh 1988].

Tabelle 4: Allergieformen

Typ 1: Soforttyp/ anaphylaktische Reaktion= humorale Sofortreaktion
<ul style="list-style-type: none">• Freisetzung von Mediatoren (=biogene Amine) aus basophilen Granulozyten bzw. Mastzellen, nach Kontakt zwischen Allergen und zellständigem IgE, mit Konstriktion von Bronchien, postkapillären Venolen und Arterioldilatation• Reaktionsort: Oberfläche von Basophilen und Mastzellen, hauptsächlich an Grenzflächenorganen <p><u>Beispiele:</u> Quaddeln; Asthma bronchiale, Rhinitis, allergische Urtikaria, allergische Reaktion auf Insektenstiche/ Nahrungsmittel, anaphylaktischer Schock etc.</p> <p>Reaktion innerhalb weniger Sekunden/ Minuten</p>

Typ 2: Zytotoxische Reaktion

- Reaktion von **IgM** oder **IgG** mit primären oder sekundären Bestandteilen der Zellmembran
- Zellzerstörung durch Mediatoren des Komplementsystems/ durch Killerzellen (=antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität/ADCC)
- Reaktionsort: Oberfläche von Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten

Beispiele: Purpura; hämolytische Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, Immunthrombozytopenie, z.T. Pemphigus vulgaris, Transfusionszwischenfälle, Goodpasture-Syndrom, evtl. auch Diabetes Mellitus Typ I

Reaktion innerhalb von Stunden bis Tagen

Typ 3: Immunkomplex-Reaktion

- Antigen-Antikörper-Komplexe an sekretorisch aktiven Membranen, kleineren Gefäßen (Organe, Nieren, Gelenke, Arterien, Haut, Lungen, Plexus choroideus) mit folgender Komplementaktivierung
- Bildung der inflammatorischen C-Komponenten C3a und C5a und lokaler Gewebeschädigung
- besonders bei persistierenden bakteriellen, viralen und Umweltantigenen oder Autoimmunkrankheiten
- Reaktionsort: in Gefäßnähe, Gelenken, Glomerula

Beispiele: Serumkrankheit (Vorantibiotikazeit), allergische Vaskulitis/ Alveolitis, Glomerulonephritis, Lupus erythematodes, Erythema nodosum

=Arthus-Reaktion (Komplexe im Antikörperüberschuss mit Ödem, Erythem und teilweise Nekrose)

Reaktion innerhalb von drei bis acht Stunden

Typ 4: Zellvermittelte Allergie vom Spättyp

- Reaktion sensibilisierter **Lymphozyten** nach erneutem Kontakt mit ihrem Antigen
- Reaktionsort: epidermal, dermal

Beispiele: allergisches Kontaktekzem, graft-versus-host Reaktion, Mykosen, Lepra, Tuberkulose, Mumps, Erysipel

Reaktion innerhalb von Tagen (12-72 Stunden)

Tabelle 5: Antikörper und entsprechende Autoimmunkrankheit

Antikörper	Autoimmunkrankheit
Anti-Zellmembran	Rhesus-Inkompatibilität Transfusionszwischenfälle autoimmune hämolyt. Anämie
Anti-Basalmembran	Goodpasture-Syndrom
Anti-Kollagen	Sklerodermie
Anti-Desmosomen	Pemphigus vulgaris
Anti-Rezeptor:	
~Acetylcholinrezeptor	Myasthenia gravis
Anti-Hormon:	
~Thyroideahormon	Hashimoto Thyreoiditis
~Intrinsischer Faktor	perniziöse Anämie
Anti-Ig	rheumatoide Arthritis
Anti-Zellkomponente:	
~DNA	Lupus erythematodes
~Mitochondrien	Lupus erythematodes Hashimoto Thyreoiditis

3.3.3 Atopie-Reaktion

Die auf genetische Disposition basierende klinische Manifestation der Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ 1, genannt Atopie, ist immunologisch charakterisiert durch eine vermehrte Bildung von allergenspezifischen IgE-Antikörpern.

Die T-Zellen der Patienten beantworten den Allergenkontakt mit der Induktion von Zytokinen, wie **Interleukin 4, 5** und **13**.

Atopiker haben meist eine genetische Prädisposition, nämlich ein Risiko von 50 bis 70 Prozent, wenn beide Eltern an derselben Allergie leiden, von 40 bis 60 Prozent wenn beide Eltern Atopiker sind und zirka 30 Prozent bei nur einem allergischen Elternteil.

In der allgemeinen Bevölkerung sind es etwa zehn bis 15 Prozent [Seidel B 2002].

3.3.4 Allergieprävalenz in der Normalbevölkerung

Seit Mitte der siebziger Jahre ist die Zahl der Allergiker steigend. Noch ist unklar, inwiefern dieser Anstieg durch vermehrte klinische Beachtung dieser Thematik, durch verbesserte Diagnostik oder durch eine tatsächliche Häufung von Atopikern zustande kommt.

Es ist jedoch nachgewiesen, dass durch kindlichen Kontakt zu Mikroorganismen, zum Beispiel im Rahmen von typischen Kinderkrankheiten, Hausstaub, Impfungen und Kontakt zu Haustieren, γ Interferon und Interleukin 12 induziert werden. Gleichzeitig reift das Immunsystem und wird in Richtung einer Th1 Reaktion verschoben. Diese wiederum schützt vor entzündlichen Erkrankungen, Atopie und Allergien [Gereda J 2000, Matricardi P 2000].

Genetische Disposition, übertriebene Hygienemaßnahmen, westliche Ernährungsweise und Umweltverschmutzung (v.a. im Sinne von Luftverschmutzung/ Smog) hingegen verstärken die Allergieneigung und führen zum Beispiel zu einem hyperreagiblen Bronchialsystem mit häufiger Manifestierung von allergischem Asthma oder Rhinitis [Mösges R 2002, Filipika B 2001].

Der Bundesgesundheits-Survey des Robert-Koch-Instituts in Berlin ergab für das Jahr 2000 folgende Daten zu Allergieprävalenzen in Deutschland:

- allergische Rhinitis 11-16 %
- allergisches Kontaktekzem (Hautausschlag durch Waschmittel, Kosmetika, Metalle, u.a.) 11-16 %
- Urtikaria 5-8 %
- Lebensmittelallergie 3-6 %
- Neurodermitis 3-4 %
- Asthma bronchiale 4-6 %
- mind. eine der genannten Allergien 29-43 %

Allerdings gelten diese Zahlen nur für gesamt Deutschland und variieren je nach Geschlecht, Alter, sozialer Schichtzugehörigkeit (ländliche Region/ Großstadt) und Region (West-/ Ostdeutschland) [Hermann-Kunz E 2000].

In den folgenden Tabellen wurde der Einfluss dieser Variablen untersucht:

Tabelle 6: Prävalenz mindestens einer Allergie bezüglich Alter, Geschlecht und Region (in Prozent)

Alter in Jahren	Deutschland gesamt	West	Ost	Männer gesamt	West	Ost	Frauen gesamt	West	Ost
18-19	43,9	45,1	40,7	38,3	38,8	37,1	49,9	51,7	44,7
20-29	48,1	50,9	37,0	43,0	46,6	29,3	53,5	55,3	45,7
30-39	47,7	50,9	34,1	37,8	40,6	26,3	57,9	61,7	42,3
40-49	40,0	43,2	27,8	30,2	33,7	17,1	50,0	52,9	38,8
50-59	38,4	40,9	28,4	27,1	28,9	19,8	49,4	52,7	36,6
60-69	32,7	34,7	24,9	27,0	28,6	20,4	37,9	40,3	28,8
70-79	24,6	26,9	14,2	20,3	21,4	15,0	27,0	30,0	13,8

Tabelle 7: Prävalenz allergischer Krankheiten nach sozialer Schichtzugehörigkeit (in Prozent)

	Deutschland gesamt			Westdeutschland			Ostdeutschland		
	untere	mittlere	obere	untere	mittlere	obere	untere	mittlere	obere
Heuschnupfen	11,1	16,2	19,3	12,2	17,2	20,8	7,3	12,2	12,3
Asthma bronchiale	6,0	5,5	6,2	6,2	6,0	6,9	5,0	3,5	3,0
Neurodermitis	2,3	4,0	3,5	2,4	4,1	4,1	1,7	3,6	1,0
allerg. Kontaktekzem	13,2	16,0	14,8	14,0	17,0	15,6	10,6	12,1	10,8
Nahrungsmittelallergie	4,4	5,5	7,7	4,8	6,1	8,6	2,9	3,2	3,5
Urtikaria	4,8	8,6	9,6	5,3	9,3	10,0	3,1	5,6	7,3
sonst. Allergien	12,3	15,9	17,6	14,3	17,4	19,1	5,1	10,4	10,5

Schäfer et al. publizierten 2001 bezüglich der Lebensmittelhypersensitivität Daten von bis zu 20,8 Prozent [Schäfer T 2001], vergleichbar mit Daten einer englischen Studie (19,9 bis 20,4 Prozent) [Young E 1994], wobei die Ergebnisse anderer internationaler Forschungsgruppen bezüglich Lebensmittelallergien sehr variieren (4,9 bis 33 Prozent) [Cohen M 1985, Jansen J 1994, Björnsson E 1996, Bender A 1981].

Zugleich stellte sich des Öfteren eine signifikant erhöhte Allergieprävalenz bei Frauen heraus, sowie eine starke Assoziation der Allergien untereinander, wie zum Beispiel eine häufig positive (bis zu 70 Prozent) Heuschnupfenanamnese und ein insgesamt erhöhtes Atopievorkommen (bis zu 65 Prozent) bei Patienten mit Nahrungsmittelallergie [Schäfer T 2001, Crespo JF 2003, Kleine-Tebbe J 2003, Hotze L-A 2003].

Die allergische Kontaktdermatitis, als eine der häufigsten Hauterkrankungen, liegt teilweise auch bei einer Prävalenz von bis zu 28 Prozent, abhängig von der jeweiligen Noxe (Duftstoffe 11,4 Prozent, Nickelsulfat 9,9 bis 15,5 Prozent) [Merk HF 2002, Uter W 2003].

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Diese Arbeit stellt eine retrospektive, statistische Auswertung von Patientendaten dar, die im Zeitraum von Oktober 2002 bis Juli 2003 prospektiv in der endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität erhoben wurden.

4.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Datenerhebung eingeschlossen wurden alle Patienten, die aufgrund von Schilddrüsenproblemen (Autoimmunthyreoiditis, immunogene Hyperthyreose, Struma diffusa oder nodosa, sowie allgemeinen Schilddrüsenfunktionsstörung) in die endokrinologische Sprechstunde kamen und daher auch eine höhere Inzidenz an Dysfunktionen zeigten als die Allgemeinbevölkerung.

Die Diagnosen wurden jeweils anhand der Anamnese, der klinischen Symptome, der Hormonspiegel, der positiven bzw. negativen Autoantikörper (TPO-AK) und anhand der typischen Ultraschallbilder bzw. Szintigraphien gestellt.

Die Erhebung der Häufigkeit von Allergien und zusätzlichen Autoimmunerkrankungen basiert auf anamnestischen Angaben der Patienten und wurde durch klinische Untersuchungen und Laborparameter nachträglich bewertet.

Primäres Ziel war die statistische Auswertung der unterschiedlichen Vorkommen von Allergien und anderen organspezifischen Autoimmunerkrankheiten bei Patienten mit Autoimmunthyreopathie im Vergleich zu Strumapatienten ohne Nachweis einer AIT.

4.3 Stratifizierung

Insgesamt wurden 652 Patienten stratifiziert und je nach Krankheitsbild in zwei vergleichbare Gruppen aufgeteilt, wobei die eine aus 344 Patienten mit Autoimmunthyreopathie und die andere aus 308 Strumapatienten bestand.

4.4 Apparative Diagnostik

Zur Darstellung der Echogenität und Perfusion der Schilddrüse dienen die Ultraschall- und Farbdopplersonographie (Sonoline, Firma Siemens, Germany).

Die Echoarmut als spezifisches Kriterium für das Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis hat dabei eine Spezifität von 95 Prozent und eine Sensitivität von 80 Prozent. Diese wurde auch in einer italienischen Studie bei unbehandelter klinischer Hypothyreose bestätigt. Es wurde ein signifikanter Unterschied der Echogenität zu den Vergleichsgruppen beobachtet und ist als gutes Korrelat zum klinischen Stadium der AIT belegt [Loy M 2004, Hayashin N 1986, Raber W 2002].

Der Grad der Perfusion in der Duplex-Sonographie korreliert mit der Entzündungsaktivität einer AIT [Hegedus L 2001]. Auch konnte gezeigt werden, dass die Schilddrüsen-Autoantikörper-Konzentrationen und die Wirkung der Thyroxintherapie mit der Echogenität korreliert [Smutek D 2003, Mazziotti G 2003].

5 Laborparameter

5.1 Normwertdefinition

Die Normwerte der Laborparameter stammen aus dem Zentrallabor des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität, welches sowohl für das Klinikum Innenstadt als auch das Klinikum Großhadern zuständig ist. Diese sind für die einzelnen Parameter wie folgt:

- freies Triiodthyronin (fT3): 2,3-4,3 pg/ml
- freies Thyroxin (fT4): 0,8-1,8 ng/dl
- basales Thyreotropin (TSHb): 0,3-4 µE/ml
- mikrosomale (TPO-) Antikörper: <40 IU/ml (50-80= grenzwertig)
- Thyreoglobulin (Tg-) Antikörper: <40 IU/ml (50-170= grenzwertig)
- Eosinophile: 2-4 % bzw. 80-360/ µl

5.2 Schilddrüsenhormone

Die Blutproben wurden am Tag der Schilddrüsenuntersuchung entnommen und die Serumkonzentrationen von fT3 (pg/ml), fT4 (ng/ml) und basalem TSH (μ E/ml) mit den im Handel erhältlichen kommerziellen Enzymlumineszenz Assays der Firma „Diasorin Diagnostika Gruppe“ (ehemals „Byk-Sangtec“) im Zentrallabor des Klinikums Innenstadt bestimmt (= LIAISON®FT3/ FT4/ TSH) [Diasorin 2005].

Die kompetitiven Immunoassay-Tests sind vollautomatisch auf einem ACS:180 der Firma Chiron adaptiert.

Prinzip: Das Schilddrüsenhormon in der Probe konkurriert mit einem Acridiniumester-markiertem Schilddrüsenhormon (Tracer) um die Bindungsstellen an einem polyklonalen Schilddrüsenantikörper vom Kaninchen, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist. Die Trennung von freiem und gebundenem Anteil erfolgt durch magnetische Separation der Partikel. Je geringer die Bindung des markierten Hormons, desto höher die Anzahl an freien Hormone im Serum.

Die TSH-Bestimmung erfolgte ebenfalls auf einem Ciba Corning ACS, einem zweiseitigen Chemielumineszenz (Sandwich) Immunoassay, das eine konstante Menge von zwei verschiedenen Antikörpern verwendet. Die feste Phase besteht aus einem polyklonalen TSH-Antikörper vom Schaf, der kovalent an paramagnetische Artikel gebunden ist. Nach einem Waschgang wird ein an Luciferase gebundener Maus-anti-TSH-Antikörper zugegeben, wobei dann die Lumineszenz mit der TSH-Menge korreliert.

5.3 Schilddrüsenautoantikörper

Die Serumkonzentrationen von TPO- und TG-Antikörpern wurden ebenfalls mit einem Enzymlumineszenz Assay (Firma „Diasorin Diagnostika Gruppe“ ehemals „Byk-Sangtec“) gemessen [Diasorin 2005].

Bei dem zweiseitigen immunluminometrischen Assay handelt es sich um den Sandwichtest LIAISON® Anti-TPO, für dessen Festphase (= Magnetpartikel) rekombinantes TPO-Antigen und für den Tracer polyklonale Antihuman-IgG-Antikörper verwendet werden. In der ersten Inkubation, nach automatischer Kontrolle, Vorverdünnung und Kalibration, werden die in Patientenprobe und Kalibrator enthaltenen Anti-TPO-

Antikörper von dem auf der Festphase immobilisierten rekombinaten TPO gebunden und ungebundenes Material in einem Waschzyklus entfernt. In einer weiteren Inkubation reagiert der mit Luciferase markierte Antikörper mit den bereits gebundenen Antikörpern. Der Tracerüberschuss wird in einem zweiten Waschzyklus entfernt. Nach Zugabe der Startreagenzien erfolgt die Messung der induzierten Chemielumineszenzreaktion. Die in RLU (relative light units) gemessenen Lichtsignale sind direkt proportional zur Anti-TPO-Antikörper-Konzentration der Probe [Diasorin 2005].

6 Datenerhebung und Analyse

Die Datenerhebung erfolgte mit dem Statistikprogramm Excel und wurden anschließend mit dem Programm SPSS (11.5) ausgewertet. Die Grafiken wurden mit beiden Programmen erstellt.

Die statistische Auswertung beschränkte sich bei den nominalen Daten auf die Verwendung des Kreuztests bzw. des exakten Fischer-Tests bei Daten mit weniger als fünf Fallzahlen. Der t-Test wurde für die skalierten Daten verwendet. Das Signifikanzniveau liegt bei allen Berechnungen bei α gleich fünf Prozent. Als hochsignifikant werden p-Werte kleiner 0,001 bezeichnet.

7 Ergebnisse

7.1 Gruppenvergleich

7.1.1 Vergleich nach Größe

Insgesamt wurden 652 Patienten ausgewertet. In die Gruppe 1 (n=344) wurden alle Patienten mit einer immunogenen Schilddrüsenerkrankung eingeteilt, in die Gruppe 2 (n=308) alle Patienten mit nicht immunogener Schilddrüsenerkrankung.

7.1.2 Vergleich nach Alter

Das Durchschnittsalter der Gruppe 1 liegt mit 47,05 Jahre deutlich niedriger als das von Gruppe 2 mit 54,86 Jahren. Die Altersdifferenz ist mit einem p-Wert von kleiner 0,05 signifikant.

Die größten Unterschiede werden in den Altersstufen von 20 bis 40 Jahren (mit zwei bis vier mal höherer Patientenzahl der AIT-Gruppe) und von 60 bis 80 Jahren (mit einem Drittel bzw. knapp der Hälfte weniger AIT-Patienten) deutlich.

Tabelle 8: Durchschnittsalter der Patienten mit Standardabweichung; Minimal- und Maximalalter

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Alter AIT	344	8	86	47,05	14,555
Alter Struma	308	16	91	54,86	12,586

Tabelle 9: Einteilung der Patienten in Altersklassen

		AIT	Struma	Total
Altersklassen	0-20 Jahre	10	2	12
	21-30 Jahre	35	9	44
	31-40 Jahre	80	38	118
	41-50 Jahre	68	50	118
	51-60 Jahre	76	91	167
	61-70 Jahre	61	95	156
	71-80 Jahre	12	21	33
	über 80 Jahre	2	2	4
Total		344	308	652

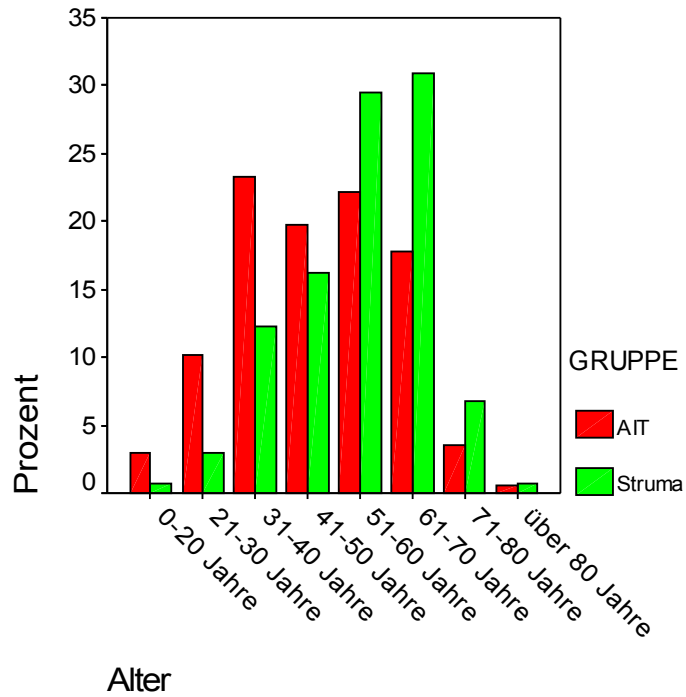


Abbildung 9: Altersunterschied der Struma- und AIT-Patienten

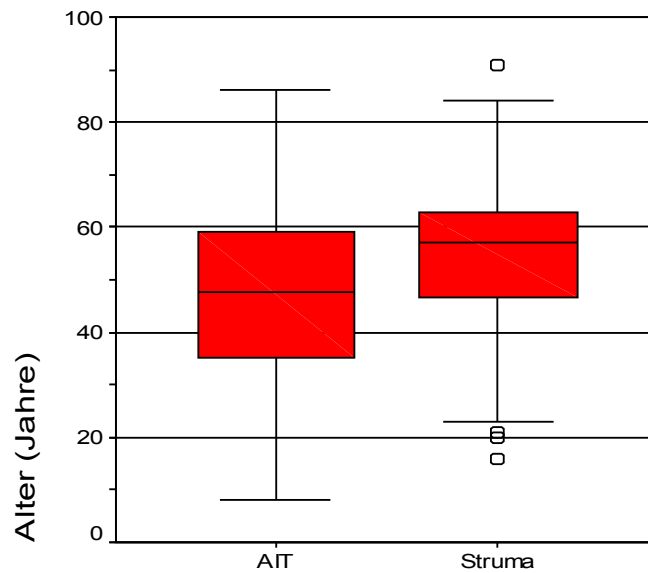


Abbildung 10: Medianabweichung beim Altersvergleich

7.1.3 Vergleich nach Geschlecht

Bei der Erhebung der Geschlechterhäufigkeiten mit einer Gesamtfallzahl von 547 Patienten, ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit einem prozentual über doppelt so hohem Männeranteil bei Gruppe 2 mit 27,2 Prozent verglichen mit Gruppe 1 mit 10,6 Prozent. Insgesamt waren Frauen sowohl in Gruppe 1 als auch 2 signifikant häufiger.

Tabelle 10: Anzahl an weiblichen und männlichen Patienten

		Geschlecht		Total
		weiblich	männlich	
AIT	Count	252	30	282
	% of Total	89,4%	10,6%	100%
Struma	Count	193	72	265
	% of Total	72,8%	27,2%	100%
Total	Count	445	102	547
	% of Total	81,4%	18,6%	100,0%

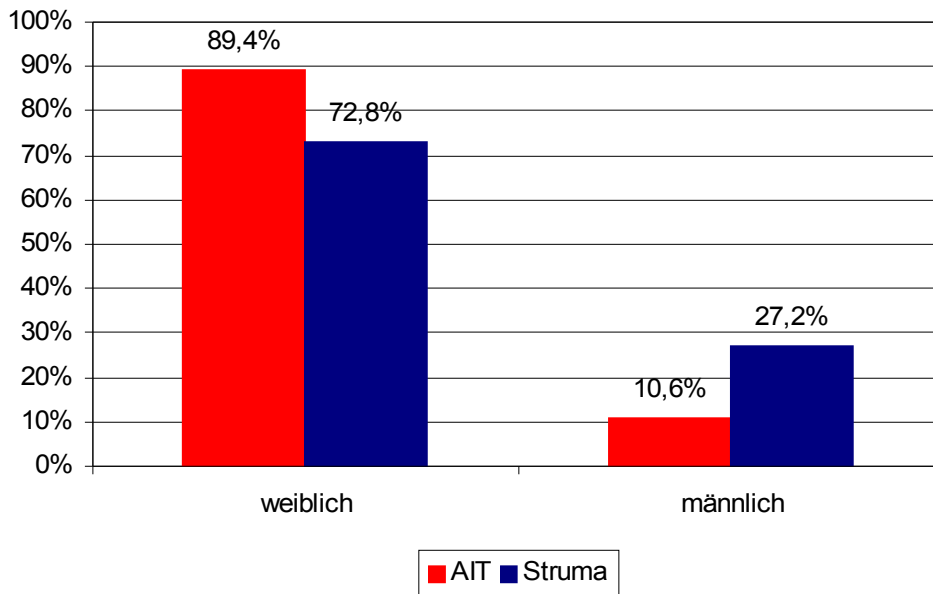


Abbildung 11: Geschlechtsverteilung der Patientengruppen

7.1.4 Vergleich nach Hormonstatus

Die Schilddrüsenfunktion der beiden Patientengruppen wurde anhand der fT3-, fT4- und bTSH-Werte der Patienten verglichen. Es fanden sich dabei nur minimale Differenzen, keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Median/ Minimum/ Maximum und Standardabweichung der Schilddrüsenhormone

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
fT3 (pg/ml)	261	2,1	21,0	3,466	1,7272
fT3 Struma	224	1	7	3,19	0,747
fT4 (ng/dl)	261	0,6	21,0	1,417	1,3495
fT4 Struma	225	0	12	1,34	0,761
bTSH(μE/ml)	267	0,01	22,60	1,5702	2,43358
bTSH Struma	235	0,01	47,53	1,5679	4,08421

Die Mittelwerte variierten beim freien T4 um 0,079 ng/ ml, beim basalen TSH um 0,002 μ E/ ml und nur beim freien T3 ergab sich ein signifikanter Unterschied von 0,276 pg/ ml.

Tabelle 12: Signifikanzen des Hormonstatus nach t-Test

		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
ft3 (pg/ml)	Equal variances assumed	2,222	483	0,027	0,276
	Equal variances not assumed	2,341	365,417	0,020	0,276
ft4 (ng/dl)	Equal variances assumed	0,778	484	0,437	0,079
	Equal variances not assumed	0,808	420,821	0,419	0,079
TSHb (μ E/ml)	Equal variances assumed	0,008	500	0,994	0,0023
	Equal variances not assumed	0,008	371,207	0,994	0,0023

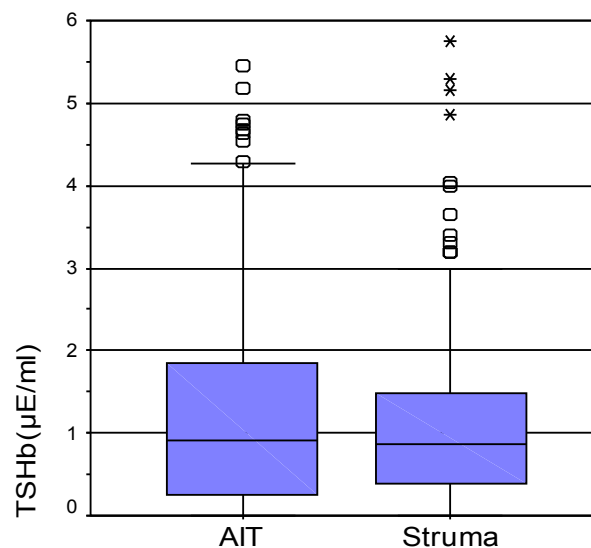


Abbildung 12: Serumspiegel des basalen TSH

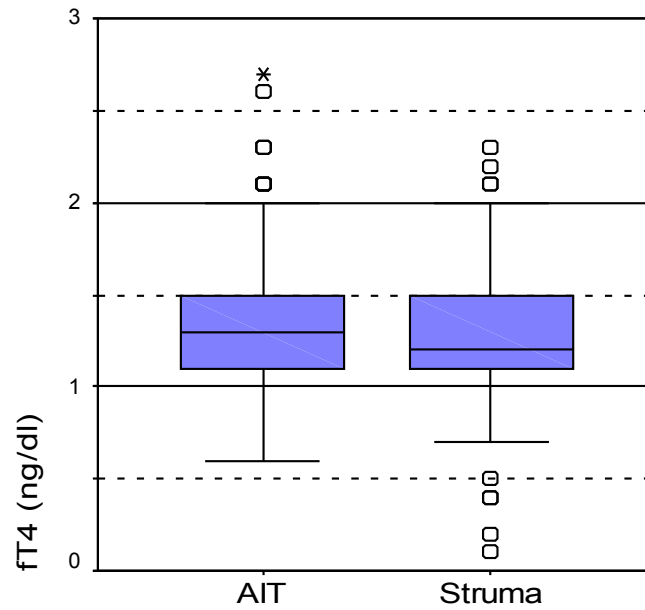


Abbildung 13: Serumspiegel des freien T4

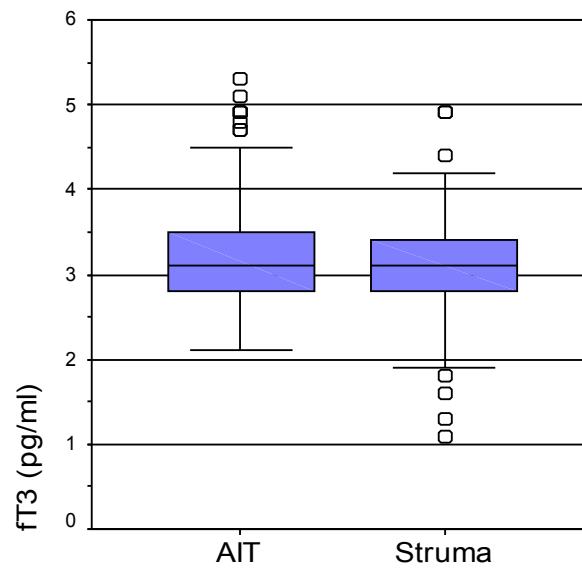


Abbildung 14: Serumspiegel des freien T3

Der Einfluss des Hormonstatus auf die Häufigkeit von Allergie- und Autoimmunkrankheiten wird im nächsten Abschnitt besprochen.

7.1.5 Vergleich nach Familienanamnese

Die Anamnese bezüglich einer bekannten bestehenden Schilddrüsenerkrankung in der Familie ergab eine Differenz von 93 in Gruppe 1 zu 27 in Gruppe 2.

Das heißt, dass über dreimal so viele Fälle von Schilddrüsenerkrankungen in den Familien der AIT-Patienten auftraten.

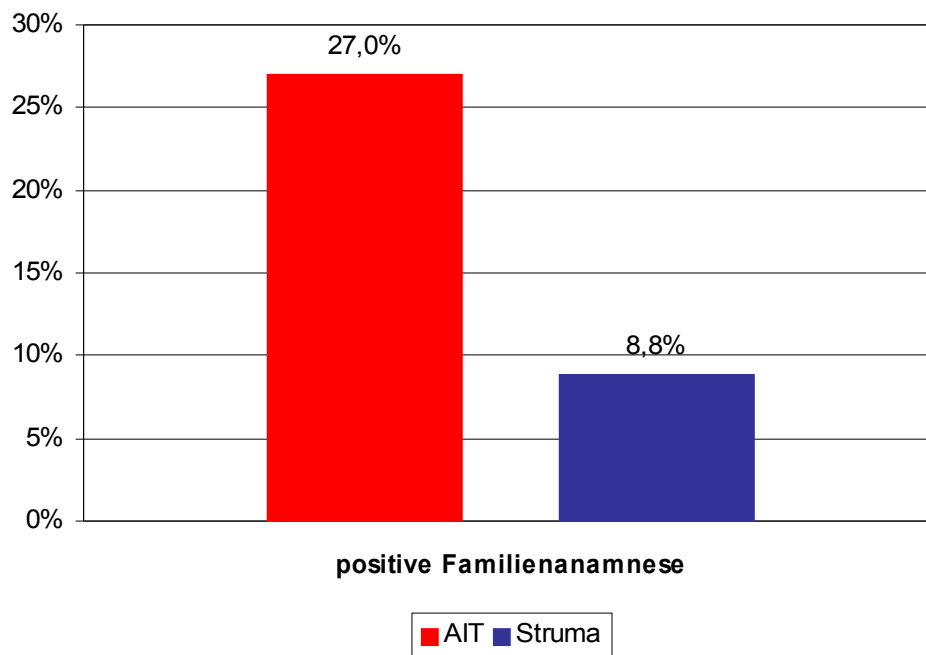


Abbildung 15: positive Familienanamnese bezüglich Schilddrüsenerkrankungen

7.1.6 Vergleich nach Autoimmunkrankheiten

Um das Vorliegen weiterer organspezifischer Autoimmunerkrankungen darzustellen, wurden die Prävalenzen von Neurodermitis, Psoriasis, Vitiligo, der atrophischen Gastritis und von Asthma klinisch und anamnestisch erhoben.

Dabei ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied von begleitenden organspezifischen Autoimmunerkrankungen in den beiden Gruppen, mit einer Gesamtprävalenz von 22,1 Prozent bei den AIT-Patienten und 3,2 bei den Strumapatienten.

Tabelle 13: Anzahl der Patienten mit mindestens einer weiteren Autoimmunkrankheit

		AIT	Struma	Total
Autoimmunkrankheiten	pos.	76	10	86
	neg.	268	298	566
Total		344	308	652

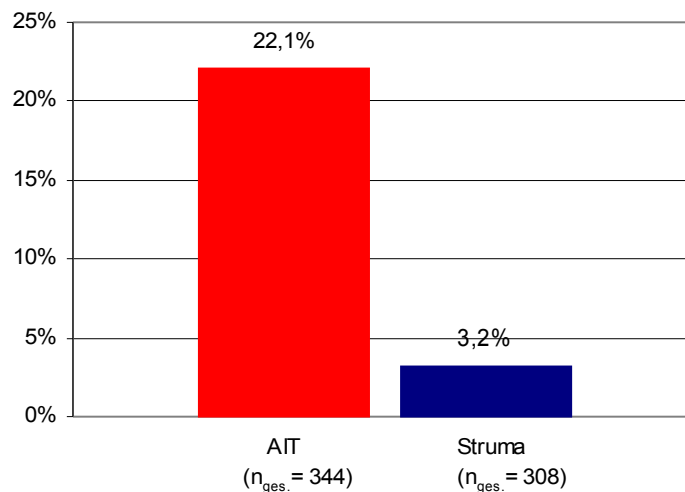


Abbildung 16: Vergleich der Gesamtprävalenz der Autoimmunkrankheiten

Im Einzelnen ergab sich bei der atrophischer Gastritis, Vitiligo und Asthma ebenfalls ein hochsignifikanter, bei Neurodermitis einen signifikanten Unterschied ($p=0,048$; exakter Fischertest).

Nur bei der Psoriasis war p größer 0,05 mit einem jeweiligen Vorkommen bei fünf Patienten und ist damit nicht signifikant. Die genauen Prozentzahlen können der Abbildung 17 entnommen werden.

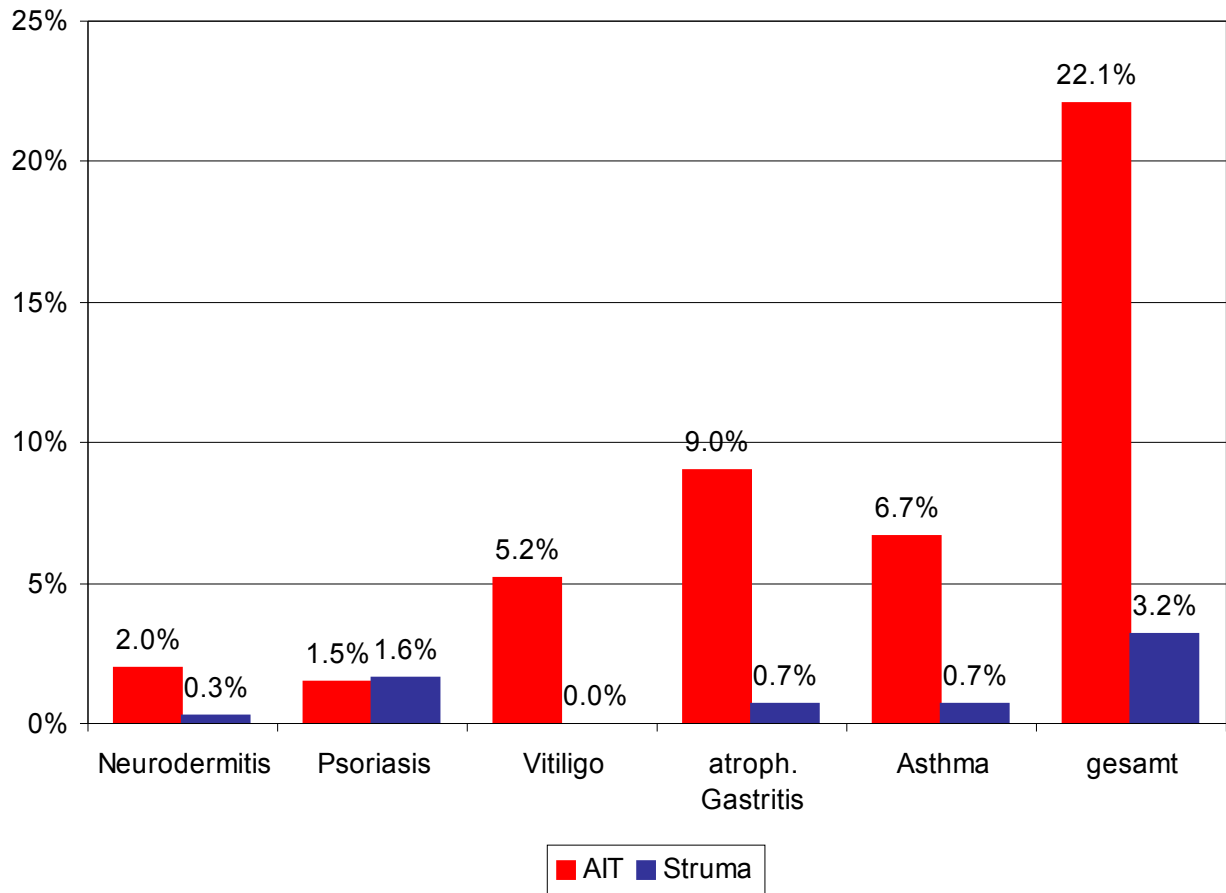


Abbildung 17: Organspezifische Autoimmunerkrankungen bei AIT- und Strumapatienten

7.1.7 Vergleich nach Allergien und Autoimmunkrankheiten

Der Vergleich der Allergiehäufigkeiten zeigte einen hochsignifikanten Unterschied in den beiden Gruppen.

In Gruppe 1 hatten 49,1 Prozent der Patienten mindestens eine Allergie, wohingegen sich in Gruppe 2 nur bei 15 Prozent eine Allergieneigung zeigte. Letztere ist vergleichbar mit der Prävalenz von Allergien in der Allgemeinbevölkerung (Robert-Koch-Institut).

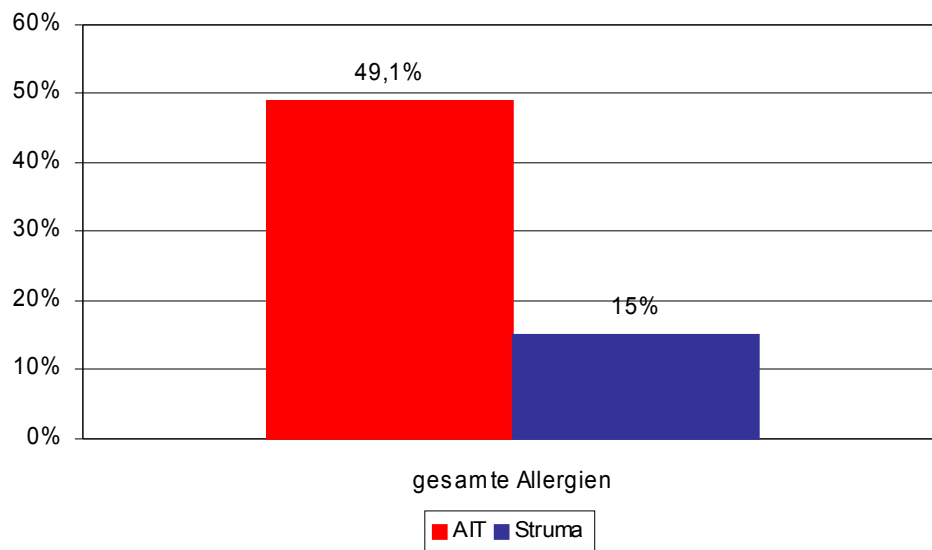


Abbildung 18: Häufigkeit aller Allergien in den beiden Gruppen

Auch die multiplen Allergien überwogen in Gruppe 1 mit 21,2 gegenüber 3,7 Prozent in Gruppe 2.

Die Allergien gegen Pollen, Hausstaub, Tierhaare, Metalle, Lebensmittel und Medikamente wurden getrennt erhoben. Unter „sonstige“ Allergien fallen unter anderem Unverträglichkeiten gegenüber Kontrastmittel (Jod), Kosmetika und Insektengift, welche insgesamt nur sehr selten auftraten.

Hochsignifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen mit einem p kleiner 0,001 ergaben sich bei der Pollenallergie (21 Prozent in Gruppe 1; 5,3 Prozent in Gruppe

2), der Hausstauballergie (12,2 gegenüber 0 Prozent) und bei der Lebensmittelallergie (12,7 gegenüber 2,9 Prozent).

Bei der Medikamentenallergie und den sonstigen Allergien wiesen die Patienten mit Autoimmunthyreoiditis eine jeweilige Prävalenz von 7,1 Prozent auf, verglichen mit 3,3 Prozent und 2,9 Prozent bei den Strumapatienten ($p_{\text{Med}}=0,05$; $p_{\text{sonst}}=0,03$).

Kein signifikanter Unterschied stellte sich jedoch bei den Unverträglichkeiten von Tierhaaren und Metallen, also den Kontaktallergien, dar.

In Gruppe 1 fanden sich hierbei 2,2 Prozent und 4,9 Prozent im Gegensatz zu 2 Prozent bzw. 2,1 Prozent in Gruppe 2, mit den Signifikanzen von p gleich 0,56 (exakter Fischertest) und p gleich 0,87 (Chi²-Test).

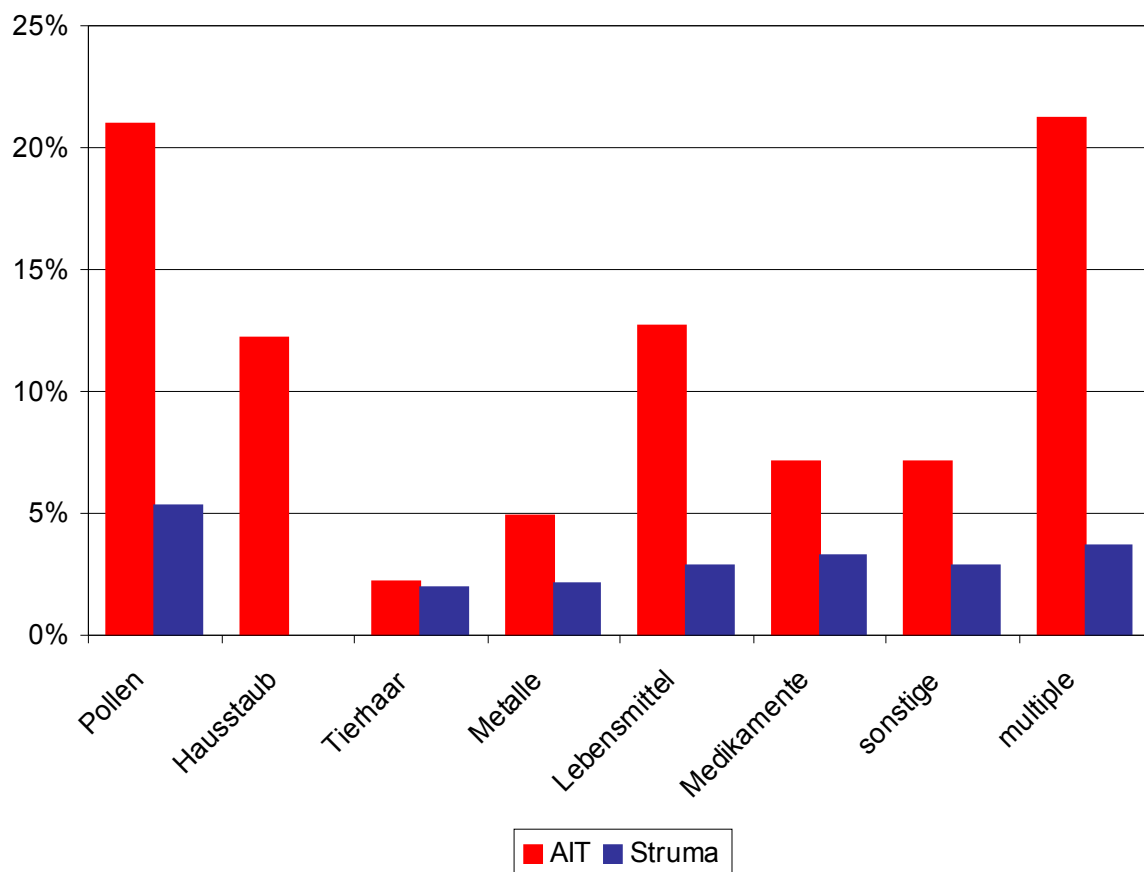


Abbildung 19: Allergieprävalenzen bei AIT und Struma in Prozent

In Abbildung 20 sind noch einmal die Gesamtprävalenzen von Allergien, Autoimmunkrankheiten und beiden Krankheitsbildern gleichzeitig aufgetragen (n_{ges} bei AIT= 344 bei Pollen, Hausstaub, multiplen Allergien, ansonsten 268; bei Struma= 243).

Bei allen drei Vergleichen zeigt sich eine hohe Signifikanz mit $p < 0,001$.

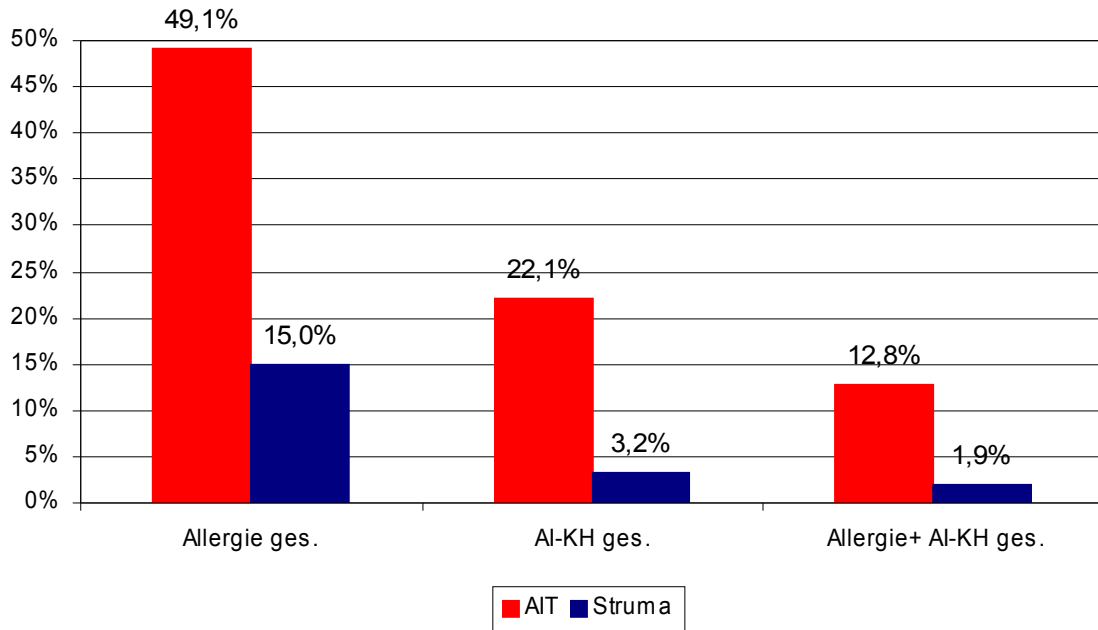


Abbildung 20: Prävalenz der Immundefektkrankheiten

7.1.8 Eosinophilie bei Hashimoto- und Strumapatienten

Da die Allergieneigung des gesamten Patientenkollektivs nicht anhand von Allergietests, wie zum Beispiel dem Pricktest, überprüft wurde, bot sich zur Objektivierung der anamnestisch erhobenen Aussagen die Kontrolle eines weiteren Blutwertes, nämlich den eosinophilen Leukozyten.

Diese wird bei allergischen Erkrankungen häufig beobachtet und begründet sich pathophysiologisch in einer T-Zell-vermittelten Produktion von Interleukin-5. Sie kann allerdings auch bei Hauterkrankungen (Pemphigus, Dermatitis, Erythemen etc.), Parasitenbefall (Trichinose, Zystizerkose, Echinokokkose, Skabies), Infektionskrankheiten wie Scharlach, dem Hypereosinophilen Syndrom oder bei maligne Erkrankungen auftreten [Thomas L 1998].

Im unabhängigen T-Test ergab sich für die Prozentzahlen der Eosinophilen eine Signifikanz von p gleich 0,300 und für die klassifizierten Gruppen der Eosinophilenanzahl (1=0 bis 1 Prozent, 2=1 bis 2 Prozent, ..., 7=6 bis 7 Prozent, 8=> 7 Prozent) ein p -Wert von 0,275. Damit kann zwar kein signifikanter Unterschied dargestellt werden, es zeigen sich aber vor allem im mittleren Prozentbereich (2 bis 4 Prozent) und im hohen Prozentbereich (größer sechs Prozent) deutlich erhöhte Werte bei den Autoimmunthyreoiditis-Patienten mit 37,7 zu 33 Prozent und 7,9 zu 2,5 Prozent.

Die Mittelwerte liegen dementsprechend bei 2,79 (AIT) und 2,54 (Struma) Prozent.

In Abbildung 21 kann man anhand der Boxplots diese Verschiebung des Mittelwertes zugunsten der AIT-Patienten erkennen.

Die Differenz der Eosinophilenhäufigkeit zwischen den beiden Patientengruppen war hauptsächlich durch eine deutlich erhöhte Prävalenz der AIT-Patienten im mittleren und hohen Eosinophilen-Bereich (37,7 und 7,9 Prozent bei Eosinophilen von „2 bis 4“ und „> 6 Prozent“ gegenüber 33,0 und 2,5 Prozent bei den Struma-Patienten) gekennzeichnet.

Dieses Resultat ist aber zu guter Letzt auch durch die mehrfach fehlenden Laborparameter bei beiden Gruppen und durch das fehlende Korrelat von Datenerhebung und zeitlichem klinischen Verlauf der Krankheitssymptomatik begründet. Außerdem ist dieser Wert von verschiedensten Einflüssen abhängig und darf nur als Nebenkriterium zur Diagnosestellung gesehen werden.

Die darunter folgenden beiden Abbildungen verdeutlichen die Eosinophilenhäufigkeit.

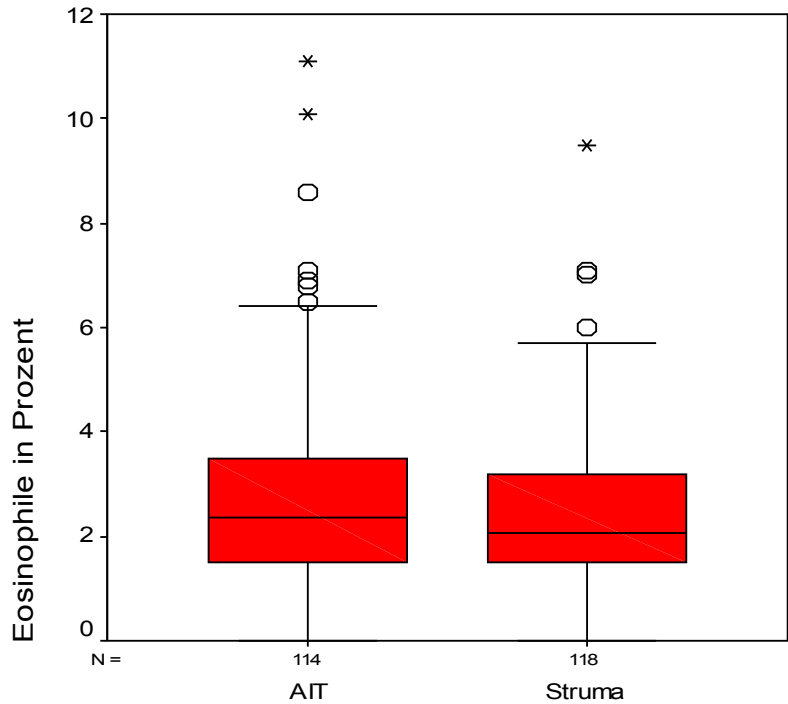


Abbildung 21: Boxplots der Eosinophilenhäufigkeit beider Patientengruppen

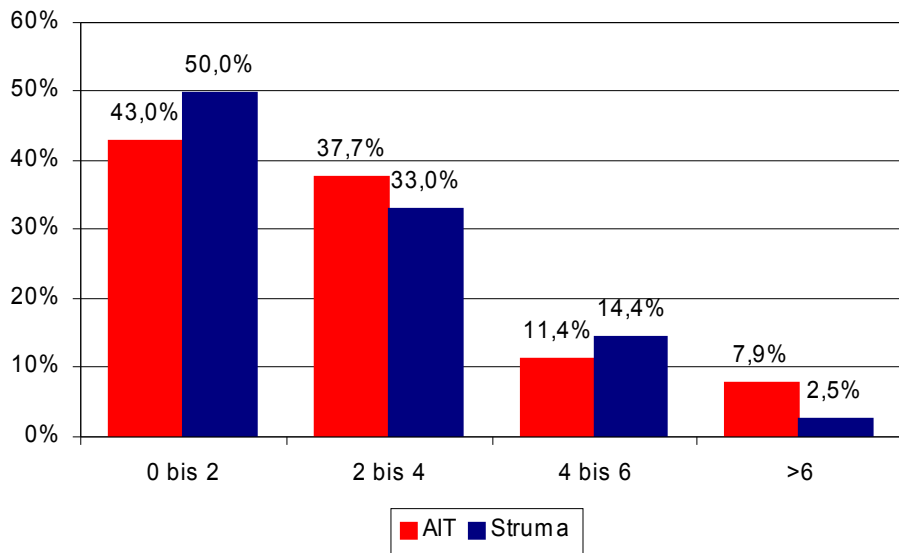


Abbildung 22: Anzahl der Eosinophilen im Plasma der Patientengruppen (in zweier Prozentschritten)

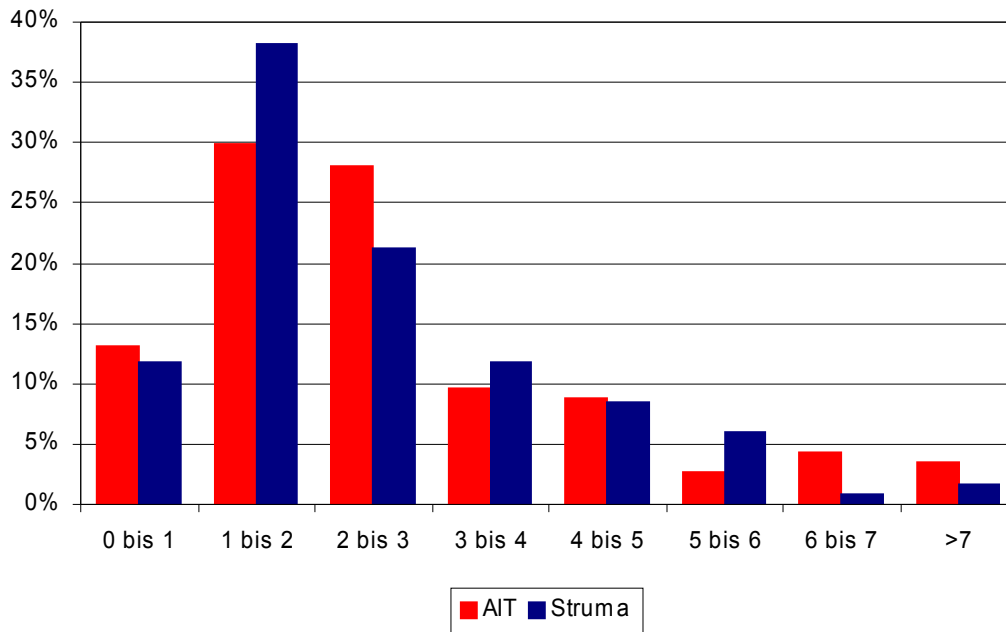


Abbildung 23: kleinere Eosinophilenverteilung (in Prozentschritten)

7.2 Autoimmune Aktivität bei Hashimoto-Patienten

7.2.1 Autoantikörper-Konzentrationen

Die Schilddrüsenspezifischen Autoantikörper-Konzentrationen bei AIT-Patienten mit und ohne gleichzeitigem Vorkommen von Allergien oder anderen organspezifischen Autoimmunkrankheiten wurden in der Gruppe 1 untersucht (n=337). Die Ergebnisse werden anhand der TPO-Antikörper Konzentrationen gruppiert.

Eine Übersicht über die absoluten Häufigkeiten der einzelnen Antikörpergruppen stellen die Tabelle 14 und Tabelle 15 dar.

Tabelle 14: Absolute Häufigkeiten der Autoantikörper in 250 IU/ml- Schritten

		Frequency	Percent
TPO-AK	0-250	235	68,3
	250-500	34	9,9
	500-750	16	4,7
	750-1000	10	2,9
	1000-1250	11	3,2
	1250-1500	4	1,2
	>1500	27	7,8
	Total	337	98,0
Missing	System	7	2,0
Total		344	100,0

Tabelle 15: Absolute Häufigkeiten der Autoantikörper in 500 IU/ml- Schritten

		Frequency	Percent
TPO-AK	0-500	269	78,2
	500-1000	26	7,6
	1000-1500	15	4,4
	>1500	27	7,8
Total		337	98,0

Allergien fanden sich zu einem Prozentsatz von circa 50 Prozent bei den beiden untersten AK-Gruppen („0-500“ und „500-1000“) und zu jeweils 33,3 Prozent in den höheren Gruppen mit „1000-1500“ und „> 1500 IU“ Antikörpern pro Milliliter.

Die nicht schilddrüsenspezifischen Autoimmunerkrankungen waren bei „500-1000 IU/ml“ mit 34,6 Prozent am häufigsten und in der höchsten Gruppe („> 1500“) mit 14,8 Prozent am seltensten assoziiert. Das gleichzeitige Vorliegen von Allergien und Autoimmunerkrankungen war mit 15,4 Prozent und 3,7 Prozent vergleichbar hoch bzw. niedrig in den Gruppierungen wie die Autoimmunerkrankungen allein.

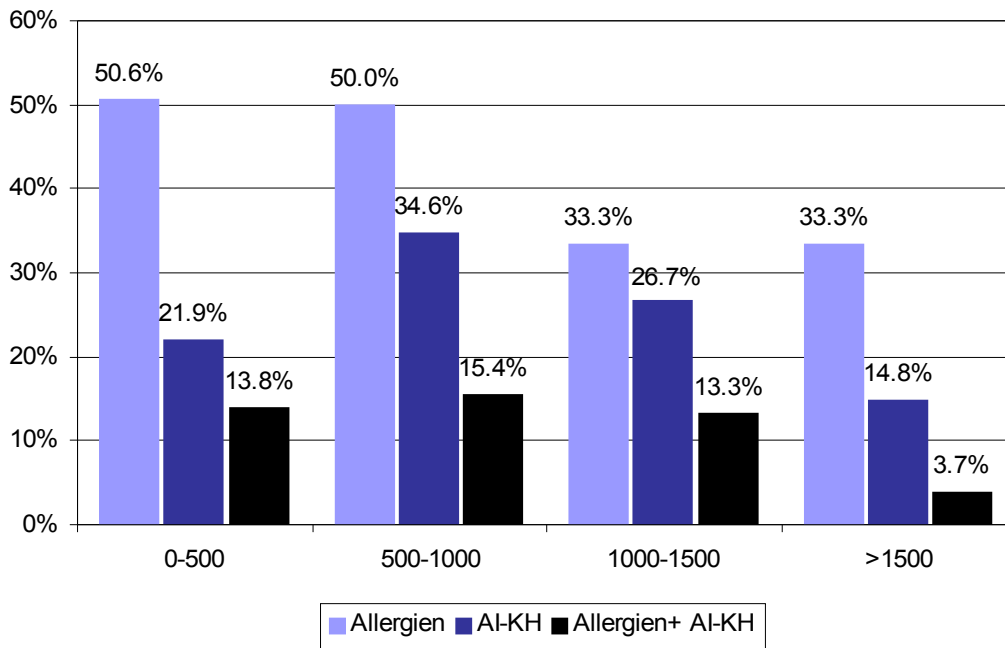


Abbildung 24: Korrelation von Autoantikörpermenge (IU/ml) und Allergievorkommen bzw. Autoimmunität

7.2.2 Hormonkonzentration der AIT-Patienten

Des Weiteren wurden die Schilddrüsenhormon-Parameter bei denjenigen Patienten mit Autoimmunthyreoiditis verglichen die zusätzlich Allergien bzw. andere Autoimmunkrankheiten aufwiesen (n=261).

Hierbei muss davon ausgegangen werden, dass die Patienten schon kurz- bzw. längerfristig je nach Hormonstörung mit Schilddrüsenhormonen (siehe Abbildung 26) oder Jodid behandelt wurden, was durch die überwiegende Anzahl euthyreoter Patienten mit 77,4 Prozent bestätigt wird.

Tabelle 16: Hormonstatus der AIT-Patienten

	Frequency	Percent
Valid euthyreot	202	77,39
hyperthyreot	19	7,27
skl. hyperthyreot	27	10,34
hypothyreot	4	1,53
skl. hypothyreot	9	3,44
Total	261	100,0

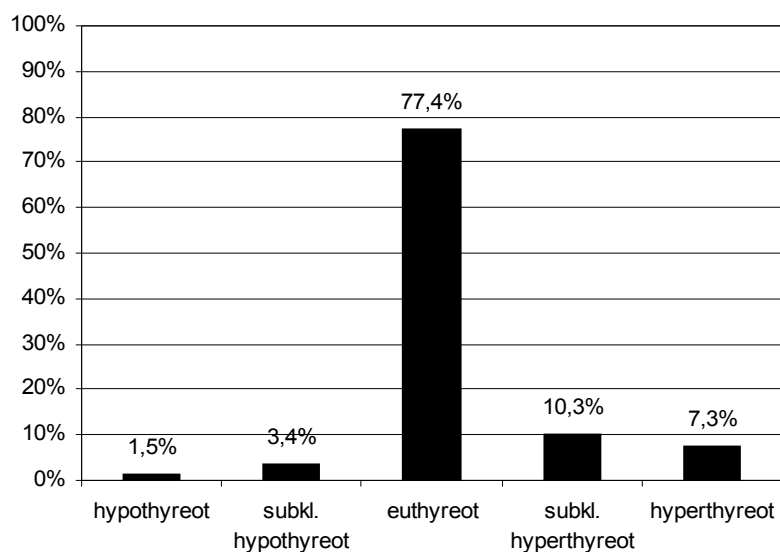


Abbildung 25: Hormonstatus der AIT-Patienten

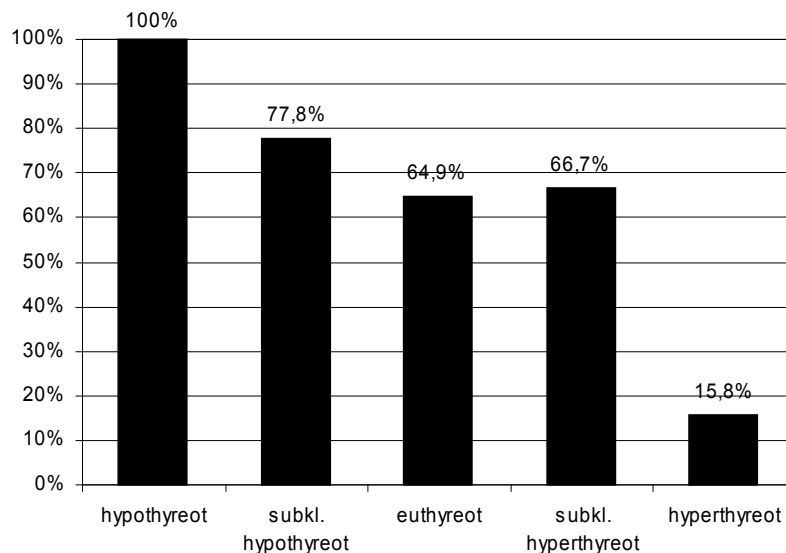


Abbildung 26: Thyroxinsubstitution bei AIT-Patienten im Vergleich zum Hormonstatus

Im Bezug auf die Prävalenz von Allergien und anderen Autoimmunerkrankungen lässt sich an Abbildung 27 erkennen, dass bei den hypothyreoten Patienten (n=4) trotz Thyroxinsubstitution sowohl die Prävalenz der Allergien mit 75 Prozent, als auch die der anderen Autoimmunkrankheiten und der Kombination von beiden mit jeweils 50 Prozent am höchsten sind. Auch bei den subklinisch hypothyreoten Patienten (n=9) sind alle drei Gruppen deutlich erhöht, mit 33 Prozent Allergien, ebenso vielen Patienten mit Autoimmunkrankheiten und 22 Prozent mit gleichzeitigem Vorkommen beider Erkrankungen.

Auffällig ist jedoch ebenso, dass bei den euthyreoten Patienten (n=202) die Allergie-Prävalenz mit 43 Prozent vergleichbar ist mit den hyperthyreoten Patienten (n=19; 42,1 Prozent).

Das zweithöchste Allergievorkommen zeigt sich bei der Patientengruppe mit subklinischer Hyperthyreose (n=27) mit 55,6 Prozent.

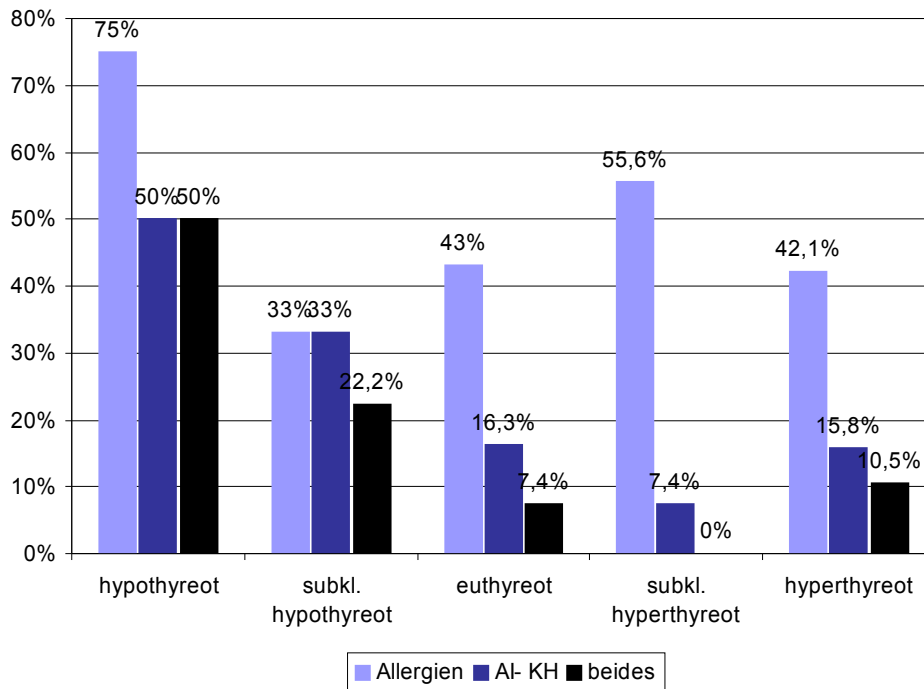


Abbildung 27: Prävalenz der Allergien und Autoimmunkrankheiten bei AIT-Patienten im Vergleich zum Hormonstatus

7.3 Vergleich Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow

Die Antikörperkonzentrationen bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose (MB) bzw. AIT wurden korreliert mit der Häufigkeit von Allergien und Autoimmunkrankheiten, der Echogenität der Schilddrüsen und der positiven Familienanamnese.

7.4 Autoantikörper-Konzentrationen

Bezüglich der TPO-Autoantikörper lässt sich an Abbildung 28 erkennen, dass zwischen den beiden Krankheiten eigentlich kein Unterschied besteht. Die meisten Krankheitsfälle weisen Autoantikörper im niedrigsten Bereich von „0-500“ auf, nämlich 81,8 Prozent der MB- und 78,4 Prozent der AIT-Patienten und auch die minimalsten Antikörperkonzentrationen treffen sich beim selben Autoantikörperviveau und zwar mit 3,9 (AIT) und 1,5 Prozent (MB). Die errechnete Signifikanz von p gleich 0,751 bestätigt diese Feststellung.

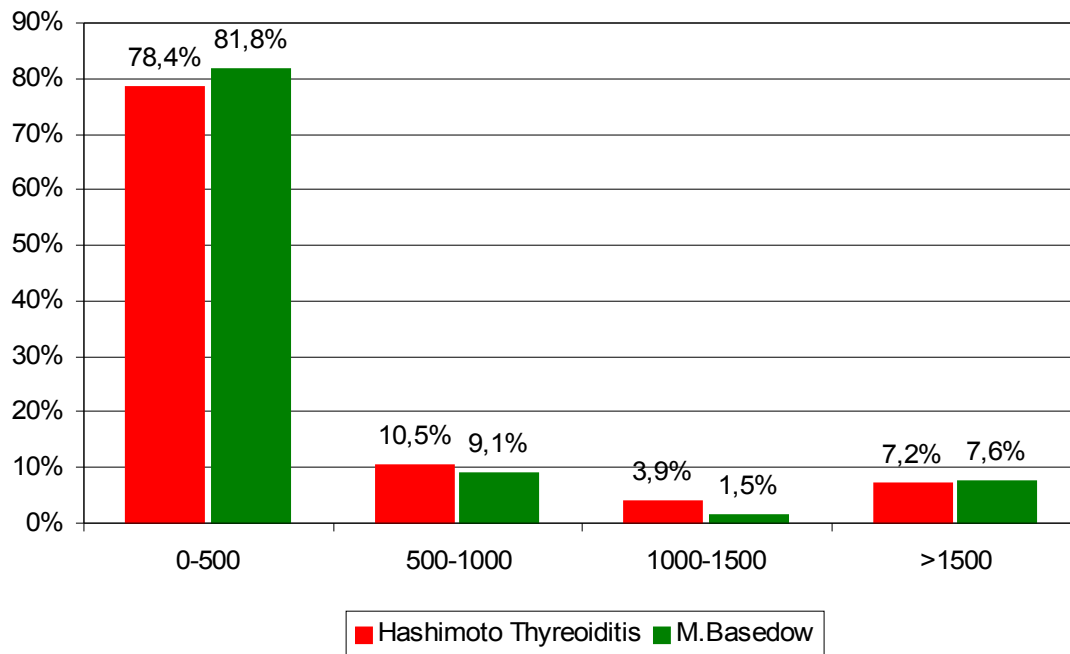


Abbildung 28: TPO-Autoantikörper bei AIT und M. Basedow

7.4.1 Vorkommen von Allergien und anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen

Allergien und andere Autoimmunerkrankungen waren mit p-Werten von 0,331 und 0,285 nicht unterschiedlich bei Patienten mit AIT bzw. MB.

Bei allen in Abbildung 29 berücksichtigten Parametern lässt sich dennoch ein Trend erkennen mit einer leicht erhöhten Prävalenz bei den Patienten mit AIT, mit bis zu dreifach erhöhter Inzidenz von gleichzeitigem Auftreten von Allergien und Autoimmunerkrankungen.

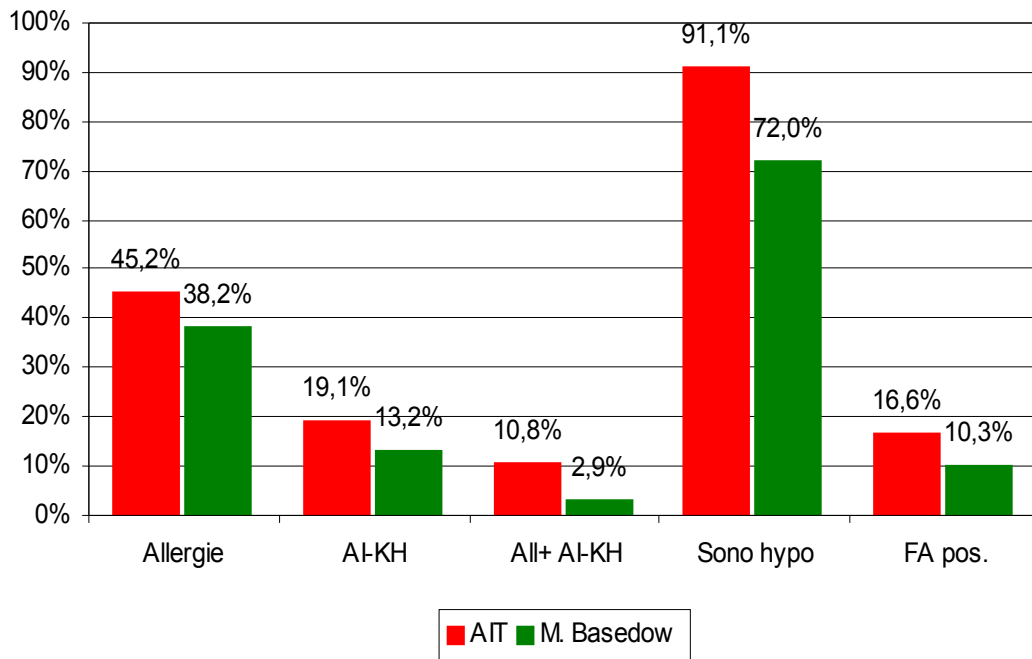


Abbildung 29: Prävalenz von Allergien/ Autoimmunkrankheiten und Unterschiede der Echogenität und der Familienanamnese bei Hashimoto- und Basedowpatienten

7.4.2 Ultraschalldiagnostik

Die Echogenität der Schilddrüse wird zur Beurteilung der autoimmunen Aktivität benutzt und ist vor allem bei der AIT ein wichtiges diagnostisches Kriterium mit einer Spezifität von 95 und einer Sensitivität von 80 Prozent.

Sie ist bei den verglichenen Patientengruppen hochsignifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$) mit 91,1 Prozent bei den AIT- und 71 Prozent bei den Basedowpatienten.

7.4.3 Familienanamnese

Die familiäre Disposition bezüglich Schilddrüsenerkrankungen ist bei Hashimotopatienten häufiger als bei Basedowpatienten (16,6 und 10,3 Prozent), jedoch ohne signifikanten Unterschied (Abbildung 29).

8 Diskussion

Mit dieser prospektiv angelegten Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass autoimmune Erkrankungen der Schilddrüse, insbesondere die Hashimoto-Thyreoiditis, signifikant häufiger mit anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen und Allergien einhergehen als nicht-autoimmune Thyreopathien.

Die Vergleichsgruppe entsprach dabei Patienten mit Struma nodosa und multinodosa und wurde aufgrund der hohen Strumaprävalenz in der Allgemeinbevölkerung der Normalbevölkerung gleichgesetzt.

Hierbei zeigte sich sowohl für die Komorbidität von Allergien, als auch für diese von Autoimmunerkrankungen eine signifikant erhöhte Inzidenz. Am häufigsten traten sie bei Patienten mit hypothyreoter Hormonlage und bei eher niedrigeren Autoantikörperkonzentrationen auf. Die Vergleichsgruppe lag bei der Autoimmunität im oberen Normalbereich, bei den Allergien zeigte sich jedoch ein weit unterdurchschnittliches Vorkommen.

Hierbei stellt sich also die Frage, ob die Erkrankung „Knotenstruma“ einen protektiven Einfluss auf das Immunsystem hat bzw. ob Patienten ohne besondere Atopieneigung und Familienanamnese eher zu einer Struma nodosa neigen oder ob dieses Ergebnis dadurch begründet ist, dass durch die fehlenden Antikörper letztendlich keine Assoziation mit anderen (Autoimmun-) Krankheiten nachweisbar ist. Leider wurden zu dem Thema der Komorbidität bei Strumapatienten bisher keine Studien durchgeführt, so dass man bei dieser Fragestellung nicht auf Vergleichsdaten zurückgreifen kann.

Ausgehend von anderen Autoimmunkrankheiten, wie z.B. der Arthritis psoriatica, der Vitiligo, der chronischen Urtikaria oder dem bullösen Pemphigoid konnte in einigen Studien eine erhöhte Komorbidität von autoimmunen Thyreopathien bzw. Autoantikörpern festgestellt werden [Rottem M 2003, Levy Y 2003, Verneuil L 2004, Fiorucci MC 2005, Daneshpazhooh M 2006, Antonelli A 2006]. Auch bei Patienten mit perniziöser Anämie, Morbus Addison, primär biliärer Zirrhose, Myasthenia gravis, systemischem Lupus erythematoses und rheumatischer Arthritis wird eine Überwachung der Schilddrüsenautoimmunität empfohlen, da diese oft mit anderen organspezifischen und nichtorganspezifischen Autoimmunkrankheiten assoziiert sind [Weetman AP

2005]. Ebenso wurde in einer Studie an schwedischen Kindern mit verschiedensten Allergien ein signifikant erhöhtes Vorkommen von TPO-Antikörpern mit teils manifester Autoimmunthyreoiditis festgestellt [Lindberg B 1998].

Eine epidemiologische Studie, die von Patienten mit einer manifesten Schilddrüsen-Autoimmunität ausgeht und diese auf ein gleichzeitiges Vorkommen von Allergien oder anderen organ- und nichtorganspezifischen Autoimmunkrankheiten untersucht, wurde bisher jedoch noch nicht durchgeführt, so dass zu den hier gewonnenen Erkenntnissen keine Vergleichsdaten vorliegen.

Da die objektiven Daten dieser prospektiven Studie rein anamnestisch erhoben wurden und dennoch eine hohe Signifikanz aufweisen, sollte dies als Potential für eine erneute Studie gesehen werden, die sich an den bereits verwandten Variablen orientieren kann.

Die pathogenetische Gemeinsamkeit von Allergien und Autoimmunkrankheiten ist also letztendlich eine gestörte Immuntoleranz mit dem Ursprung in einer überschießenden Reaktion des Immunsystems auf vermeintlich körperfremde Proteine. So dass man als zusätzlich neue Erkenntnis wohl letztendlich auch bei Autoimmunerkrankungen von einer allergischen Reaktion bzw. Allergie sprechen kann.

9 Zusammenfassung

Als Ausgangshypothese wurde im Rahmen dieser Studie angenommen, dass bei Patienten mit einer autoimmunen Erkrankung der Schilddrüse eine häufigere Komorbidität mit anderen Autoimmunerkrankungen und vor allem auch mit Allergien besteht, im Vergleich zu Patienten mit nicht-immunogenen Thyreopathien bzw. zur Allgemeinbevölkerung.

Aus dieser Überlegung heraus wurden innerhalb einer prospektiv angelegten Studie Daten erhoben, wobei insgesamt 652 Patienten eingeschlossen wurden, davon 344 mit einer Autoimmunthyreopathie und 308 mit einer Struma nodosa.

Als primäres Studienziel wurden die anamnestischen Angaben und klinischen Symptome bezüglich des Vorliegens einer gleichzeitigen Allergie (Pollen, Hausstaub, Tierhaar, Metalle, Lebensmittel, Medikamente, Sonstige) bzw. Autoimmunkrankheit (Neurodermitis, Vitiligo, Psoriasis, atrophische Gastritis, Asthma) erfasst.

Als sekundäre Studienziele galten:

- die TPO-Autoantikörper-Konzentrationen
- der fT3, fT4 und basale TSH-Plasmaspiegel
- Perfusionsgrad und Echogenität der Schilddrüse
- die Familienanamnese bezüglich Schilddrüsenerkrankungen
- Alter und Geschlecht der Patienten
- Eosinophilie der Patienten
- Vergleich der autoimmunen Aktivität bei Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow

Es konnte gezeigt werden, dass

- 1) bei der Allergieprävalenz insgesamt ein hochsignifikanter Unterschied zwischen AIT- und Struma-Patienten besteht (49,1 vs. 15 Prozent).
- 2) die Gesamtprävalenz der Autoimmunkrankheiten bei den AIT-Patienten hochsignifikant höher ist (22,1 vs. 3,1 Prozent).

- 3) das gleichzeitige Auftreten von Allergien und Autoimmunerkrankungen sich ebenso signifikant unterscheidet (12,8 vs. 1,9 Prozent).
- 4) AIT-Patienten durchschnittlich jünger sind (47 vs. 54 Jahre).
- 5) der Hormonstatus der Patientengruppen bis auf den Wert des freien T3 keinen signifikanten Unterschied zeigt.
- 6) die Familienanamnese in der AIT-Gruppe signifikant häufiger positiv ist als in der Vergleichsgruppe (27 vs. 8,8 Prozent).
- 7) in der Struma-Gruppe signifikant mehr Männer vertreten sind (27,2 vs. 10,6 Prozent).
- 8) die mittlere und hohe Eosinophilenzahl bei AIT-Patienten überwiegt, jedoch kein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe besteht.
- 9) AIT- Patienten mit hypothyreoter und subklinisch hypothyreoter Stoffwechsellage eine besonders hohe allergische und autoimmune Aktivität aufweisen.
- 10) sowohl Hashimoto- als auch Basedowpatienten eine ähnlich hohe Komorbidität bzgl. Allergien und Autoimmunerkrankungen aufweisen, sich ein gleichzeitiges Auftreten beider Immunopathien bei Ersteren jedoch über dreimal häufiger nachweisen lässt.

In dieser Arbeit konnte also erstmals gezeigt werden, dass die Inzidenz von Allergien bei Patienten mit AIT signifikant häufiger (49,1 gegenüber 15 Prozent) ist als in der Normalbevölkerung bzw. auch bei Patienten mit nicht-immunogenen Schilddrüsenerkrankungen. Eine erhöhte Inzidenz von anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen wurde bereits mehrfach nachgewiesen und konnte in dieser Studie erneut dargestellt werden.

Diese Ergebnisse bestätigen somit die Ausgangs-Hypothese, dass es einen gemeinsamen genetischen oder pathogenetischen Mechanismus bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und Allergien geben muss, der sich wahrscheinlich beide Male in einer allergischen Reaktion begründen lässt. Inwieweit diese Erkrankungen genau zusammenhängen ist jedoch noch unklar. Eine erhöhte Inzidenz von Allergien bei den für die AIT bekannten HLA-Typisierungen ist wohl nicht bekannt.

Des Weiteren sind diese Ergebnisse klinisch bedeutsam, da man folglich bei Patienten mit (Kontakt-) Allergien, vor allem in Kombination mit anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen, immer auch an eine AIT denken sollten. Das heißt, dass bei diesen Patienten auf jeden Fall eine diesbezügliche Anamnese, eine Schilddrüsendiagnostik und eine genaue klinische Untersuchung indiziert ist.

Literaturverzeichnis

- AMINO N, HIDAKA Y, TAKANO T ET AL. (2003)** ASSOCIATION OF SEASONAL ALLERGIC RHINITIS IS HIGH IN GRAVES` DISEASE AND LOW IN PAINLESS THYROIDITIS. *THYROID* 13 (8): 811-4
- ANTONELLI A, SEDIE AD, FALLAHI P ET AL. (2006)** HIGH PREVALENCE OF THYROID AUTOIMMUNITY AND HYPOTHYROIDISM IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS. *J RHEUMATOL.* 1
- BECKER KL (2001)** PRINCIPLES AND PRACTICE OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM. 3RD EDITION, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, S. 409 FF
- BENDER A, MATTHEWS D (1981)** ADVERSE REACTIONS TO FOOD. *BR J NUTR* 46: 403-407
- BJÖRNSSON E, JANSON C, PLASCHKE P ET AL. (1996)** PREVALENCE OF SENSITIZATION TO FOOD ALLERGENS IN ADULT SWEDES. *ANN ALLERGY ASTHMA IMMUNOL* 77: 327-332
- BUNDER R, MITTERMANN I, HERZ U ET AL. (2004)** INTRODUCTION OF AUTOALLERGY MIMICKING A SELF PROTEIN IN A MURINE MODEL OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ASTHMA. *L ALLERGY CLIN IMMUNOL.* 114 (2): 442-8
- BUNDSCHUH, SCHNEEWEISS, BRÄUER (1988)** LEXIKON DER IMMUNOLOGIE. 1.AUFL., MÜNCHEN: MEDICAL SERVICE,
- CANARIS GJ, MANOWITZ NR, MAYOR G, RIDGWAY EC (2000)** THE COLORADO THYROID DISEASE PREVALENCE STUDY. *ARCH INTERN MED*160: 526-534
- COHEN M, SPLANSKY G, GALLAGHER J ET AL. (1985)** EPIDEMIOLOGIC SURVEY AND VALIDATION OF ADVERSE FOOD REACTIONS IN ADULT POPULATIONS. *L ALLERGY CLIN IMMUNOL* 75: 206
- CRESPO JF, RODRIGUEZ J (2002)** FOOD ALLERGY IN ADULTHOOD. *ALLERGY* 58: 98-113
- DANESHPAZHOOH M, MOSTOFIZADEH GM, BEHJATI J ET AL. (2006)** ANTI-THYROID PEROXIDASE ANTIBODY AND VITILIGO: A CONTROLLED STUDY. *BMC DERMATOL.* 10; 6:3
- DAYAN CM, DANIELS GH (1996)** CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS. *N ENGL J MED* 335: 99-107
- DERUMEAUX H, VALEIX P, CASTETBON K ET AL. (2003)** ASSOCIATION OF SELENIUM WITH THYROID VOLUME AND ECHOSTRUCTURE IN 35- TO 60- YEAR-OLD FRENCH ADULTS. *EUR J ENDOCRINOL.* 148; 309-15
- DIANZANI U, CHIOCCHETTI A, RAMENGI U (2003)** ROLE OF INHERITED DEFECTS OF FAS FUNCTION IN AUTOIMMUNITY. *LIFE SCI* 72: 2803-2824

DIASORIN DIAGNOSTIKA GRUPPE (EHEMALS BYK SANGTEC DIAGNOSTICA, REF: 311.701), URL: [HTTP://WWW.DIASORIN.COM](http://www.diasorin.com), 21.07.2005, 09:15

FILIPAK B, HEINRICH J, SCHÄFER T ET AL. (2001) FARMING, RURAL LIFESTYLE AND ATOPY IN ADULTS FROM SOUTHERN GERMANY-RESULTS FROM THE MONICA/KORA STUDY AUGSBURG. *CLIN EXP LL* 31: 1829-1838

FIORUCCI MC, COZZANI E, CASU M ET AL. (2005) BULLOUS PEMPHIGOID AND GRAVES` DISEASE: AN ASSOCIATION BETWEEN SKIN AND THYROID AUTOIMMUNITY. *ACTA DERM VENEREOL.* 85 (6) 560-1

GÄRTNER R (2002) ENTZÜNDLICHE SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN. *INTERNIST* 43: 635-653

GEREDA J, LEUNG D, THATAYATIKOM ET AL. (2000) RELATION BETWEEN HOUSE-DUST ENDOTOXIN EXPOSURE, TYPE 1 T-CELL DEVELOPEMENT, AND ALLERGEN SENSITATION IN INFANTS AT HIGH RISK OF ASTHMA. *LANCET* 355 (9216): 1680-3

GIMEZ-GARCIA R, SANCHEZ-RAMON S, CUELLAR-OLMEDO L (2003) PALMOPANTAR PUSTULOSIS: A CLINICOEPIDEMIOLOGICAL STUDY. THE RELATIONSHIP BETWEEN TABACCO USE AND THYROID FUNCTION. *J EUR ACAD DERMATOL VENEREOL* 17: 276-279

GORDIN A, MAATELA J, MIETTINEN A ET AL. (1979) SERUM THYROTROPIN AND CIRCULATING THYROGLOBIN AND THYROID MICROSOMAL ANTIBODIES IN A FINISH POPULATION. *ACTA ENDOCRINOL (COPENH.)* JAN; 90 (1): 33-42

HAYASHI N, TAMAKI N, KONISHI J ET AL. (1986) SONOGRAPHY OF HASHIMOTO´S THYROIDITIS. *J CLIN ULTRASOUND* 14: 123-6

HEGEDUS L (2001) THYROID ULTRASOUND. *ENDOCRINOL METAB CLIN NORTH AM* 30 (2): 339-60

HERMANN-KUNZ E (2000) ALLERGISCHE KRANKHEITEN IN DEUTSCHLAND-ERGEBNISSE EINER REPRÄSENTATIVEN STUDIE. *BUNDESGESUNDHEITSL - GESUNDHEITSFORSCH - GESUNDHEITSSCHUTZ* 43: 400-406

HOTZE L-A, SCHUMM-DRAEGER P-M (2003) SCHILDDRÜSENKRANKHEITEN-DIAGNOSE UND THERAPIE. *BMV*, 5. AUFLAGE, S. 188 FF

HRDA P, STERZL I, MATUCHA P ET AL. (2004) HLA ANTIGEN EXPRESSION IN AUTOIMMUNE ENDOCRINOPATHIES. *PHYSIOL RES* 53: 191-197

HUNT PJ, MARSHALL SE, WEETMAN AP (2000) CYTOKINE GENE POLYMORPHISMS IN AUTOIMMNE THYROID DISEASE. *J CLIN ENDOCR METAB* 85: 1984-1988

- JANSEN J, KARDINAAL A, HUIJBERS G ET AL.** (1994) PREVALENCE OF FOOD ALLERGY AND INTOLERANCE IN THE ADULT DUTCH POPULATION. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 93: 446-456
- KAYSER FH, BIENZ KA, ECKERT J, ZINKERNAGEL RM** (2001) *MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE*. 10. AUFL., GEORG THIEME VERLAG, S.114-121
- KLEINE-TEBBE J, HEROLD DA** (2003) KREUSREAKTIVE ALLERGENKLUSTER BEI POLLENASSOZIIERTER NAHRUNGSMITTELALLERGIE. *DER HAUTARZT* 54: 130-137
- KLATT EC**, THE INTERNET PATHOLOGY FOR MEDICAL EDUCATION, FLORIDA STATE UNIVERSITY COLLEGE OF MEDICINE, IN URL: [HTTP://WWW-MEDLIB.MED.UTAH.EDU/WEBPATH/ENDOIDX.HTML](http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/ENDOIDX.html), 20.07.2005, 17:07
- KYUNG-RAE K** (2003) THE EFFECT OF IODINE RESTRICTION ON THYROID FUNCTION IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM DUE TO HASHIMOTO'S THYROIDITIS. *YONSEI MED J* 44: 227-235
- LEVY Y, SEGAL N, WEINTROB N, DANON YL** (2003) CHRONIC URTICARIA: ASSOCIATION WITH THYROID AUTOIMMUNITY. *ARCH DIS CHILD* 88: 517-519
- LINDBERG B, ERICSSON UB, FREDERIKSSON B ET AL.** (1998) THE COEXISTANCE OF THYROID AUTOIMMUNITY IN CHILDREN AND ADOLESCENT WITH VARIOUS ALLERGIC DISEASES. *ACTA PAEDIATR.* 87 (4): 371-4
- LOPPNOW H** (2001) ZYTOKINE: KLASSEFIKATION, REZEPTOREN, WIRKUNGSMECHANISMEN. *INTERNIST* 42: 13-27
- LOY M, CIANCHETTI ME, CARDIA F ET AL.** (2004) CORRELATION OF COMPUTERIZED GRAY-SCALE SONOGRAPHIC FINDINGS WITH THYROID FUNCTION AND THYROID AUTOIMMUNE ACTIVITY IN PATIENTS WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS. *J CLIN ULTRASOUND* 32: 136-140
- MACKAY IR, ROSEN FS** (2001) ALLERGY AND ALLERGIC DISEASES. *N ENGL J MED* 344: 30-37, 655-664
- MATRICARDI P, ROSMINI F, RIODINO S ET AL.** (2000) EXPOSURE TO FOODBORNE AND OROFECAL MICROBES VERSUS AIRBORNE VIRUSES IN RELATION TO ATOPY AND ALLERGIC ASTHMA: EPIDEMIOLOGICAL STUDY. *BMJ* 320 (7232): 412-417
- MAZZIOTTI G, SORVILLO F, IORIO S ET AL.** (2003) GREY-SCALE ANALYSIS ALLOWS A QUANTITATIVE EVALUATION OF THYROID ECHOGENICITY IN THE PATIENTS WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS. *CLIN ENDOCRINOL* 59 (2): 223
- MERK HF** (2002) ALLERGISCHES KONTAKTEKZEM. *ZEITSCHRIFT FÜR HAUTKRANKHEITEN* 77: 466-472

- MÖSGES R** (2002) THE INCREASING PREVALENCE OF ALLERGY: A CHALLENGE FOR THE PHYSICIAN. *CLIN EXP ALL REV* 2: 13-17
- PANI MA, REGULLA K, SEGNI M ET AL.** (2002) A POLYMORPHISM WITHIN THE VITAMIN D-BINDING PROTEIN GENE IS ASSOCIATED WITH GRAVES' DISEASE BUT NOT WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS. *J CLIN ENDOCR METAB* 87: 2564-2567
- PFANNENSTIEL P, HOTZE L, SALLER B** (1999) SCHILDDRÜSENKRANKHEITEN - DIAGNOSE UND THERAPIE. *BMV*, 4. AUFL., S. 229 FF
- POPPE K, VELKENIERS B** (2003) THYROID DISORDERS IN INFERTILE WOMEN. *ANN ENDOCRINOL* 64: 45-50
- PRUMMEL MF, STRIEDER T, WIERSINGA WM** (2004) THE ENVIRONMENT AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASE. *EUR J ENDOCRINOL.* 150 (5): 605:18
- RABER W, GESSL A, NOWOTNY P, VIERHAPPEN H** (2002) THYROID ULTRASOUND VERSUS ANTITHYROID PEROXIDASE ANTIBODY DETERMINATION: A COHORT STUDY OF FOUR HUNDRED SUBJECTS. *THYROID* 12 (8): 725-31
- ROBBIE-RYAN M, BROWN MA** (2002) THE ROLE OF MAST CELLS IN ALLERGY AND AUTOIMMUNITY. *CURR OP IMMUN* 14: 728-733
- ROTTEM M** (2003) CHRONIC URTICARIA AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASE: IS THERE A LINK? *AUTOIMMUNE REV.* 2 (2): 69-72
- SCHÄFER T, BÖHLER E, RUHDORFER S ET AL.** (2001) EPIDEMIOLOGY OF FOOD ALLEGY/FOOD INTOLERANCE IN ADULTS: ASSOCIATIONS WITH OTHER MANIFESTATIONS OF ATOPY. *ALLERGY* 56: 1172-1179
- SCHÄFER T, BÖHLER E, RUHDORFER S ET AL.** (2001) EPIDEMIOLOGY OF CONTACT ALLERGY IN ADULTS. *ALLERGY* 56: 1192-1196
- SCHUMM-DRAEGER P-M** (1998) THYREOIDITIS. *INTERNIST* 39: 594-598
- SEIDEL B, SCHWARZ M** (2002) ZIVILISATIONSKRANKHEIT ALLERGIE. *DER HAUSARZT* 5: 49-54
- SEIFART C, WICHERT P** (2001) GENETIK DES ASTHMA AUS KLINISCHER SICHT. *INTERNIST* 42: 1082-1085
- SEISSLER J, WAGNER S, SCHOTT M ET AL.** (2000) LOW FREQUENCY OF AUTOANTIBODIES TO THE HUMAN Na^+/I^- SYMPORTER IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASE. *J CLIN ENDOCR METAB* 85: 4630-4634

- SHEU S-Y, SCHMID KW** (2003) ENTZÜNDLICHE SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN. *PATHOLOGE* 24: 339-347
- SMITH DA, GERMOLEC DR** (1999) INTRODUCTION TO IMMUNOLOGY AND AUTOIMMUNITY. *ENVIRON HEALTH PERSPECT.* 107 SUPPL 5: 661-5
- SMUTEK D, SARA R, SUCHARDA P** (2003) RELATION BETWEEN QUANTITATIVE DESCRIPTION OF ULTRASONOGRAPHIC IMAGE AND CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN LYMPHOCYTIC THYROIDITIS. *ENDOCR REGUL* 37 (3): 181-7
- SPITZWEG C** (2003) DER NATRIUM-JODID-SYMPORTER (NIS). *INTERNIST* 44: 396-411
- TERAUCHI M, YANAGAWA T, ISHIKAWA N ET AL.** (2003) INTERACTION OF HLA-DRB4 AND CTLA-4 GENES INFLUENCE THYROID FUNCTION IN HASHIMOTO'S THYROIDITIS IN JAPANESE POPULATION. *J ENDOCRINOL INVEST.* 2003 DEC; 26 (12): 1208-12
- THOMAS L** (1998), LABOR UND DIAGNOSE: INDIKATION UND BEWERTUNG VON LABORBEFUNDEN FÜR DIE MEDIZINISCHE DIAGNOSTIK, FRANKFURT/MAIN, TH-BOOKS-VERL.-GES.
- TOMER Y, GREENBERG DA ET AL.** (2001) CTLA-4 AND NOT CD28 IS A SUSCEPTIBILITY GENE FOR THYROID AUTOANTIBODY PRODUCTION. *J CLIN ENDOCR METAB* 86: 1687-1693
- TOMER Y, BARBESINO G, GREENBERG D ET AL.** (1998) LINKAGE ANALYSIS OF CANDIDATE GENES IN AUTOIMMUNE THYROID DISEASE.III. DETAILED ANALYSIS OF CHROMOSOME 14 LOCALIZED GRAVE'S DISEASE-1 (GD-1) CLOSE TO MULTINODULAR GOITER (MNG-1). *J CLIN ENDOCR METAB* 83: 4321-4327
- TOTTERMAN TH, MAENPAA J, GORDIN A ET AL.** (1977) BLOOD AND THYROID-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN JUVENILE AUTOIMMUNE THYROIDITIS. *CLIN EXP IMMUNOL* 30 (2): 193-9
- UTER W, PFAHLBERG A, GEFELLER O ET AL.** (2003) RISK FACTORS FOR CONTACT ALLERGY TO NICKEL - RESULTS OF A MULTIFACTORIAL ANALYSIS. *CONTACT DERMATITIS* 48 (1): 33-8
- VAIDYA B, KENDALL-TAYLOR P, PEARCE SH** (2002) THE GENETICS OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASE. *J CLIN ENDOCR METAB* 87: 5385-5397
- VANDERPUMP MP, TUNBRIDGE WM, FRENCH JM ET AL.** (1995) THE INCIDENCE OF THYROID DISORDERS IN THE COMMUNITY: A TWENTY-YEAR FOLLOW-UP OF THE WICKHAM SURVEY. *CLIN ENDOCRINOL* 43: 55-68
- VERNEUIL L, LECONTE C, BALLETT JJ ET AL.** (2004) ASSOCIATION BETWEEN CHRONIC URTICARIA AND THYROID AUTOIMMUNITY: A PROSPECTIVE STUDY INVOLVING 99 PATIENTS. *DERMATOLOGY* 208 (2): 98-103

VOLPÉ R (1991) AUTOIMMUNE THYROIDITIS. IN: BRAVERMAN LE, UTIGER RD, EDS. WERNER AND INGBAR`S THE THYROID, 5. EDN. JB LIPPINCOTT 921

WEETMAN AP, DeGROOT LJ (2002) THE THYROID AND ITS DISEASES, IN URL: [HTTP://WWW.THYROIDMANAGER.ORG/THYROIDBOOK.HTM](http://www.thyroidmanager.org/thyroidbook.htm), 05.10.2003, 09: 35

WEETMAN AP (2005) NON-THYROID AUTOANTIBODIES IN AUTOIMMUNE THYROID DISEASE. BEST PRACT RES CLIN ENDOCRINOL METAB. 19 (1): 17-32

YOUNG E, STONEHAM M, PETRUCKEVITCH A ET AL. (1994) A POPULATION STUDY OF FOOD INTOLERANCE. LANCET 343: 1127-1130

ZIMMERMANN MB, MORETTI D, CHAOUKI N, TORRESANI T (2003) INTRODUCTION OF IODIZED SALT TO SEVERLY IODINE-DEFICIENT CHILDREN DOES NOT PROVOKE THYROID AUTOIMMUNITY: A ONE YEAR PROSPECTIVE TRIAL IN NORTHERN MAROCCO. THYROID 13: 199-203