

Diplomarbeit

**Typ-1 Diabetes mellitus und assoziierte
Endokrinopathien in der Kinder- und Jugendheilkunde**

eingereicht von

Alice Haubehofer

Mat.Nr.: 0210818

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Martin Borkenstein

Ort, Datum

Unterschrift

Eidesstaatliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe

Graz, am.....

Unterschrift

WIDMUNG

Diese Arbeit ist gewidmet:

Meinen Eltern,

Karl und Christine Haubenhofer

und

meinem Lebenspartner,

Martin

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSLISTE	1
ZUSAMMENFASSUNG	3
METHODEN	5
RESULTATE	6
A. Autoimmunopathien	6
Definition	6
Immuntoleranz	6
Ätiologie	7
Kriterien einer Autoimmunkrankheit	8
Formen	8
Phasen-Entwicklung	8
B. Typ-1 Diabetes mellitus	9
Definition	9
Epidemiologie	10
Pathogenese	10
Genetik	11
HLA-Assoziationen	12
CTLA-4 Polymorphismen	13
Insulin VNTR-Locus	13
CYP27B1	13
PTPN22	14
MIC-A	14
Histologie	14
Autoantikörper	15
Klinik	16
Diagnostik	17
Komplikationen	17
C. Autoimmunthyreopathie	19
Definition	19
Epidemiologie	19
Autoantikörper	20
Autoimmunthyreopathie und Typ-1 Diabetes Mellitus	21
Bildgebung	22
Genetik	23
HLA-Konstellation	23
CTLA-4, VNTR, PTPN22	23
Caspase-3	23
Pathogenese	24
Klinik	25
Diagnose	26
D. Zöliakie	27
Definition	27
Epidemiologie	27
Ätiologie	28
Klinik	28
Zöliakie und Typ-1 Diabetes mellitus	31
Genetik	32
HLA-Assoziationen	32

Diagnostik	32
E. Mb.Addison	33
Definition	33
Epidemiologie	33
Autoantikörper	33
Mb.Addison und Typ-1 Diabetes mellitus	35
Genetik	36
Klinik	36
Histologie	38
Diagnostik	38
Assoziationen	39
Autoimmune-Polyendocrine-Syndromes (APS)	39
F. Autoimmune-Polyendocrine-Syndrome-1 (APS-1)	40
Definition	40
Epidemiologie	40
Klinik	41
1.Chronische Candidiasis	41
2.Chronischer Hypoparathyreoidismus	42
3.Mb.Addison	44
Genetik	45
AIRE	45
HLA-Assoziation	46
Autoantikörper	46
Therapie	48
G. Autoimmune-Polyendocrine-Syndrome-2 (APS-2)	49
Definition	49
Epidemiologie	49
Klinik	50
Histologie	51
Bildgebung	51
Autoantikörper	51
Genetik	52
HLA-Konstellation	52
TNF, MIC-A, CTLA-4	53
Caspase-3, CD4+CD25+Regulatorzellen	53
Inkomplette Formen	53
Diagnostik	54
Therapie	55
APS und Typ-1 Diabetes mellitus	56
H. Autoimmune-Polyendocrine-Syndrome-3/-4 (APS-3/-4)	56
APS-3	57
APS-4	57
I. Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde LKH Graz	57
Patientendaten der Abteilung für Endokrinologie	57
1.T1D + Hashimoto-Thyreoiditis	59
2.T1D + Zöliakie	60
3.T1D + Hashimoto-Thyreoiditis + Zöliakie	62
SCHLUSSFOLGERUNG	58
LITERATURVERZEICHNIS	65
LEBENS LAUF	73

ABKÜRZUNGSLISTE

Allgemeines

T1D	Typ-1 Diabetes
AIT	Autoimmunthyreopathie
CD	Zöliakie
IAD	M.Addison
APS	Autoimmunes-Polyendokrinopathie-Syndrom
ADA	Amerikanische Diabetes Gesellschaft
NOD-Maus	nonobese-diabetic-mouse, entwickelt spontan T1D aufgrund genetischer Prädisposition

Gene

HLA	Human-leukocyte-antigen
MIC-A	MHC-class-1-chain-related-gene
PTPN22	Gen auf Chromosom 1p13; Lymphoidspezifische Phosphatase
CTLA-4	Cytotoxic-T-lymphocyte-associated-antigen-4, Gen auf Chromosom 2q33; verhindert T-Zellaktivierung
Insulin-VNTR-Locus	Insulin variable number of tandem repeats
CYP27B1	Gen auf Chromosom 12q13; mitochondriales P458 Enzym
Caspase-3	Enzym in T-Zellen, Apoptose-Auslöser
TNF	Tumornekrosefaktor-Gen
AIRE	Autoimmunregulator-Gen auf Chr.21q22.3

Antikörper

ICA	Inselzellantikörper
IAA	Insulinautoantikörper
GAD	Ak gegen Glutamat-Decarboxylase
IA-2	Ak gegen Tyrosinphosphatase
TPO	Ak gegen Thyroidperoxidase/ mikrosomale Antikörper

TG	Ak gegen Thyreoglobulin
EMA	Ak gegen Endomysium
TTG	Ak gegen Gewebstransglutaminase
AGA	Ak gegen Gliadin
ACA	Ak gegen Nebennierenrinde
P459-C21	21-Hydroxylase, Steroidsynthese
P450-SCC	Cholesterol side-chain-cleaving-enzyme, Steroidsynthese
P450-C17	17-Hydroxylase, Steroidsynthese

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Typ-1 Diabetes mellitus (T1D) stellt eine der wichtigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter dar. Typ-1 Diabetikern besitzen ein hohes Risiko für die Manifestation weiterer endokriner und nicht endokriner Autoimmunopathien. Aufgrund des spärlichen Wissens und Knappheit der wissenschaftlichen Daten wird die Diagnose nicht selten versäumt. In dieser Übersichtsarbeit werden die häufigsten T1D assoziierten Krankheitsbilder beschrieben. Methoden: Literaturrecherche in PubMed und der Bibliothek der Univ.-Klinik LKH Graz der Jahre 1999-2008, sowie Datenerhebung der endokrinologischen Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde der Univ.-Klinik LKH Graz. Ergebnisse: Die Prävalenz assoziierter Immunopathien reicht von 15 bis 30% bei der Autoimmunthyreopathie, von 4 bis 9% bei der Zöliakie und bis 0,5% beim Mb.Addison. Erstgradige Verwandte zeigen ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. T1D vergesellschaftete Krankheiten können in unterschiedlichen Kombinationen auftreten. Je nach betroffenen Organsystemen unterscheidet man vier autoimmune polyendokrine Syndrome (APS-1,-2,-3,-4). Die assoziierten Immunopathien können dem T1D vorausgehen, gleichzeitig in Erscheinung treten oder in den meisten Fällen nachfolgen. Sie können sowohl subklinisch vorliegen, als auch den Krankheitsverlauf der Typ-1 Diabetiker schwerwiegend beeinflussen. Neben genetischen Grundlagen, insbesondere HLA-Assoziationen, spielen Umwelteinflüsse, Geschlecht und Alter eine prädisponierende Rolle. Häufig wird die Diagnose versäumt, oder zu spät gestellt. Infolge des Fortschreitens des pathologischen Prozesses entstehender irreversibler Organschäden sollte besonderes Augenmerk auf frühzeitige Diagnose und Intervention gelegt werden. Als ein frühes Zeichen eines solchen organspezifischen Autoimmunprozesses werden Autoantikörper gebildet, die als Screeningmarker verwendet werden können. Als Therapieoptionen stehen derzeit Hormonersatz, sowie immunsuppressive Ansätze zur Verfügung. Schlussfolgerung: Ein ausführlicheres Wissen über Prävalenz, Zeichen, Symptome, Screening und Therapie T1D assoziierter Immunopathien ist notwendig, um ernsthafte Krankheiten und unheilbare Organschäden zu vermeiden.

ABSTRACT

Introduction: Type-1 diabetes mellitus (T1D) is one of the most important chronic diseases in childhood. Diabetic patients often develop other endocrine and non-endocrine autoimmune disorders. However scientific data and knowledge on the prevalence of These disorders is scarce thus the diagnosis frequently is missed. This is a review of the most important Diabetes associated endocrine diseases.

Methods: Review of medical literature in PubMed and the university`s library from 1999 until 2008, as well as data processing of the department of endocrinology for children in the hospital Univ.-Klinik LKH Graz.

Results: The prevalence of associated endocrine disorders was found to range between 20 and 30%, with 15-30% having autoimmune thyroid disorders, 4-9% celiac disease and 0,5% Mb.Addison. The risk for autoimmune disease was increased in relatives of patients with T1D. Several combinations of endocrine disorders can occur and depending on which organs are involved they are grouped in 4 distinct syndromes, namely autoimmune polyendocrine syndromes (APS) 1 to 4. Associated disorders can present Prior, simultaneous or after T1D, but most often it is T1D that precedes the orders. In diabetic patients APS either presents in subclinical state or may influence significantly the course of symptoms. Genetic aetiology is suspected with a strong correlation to HLA, but environmental factors, gender and age are suspected to play a modifying role. Frequently the diagnosis is missed or discovered too late. As with progression these disorders cause incurable permanent organ damage and in some instances subacute life threatening conditions emphasis has to be laid on early detection and early treatment. Rising organ specific autoantibodies are the first sign of developing an APS and can therefore be used as screening markers. Hormone replacement or immunosuppressive strategies that is considered the treatment of choice.

Conclusion: A broader knowledge among general physicians on the prevalence, early signs and atypical Symptoms, screening and treatment of diabetes associated endocrine disorders is needed in order to avoid serious disorders or chronic organ damage.

Einleitung

Typ-1 Diabetes mellitus (T1D) stellt eine häufige chronische Stoffwechselerkrankung im Kindesalter dar. Der IDF (International Diabetes Federation) zufolge, lag in Österreich im Jahre 2003, bei Kindern bis 14 Jahren, die Inzidenz bei 9,5%. Überdies sollen Neuerkrankungen mit einer geschätzten jährlichen Rate von 3% weltweit steigen. T1D ist oft mit weiteren Autoimmunopathien assoziiert, die jedoch aufgrund fehlenden Wissens immer wieder übersehen werden und zu chronischen irreversiblen Organschäden führen können. Bisher gibt es wenige wissenschaftliche Daten bezüglich Prävalenz T1D assoziierter Immunopathien. Außerdem sind die wenigen Daten weit verteilt in Arbeiten zu den spezifischen Syndromen zu finden. Da in den letzten Jahren viele neue wissenschaftliche Studien durchgeführt wurden, war es Zweck, dieses neue Wissen im Rahmen einer Übersichtarbeit systematisch zusammenzufassen.

Methoden

Für die Erstellung dieser Übersichtsarbeit wurde eine Literaturrecherche medizinischer Artikel in der Datenbank PubMed und der Bibliothek der Univ.-Klinik LKH Graz, der Jahre 1999-2008, durchgeführt. Als Suchkriterien wurden die Worte „Typ-1 Diabetes mellitus“, „polyglanduläre Endokrinopathien“, „polyendokrine Autoimmunopathien“, „Autoimmunthyreopathie“, „Zöliakie“, „M.Addison“, „Autoimmunes-polyendokrines-Syndrom“, „Autoimmunkrankheit“, „Immunsystem“, „Genetik“, „Symptome“, „Diagnose“, „Autoantikörper“ und „Screening“ einzeln, sowie in verschiedener Kombination, in den Sprachen Deutsch und Englisch verwendet. Weitere Suche erfolgte mittels der Suchmaschine Google mit der gleichen Stichwortwahl. Um noch mehr relevante Publikationen ausfindig zu machen, wurde schließlich, anhand der Literaturlisten der gefundenen Artikel, die Suche erweitert.

Als Ergänzung erfolgte eine Datenerhebung an der endokrinologischen Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde der Univ.-Klinik LKH Graz. Relevante Typ-1 Diabetiker zum Zeitpunkt Juli 2008, das heißt, Kinder und Jugendliche mit Typ-1

Diabetes mellitus und einer weiteren Immunopathie, wurden durch Durchsehen der Patientenmappen ausfindig gemacht. Bereits präexistente ausgewertete Daten bezüglich Hashimoto-Thyreoiditis, deren Anzahl, DM-Diagnosealter, DM-Dauer und Zeitpunkt der Manifestation, wurden die Zöliakie betreffend mit Anzahl, DM-Diagnosealter, DM-Dauer und Zeitpunkt der Detektion durch Ausheben der Krankengeschichten erweitert.

Diese Übersichtsarbeit wurde schließlich so gegliedert, daß zunächst Einblicke in die immunologischen Mechanismen, sowie in die Entstehung von Autoimmunkrankheiten geboten werden. Es folgen eine Einführung zum Typ-1 Diabetes mellitus, Beschreibungen von den häufigsten T1D-assoziierten Krankheitsbildern, der Autoimmunthyreopathie, der Zöliakie, des M.Addison, und des APS-1, APS-2, sowie eine Definition des APS-3 und APS-4. Zum Abschluss wurde schließlich eine Darstellung der erhobenen Daten an der Endokrinologie für Kinder- und Jugendheilkunde der Univ.-Klinik Graz verfasst.

Resultate

A. Autoimmunopathien

Definition:

Als Autoimmunerkrankung bezeichnet man Immunprozesse, die gegen eigene Antigene gerichtet sind und einen selbstzerstörenden Prozess auslösen (1).

Die Immunantwort wird vom adaptiven Immunsystem durch T-Zellrezeptoren oder Antikörper vermittelt (5), wobei T-Zellen eine größere Rolle spielen sollen (7).

Immuntoleranz:

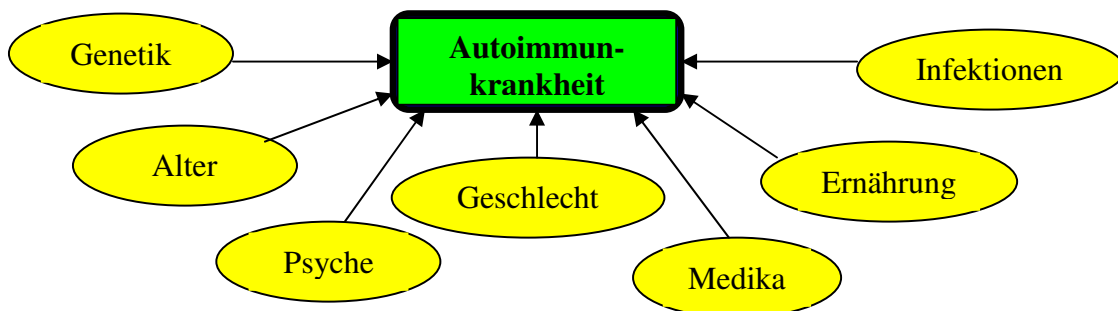
Normalerweise werden autoaggressive Immunzellen durch verschiedene

Mechanismen verhindert:

- *Klonale Deletion* von unreifen T-Zellen im Thymus, die die häufigen ubiquitären Autoantigene erkennen (2)
- *Anergie*, das heißt Inaktivierung von reifen T-Zellen durch fehlende Costimulationsfaktoren (2)
- *immunologische Toleranz (Ignoranz)*: räumliche Trennung von Antigen und potentiell autoreaktiven T-Zellen (4)
- *Suppression* autoreaktiver Zellen: regulatorische T-Zellen (8; 4)

Ätiologie:

Mehrere zusammenspielende Ursachen kommen für die Entstehung von Autoimmunität in Frage: genetische Prädisposition vor allem durch bestimmte HLA-Allele (3; 6), Autoantigene aus immunologisch abgeschirmten Regionen, Infektionen, Fehlregulation des Immunsystems (2), hormonelle Einflüsse (Pubertät, Schwangerschaft) (6), psychische Faktoren, Nahrungsantigene (Gliadin), Alter (8), sowie Medikamente (Interferontherapie) (6). Es wird vermutet, dass für MHC-Antigene und infektiöse Antigene Kreuzreaktionen (molecular mimicry) bestehen. HLA-Antigene könnten außerdem als Rezeptorstellen für Mikroorganismen dienen und dadurch die Auslösung von Entzündungsprozessen fördern, welche die Empfänglichkeit für Autoimmunerkrankungen an bestimmten Geweben erhöhen (6). Aber auch protektive Wirkung von gewissen MHC-Antigenen ist erforscht (7).



Kriterien einer Autoimmunkrankheit:

Während 1950 und 1960 machte das Wissen über Autoimmunkrankheiten große Fortschritte. Es wurden zum Beispiel zirkulierende Autoantikörper nachgewiesen und die erste Induktion durch Immunisierung durchgeführt (57). Basierend auf diesen Errungenschaften führte *Witebsky* Kriterien für eine Autoimmunkrankheit als solche ein (57). Folgende Kriterien von *Milgram und Witebsky* (1957) stehen seitdem für eine Autoimmunerkrankung (8; 25; 57):

- Nachweis von Autoantikörpern oder autoreaktiven Lymphozyten
- Identifizierung des stimulierenden Autoimmunogens
- Induktion der entsprechenden Autoantikörper am Versuchstier
- Nachweis von Organläsion am Versuchstier
- Übertragung der Autoimmunerkrankung auf ein anderes Tier mit Serum oder immunkompetenten Lymphozyten

Neben der Hashimoto-Thyreoiditis, M. Basedow, M. Addison wurden in den Folgejahren weitere Erkrankungen mit bisher idiopathischer Ätiologie in diese Gruppe inkludiert. 1974 schließlich trat der Typ-1 Diabetes mellitus hinzu (57).

Formen:

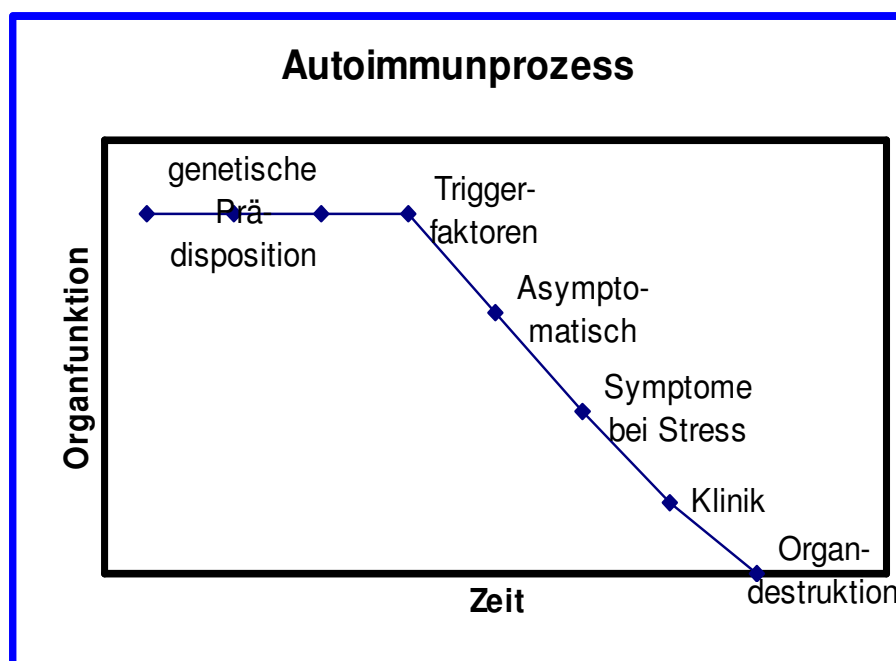
Grundsätzlich unterscheidet man systemische Autoimmunopathien von organspezifischen (2; 1; 6). Dazwischen liegt jedoch ein breites Spektrum an Mischformen, bei denen einzelne Organe in Verbindung mit dem System betroffen sind (7).

Im Allgemeinen stellen Autoimmunkrankheiten chronische Erkrankungen mit ondulierendem Verlauf dar.

Phasen-Entwicklung:

Der zeitlicher Verlauf von Autoimmunreaktion und der klinischen Manifestation

einer Autoimmunerkrankung kann zeitlich unabhängig voneinander sein (5). Man nimmt an, dass klinische Symptome erst nach jahrelanger Autoimmunität erscheinen. Die Organdestruktion schreitet allmählich fort, wobei zunächst die genetische Empfänglichkeit von Bedeutung ist. Der Einfluss von Triggerfaktoren führen im nächsten Schritt zu bereits immunologischen Abnormalitäten, während in der 3. Stufe laborchemisch Organdysfunktionen, sowie Beschwerden in Stresssituationen erkennbar sind (20). Autoimmunerkrankungen verlaufen fast immer progressiv und münden schlussendlich in der Zerstörung der betroffenen Organen.



Für die Erkrankten bedeutet dieses Schicksal ein lebenslanges Leiden, für das es bisher keine Heilung gibt und das eine fortlaufende medizinische Betreuung mit unerwünschten Nebenwirkungen erfordert (7).

B. Typ-1 Diabetes (T1D)

Definition:

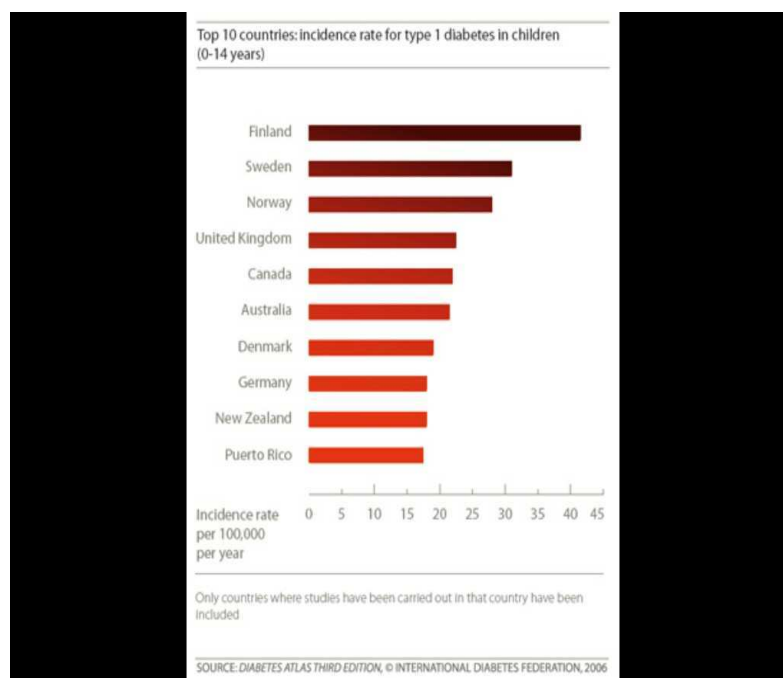
Der Typ-1-Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung des Pankreas mit

absoluten Mangel an Insulin infolge der selektiven Zerstörung der B-Zellen (27). Man unterscheidet die sehr seltene idiopathische Form, von der häufigeren immunologisch bedingten Form (WHO und ADA 1997).

Epidemiologie:

Die Inzidenz ist in den einzelnen Populationen sehr unterschiedlich. Die beiden Extreme sind Finnland mit einer sehr hohen und Japan mit einer niedrigen Erkrankungshäufigkeit (78). Insgesamt ist die Tendenz des Typ-1 Diabetes mellitus stark steigend (78). Das durchschnittliche lebenslange Risiko der Normalbevölkerung einen Typ-1-Diabetes zu entwickeln, beträgt 0,4% (28).

Typ-1 Diabetes tritt vorwiegend im Kleinkindalter von 4 bis 5 Jahren, sowie in der Adoleszenz vom 12. bis 14. Lebensjahr ohne Geschlechtsdominanz auf (1).



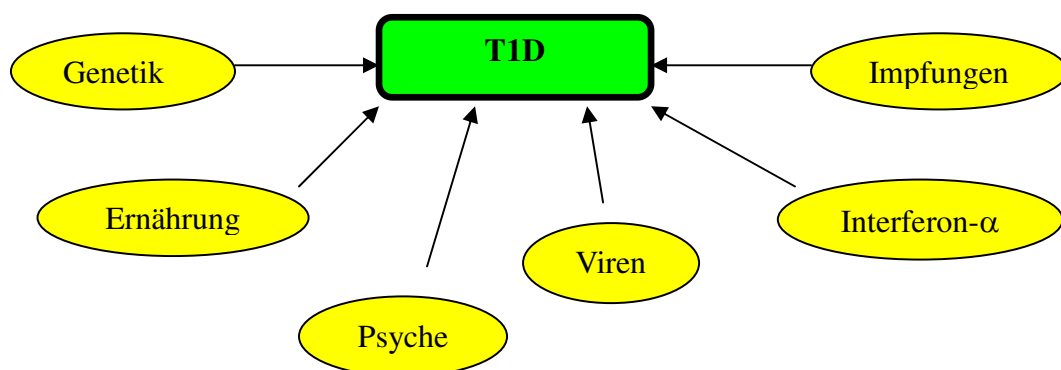
Diabetes Atlas 3rd Edition, International Diabetes Federation 2006

Pathogenese:

Typ-1-Diabetes stellt eine multifaktorielle Erkrankung dar (27; 15). Im Rahmen einer Autoimmunreaktion werden progressiv selektiv die B-Zellen der Langerhans'schen Inseln des endokrinen Pankreas zerstört (28). Dieser über

Jahre andauernde Autoimmunprozess führt letztendlich zum kompletten Funktionsausfall der B-Zellen mit chronischer Hyperglykämie und der Notwendigkeit einer lebenslangen Insulinsubstitution (28). Neben genetischer Prädisposition werden Umwelteinflüsse, insbesondere Viren vermutet, die die Proteinstruktur der B-Zellen so verändern können, dass diese als Autoantigene präsentiert werden (27; 2; 1). Zu den weiteren Umwelteinflüssen zählen unter anderem fehlendes oder zu kurzes Stillen und frühe Ernährung mit Kuhmilch (78). Ernährungsfaktoren scheinen generell eine Rolle zu spielen. So verringert sich das Diabetes-Risiko in der NOD-Maus durch glutenfreie Ernährung von 85% auf 45% (38). Weiters stehen häufige Impfungen unter Verdacht. Gemäß einer Studie bei Kindern von Typ-1 Diabetikern soll nach einer Tetanusimpfung nicht nur die Immunantwort gegen krankheitsspezifische Autoantigene gestört sein, sondern die systemische Immunantwort (38). Psychischer Stress, wie zum Beispiel Scheidung der Eltern oder Tod eines Angehörigen in den ersten beiden Lebensjahren, triggert die Autoimmunreaktion gegen die B-Zellen (81).

Unter den Medikamenten stellt die Interferon- α Therapie einen bewiesenen fördernden Faktor für die Bildung von Inselzellantikörper dar. Nach dessen Administration werden die organspezifischen Autoantikörper nämlich vermehrt produziert (6).



Genetik:

Genetische Faktoren spielen eine prädisponierende Rolle.

20% der Typ-1-Diabetiker haben eine positive Familienanamnese (10). Ist ein Elternteil erkrankt, beträgt das Risiko der Kinder bei Erkrankung des Vaters ca.

8%, bei Erkrankung der Mutter 3% (89). Sind jedoch beide Eltern Diabetiker, liegt das Risiko der Kinder bei 20% (10). Das Erkrankungsrisiko für Geschwister eines Typ-1 Diabetikers ist bei eineiigen Zwillingen ca. bei 33% und hängt in den übrigen Fällen vom Ausmaß der HLA-Identität ab: HLA-identische Geschwister haben ein Risiko von ca. 15%, während HLA-haplotypidentische Geschwister ein Risiko von ca. 5% zeigen (89). HLA-verschiedene Geschwister hingegen, sind mit 1% kaum einem erhöhten Risiko an Typ1-Diabetes zu erkranken ausgesetzt (10).

	Erkrankungsrisiko
Vater	8%
Mutter	3%
Vater+Mutter	20%
Eineiige Zwillinge	33%
HLA-ident	15%
HLA-haplotypident	5%
HLA-verschieden	1%

HLA-Assoziationen:

Die bisher besten genetischen Marker sind Loci innerhalb der HLA-Region, die mit ungefähr 50% das genetische Risiko bestimmen (28; 98). Insbesondere Genotypen der MHC-2 Klasse (28) spielen eine prädisponierende Rolle, deren Produkte auf der Oberfläche von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden. Über 90% der Typ-1 Diabetiker haben die HLA-Merkmale DR3, DR4, DQ8 (47; 27; 2; 1; 28; 10; 31), während beim Nichtdiabetiker sich diese Antigene nur bei 40% finden (1). Durch die veränderten MHC-Moleküle werden Antigene, die bei der Pathogenese des Typ-1-Diabetes eine Rolle spielen gebunden, und den Rezeptoren der T-Zellen präsentiert (28).

Umgekehrt wirkt der Haplotyp DRB1*0403 protektiv vor Typ-1-Diabetes (19).

CTLA-4 Polymorphismen:

Das Auftreten von CTLA-4 Polymorphismen ist hauptsächlich bei zusätzlicher Schilddrüsenbeteiligung mit 64,3% zu sehen (17; 15). CTLA-4 ist ein Gen auf Chromosom 2q33 (76; 15) und wird auf aktivierten CD4- und CD8-Zellen exprimiert (9). Es ist in die negative Regulation des gesamten Immunsystems involviert, und regelt nicht die Immunantwort eines spezifischen Organs (15). CTLA-4 bindet kostimulierende Moleküle um eine T-Zellaktivierung zu verhindern (9). Die Verknüpfung mit CTLA-4 Polymorphismen ist bei Vorhandensein von Inselzellantikörper stärker ausgeprägt (15). Am öftesten ist der CTLA-4-Polymorphismus jedoch bei Autoimmunothyreopathien mit Inselzellantikörper mit 72,2% nachzuweisen. Außerdem zeigen Studien eine Abhängigkeit des CTLA-4-Polymorphismus vom HLA-Genotyp (15). So würden Diabetiker mit den Risiko-Haplotypen DRB1*0405-DQB1*0401 und DRB1*0901-DQB1*0303 erhöhte Anfälligkeit besitzen (15). Folglich erschließt sich, dass Polymorphismen der CTLA-4-Locus systemische Autoimmunität fördern, während die HLA-Gruppe das entsprechende Organ bestimmt (15).

Insulin VNTR-Locus:

Eine weitere genetische Prädisposition betrifft den Insulin VNTR-Locus. Ein Vorliegen von Polymorphismus in dieser Region ist mit einer Familien-Häufung von Typ-1-Diabetes und Autoimmunthyreopathie assoziiert (17).

CYP27B1:

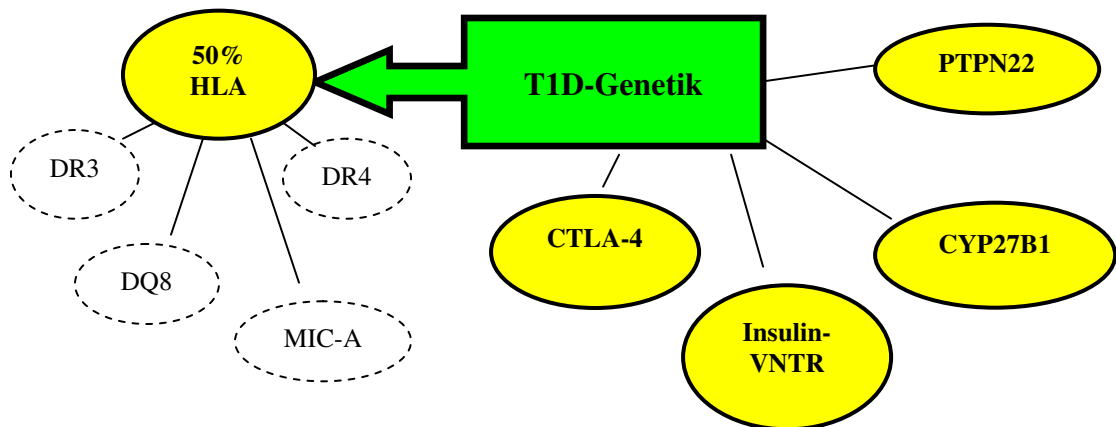
Eine Verknüpfung von Gen und autoimmuner Endokrinopathie besteht auch beim CYP27B1 Promoter-polymorphismus in Verbindung mit M.Addison, Hashimoto-Thyreoiditis, M.Basedow und Typ-1-Diabetes (18). Das Gen befindet sich auf Chromosom 12q13.1-13.3. (18). CYP27B1 ist ein mitochondriales P450 Enzym, das die Umwandlung zum aktiven Vitamin D katalysiert (18). Vitamin D moduliert das Immunsystem, indem es die Expression von HLA 2 auf endokrinen Zellen verhindert, T-Zellproliferation und Sekretion von inflammativen Zytokinen fördert (18). In Tiermodellen beugt es der Entwicklung von Typ-1-Diabetes und Autoimmunthyreopathien vor (18).

PTPN22:

Ein zusätzlicher genetischer geschlechtsabhängiger Risikofaktor ist das PTPN22-Gen (21). Das Gen ist auf Chromosom 1p13 in T-Zellen lokalisiert und codiert die Lymphoidspezifische Phosphatase (21; 9), die die Aktivierung zur Differenzierung über den T-Zell-Antigen-Rezeptor verhindert (21). Aufgrund dessen können spontan aktivierte T-Zellen vermieden werden (21). Mutationen hingegen, wie zum Beispiel die Mutation PTPN22 1858T, ermöglichen insbesondere bei weiblichen Personen das Potential einer hyperreaktiven pathologischen T-Zell Antwort (21).

MIC-A:

MIC-A (MHC-1-related gene A) ist generell mit Autoimmunerkrankungen verbunden (9). Die Expression des Proteins ist besonders im Thymus lokalisiert. Man vermutet, dass es mit dem NKG2D-Rezeptor interagiert, der für die selektive T-Zellreifung im Thymus wichtig erscheint (9). Bei Polymorphismen, die vor allem bei Typ-1 Diabetes, Zöliakie (induziert durch Gliadinkontakt) und M.Addison bestätigt sind, würde so die Immuntoleranz verloren gehen.



Histologie:

Histologisch besteht beim Typ-1 Diabetes mellitus primär eine Insulitis. Nach mehrjährigem Verlauf sind die B-Zellen entweder verschwunden, oder nur noch einzeln sichtbar. Das Pankreas atrophiert (1). Dabei lassen sich sowohl

autoreaktive zytotoxische T-Lymphozyten, als auch in über 75% Inselzell-Autoantikörper (ICA) nachweisen (2; 10).

Autoantikörper:

Je nach Zielantigen lassen sich die Autoantikörper in zytoplasmatische Inselzellantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Antikörper gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD) sowie gegen Tyrosinphosphatase IA-2 (IA-2) einteilen (28; 97). In 80% der Fälle können Autoantikörper gegen GAD (28), in 70-80% zytoplasmatische Inselzellantikörper (28) und in 60% IA-2 Antikörper gefunden werden (14; 13). Autoantikörper gegen Insulin hingegen sind ausnahmslos bei Kindern nachzuweisen (28).

<i>T1D-Autoantikörper</i>
<i>ICA (70-80%)</i>
<i>GAD (80%)</i>
<i>IA-2 (60%)</i>
<i>IAA (Kindheit)</i>

Bereits in der präklinischen Phase sind die Antikörper hochtitrig im Serum vorhanden (2; 1), und sinken nach dem Untergang der B-Zellen wieder ab und werden negativ (2; 28). Genauso spricht eine verminderte C-Peptid Konzentration für eine fortschreitende B-Zellzerstörung (13). Die Reihenfolge der Autoantikörper erscheint sequentiell geregelt, wobei bei kleinen Kindern zytoplasmatische Inselzellantikörper zuerst nachweisbar sind (16; 9; 97), gefolgt von Insulinantikörper, GAD und schließlich IA-2 (32; 98).

Sind im Alter von 2 Jahren bereits mindestens zwei Autoantikörper vorhanden, so soll mit einer sicheren Diabetesentwicklung noch vor dem 10. Lebensjahr zu rechnen sein (10), während bei erstgradigen Verwandten mit allen Antikörpern ein 75%iges Risiko für die nächsten 5 Jahre bestehen sollte. Verwandte mit nur einem Antikörper hingegen, haben ein 25%iges Risiko der klinischen Manifestation (9). Die Erkrankungswahrscheinlichkeit scheint auch für die nächsten Jahre unverändert hoch, wonach noch 30 % Diabetes entwickeln (9). Das heißt, je höher

der Titer und die Anzahl der Antikörper, eher als ein spezieller Antikörper, um so wahrscheinlicher ist die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes in den nachfolgenden Jahren (27; 28; 98).

Klinik:

Erst wenn die Zahl der B-Zellen auf 20% vermindert ist, zeigen sich klinisch Symptome (27; 10). Meist im Gefolge eines Infektes, kann dann aber noch einmal eine kurze Verbesserung unter effektiven Therapie eintreten („Honey-moon-Phase“), bevor es zur vollständigen Insulinabhängigkeit kommt (1). Charakteristischerweise nehmen die Kinder innerhalb kürzester Zeit an Gewicht ab, verbunden mit Exsikkose. Sie klagen über ständiges Durstgefühl und müssen häufig Wasserlassen. Gelegentlich treten auch Erbrechen, Bauchschmerzen und nächtliche Wadenkrämpfe auf (89). Zu den typischen Symptomen zählen weiters Leistungsabfall und unerklärbare Müdigkeit (10). Hautbefall, zum Beispiel Pruritus oder rezidivierende Candida-Infektionen, Menstruationsunregelmäßigkeiten bei Mädchen, sowie Sehstörungen stellen ebenfalls klinische Zeichen eines Diabetes dar (10). Im Gegensatz zum Typ-2 Diabetes leiden Typ-1 Diabetiker jedoch an einer sehr labilen Stoffwechsellage mit starker Ketoseneigung, die sich durch Mundgeruch nach Aceton und vertiefte Atmung, der sogenannten Kussmaul-Atmung bemerkbar macht (105).

T1D-Symptome	
<i>Gewichtsabnahme</i>	<i>Müdigkeit</i>
<i>Exsikkose</i>	<i>Dysmenorrhoe</i>
<i>Polyurie</i>	<i>Haut</i> <i>(Pruritus, rez. Infektionen)</i>
<i>Polydipsie</i>	<i>Ketoseneigung</i> <i>(Acetongeruch,</i> <i>Kussmaulatmung)</i>
<i>Erbrechen</i>	<i>Wadenkrämpfe</i>
<i>Bauchschmerzen</i>	<i>Sehstörungen</i>

Diagnostik:

Das Hauptkriterium eines Typ-1 Diabetes mellitus stellt die Hyperglykämie dar. Zur Bestimmung des Blutzuckers werden die Nüchtern-Plasma-Glukose, der Gelegenheitsblutzucker, sowie der orale Glukose-Toleranz-Test (OGTT) herangezogen (10). Als Ergänzung dienen weiters Glukose-Werte im Harn und Messungen von Ketonkörpern im Blut (10). Der pH-Wert fällt in den sauren Bereich bei reduzierten Bikarbonat-Werten. Die Osmolarität, hingegen, steigt sowohl im Blut, als auch im Liquor an (105). Der meist erhöhte HbA1c-Wert sollte als Kontrolle regelmäßig überprüft werden, sowie eine Suche nach Autoantikörpern kann durchgeführt werden (105). Als erstes Zeichen einer Typ-1 Diabetes Manifestation lässt sich eine erniedrigte Erste-Phase-Insulin Konzentration feststellen, welche eine erste Abnahme der B-Zellen darstellt (9). Das heißt, nach deszendierendem Verlauf des Erste-Phase-Insulins, folgen pathologische Glukosetoleranztests und schließlich entwickelt sich die Klinik.

	Nüchtern- Plasma- Glukose	OGGT (2h-Wert)
T1D	< 126mg/dl	≥ 200mg/dl

Komplikationen:

Akute Komplikationen:

Zu den akuten Komplikationen eines Diabetes mellitus zählen die Hypoglykämie, sowie das Coma diabeticum, das hyperosmolare und ketoazidotische Koma (105).

Das ketoazidotische Koma, typisch für Typ-1 Diabetiker, zeigt sich klinisch vor allem in Form von Müdigkeit, Polyurie, Bauchschmerzen, tiefe Atmung und Exsikkose (106). Infolge des absoluten Insulinmangels beginnen die Blutzuckerwerte bei 350mg/dl. Aufgrund der Lipolyse sind große Mengen an Ketonkörpern sowohl im Blut, als auch im Urin nachweisbar (105). Folglich kommt es zur Entwicklung einer Azidose. Im Labor zeigen sich weiters eine erhöhte

Osmolarität, Hypovolämie, ein Elektrolytverlust, eine Azidose, sowie ein Kalium-Shift.

Das hyperosmolare Koma tritt, hingegen, gehäuft bei Typ-2 Diabetes mellitus Patienten auf. Dabei wird durch geringe Mengen Insulin die Lipolyse gehemmt und auf diese Weise eine Ketose verhindert. Im Gegensatz zum ketoazidotischen Koma atmen die Patienten in Form einer Tachypnoe schneller (10). Polydipsie, Polyurie, Appetitlosigkeit und Schwäche zählen zu den Symptomen (10). Im Labor kann die Glukose bis über 1000mg/dl ansteigen (89).

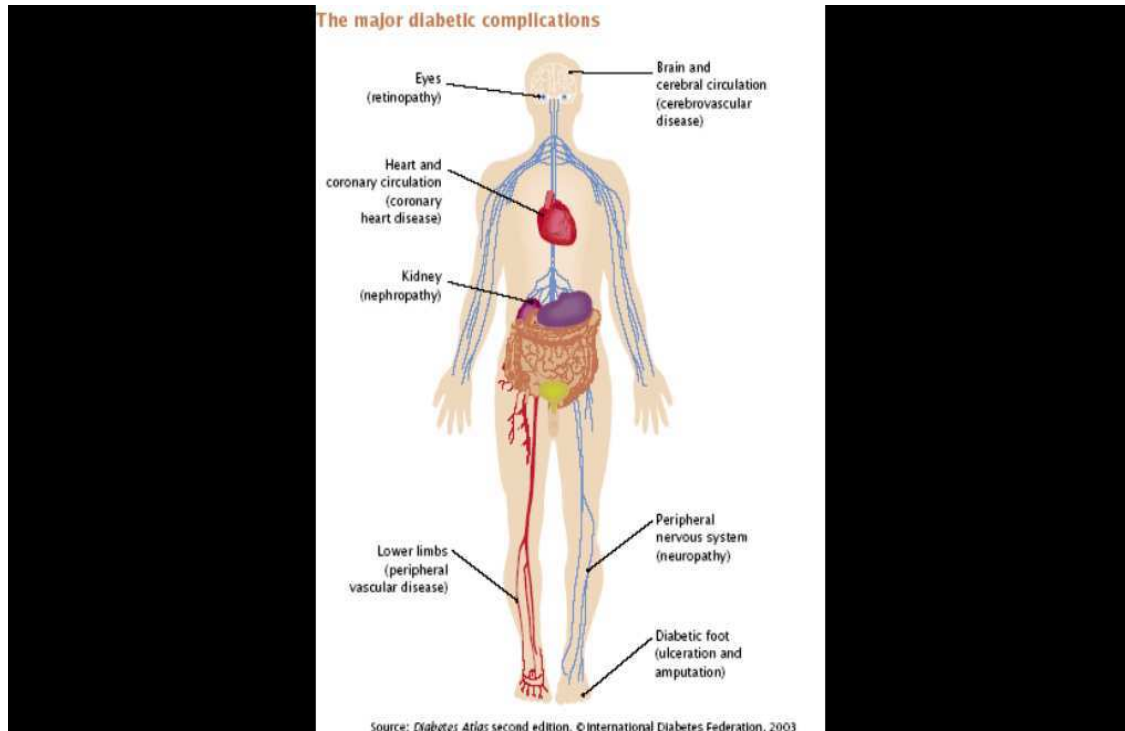
Fehlende Nahrungseinnahme, erhöhte Insulindosierungen, Infekte, starke körperliche Belastung oder Alkoholgenuss können akut zu lebensbedrohlichen Hypoglykämien führen (10). Hypoglykämische Symptome treten meist erst bei Werten unter 50mg/dl auf (105). Bei häufigen Hypoglykämien vermindert sich die sogar Hypoglykämiewahrnehmung, so dass Warnsymptome oft nicht mehr rechtzeitig wahr genommen werden (10).

<i>Hypoglykämie-Symptome</i>	
<i>Heißhunger</i>	<i>Unruhe</i>
<i>Übelkeit, Erbrechen</i>	<i>Schwitzen</i>
<i>Schwäche</i>	<i>Tremor</i>
<i>Kopfschmerzen</i>	<i>Tachykardie</i>
<i>Reizbarkeit</i>	<i>Konzentrationsschwäche</i>
<i>Koordinationsstörungen</i>	<i>Verwirrtheit</i>

Chronische Komplikationen:

Weiters finden sich bei längerer Krankheitsdauer in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert eine diabetische Mikro- und Makroangiopathie (10). Die Folgen zeigen sich in Form einer Glomerulosklerose, einer Polyneuropathie, eines Katarakt, Aneurysmen mit Netzhautblutungen, sowie einer generalisierten Atherosklerose (2; 1; 10). Daraus resultieren eine Niereninsuffizienz, Erblindung, sensorische und motorische Störungen wie Parästhesien und schlaffe Lähmungen, hohes Risiko für einen Myokardinfarkt sowie Hirninfarkt, und das diabetische Fußsyndrom (1; 10). Außerdem weisen Diabetiker eine gesteigerte Infektionshäufigkeit auf und sind nicht selten von weiteren Autoimmunopathien betroffen. So besitzen Typ-1 Diabetiker und deren erstgradige Verwandte ein erhöhtes Risiko insbesondere für

die Autoimmunthyreopathie, Zöliakie, M.Addison und autoimmunen Polyendokrinopathie-Syndromen, welche Krankheitsbilder im Folgenden beschrieben werden.



Diabetes Atlas 2nd Edition, International Diabetes Federation 2003

C. Autoimmunthyreopathie

Definition:

Die beiden Hauptvertreter dieser Erkrankung sind zum einen die Autoimmunthyreoiditis vom Hashimoto-Typ, sowie zum anderen der M.Basedow (29). Während die Klinik der Hashimoto-Thyreoiditis von Hypo- bis zu Hyperthyreosesymptomen reicht, ist der M.Basedow immer mit einer Schilddrüsenüberfunktion vergesellschaftet (28).

Epidemiologie:

Generell ist eine Hyperthyreose als Folge einer Hashimoto-Thyreoiditis selten zu

sehen. Es besteht eine Prävalenz von 1% wie in der Normalbevölkerung (11; 25; 9). Dagegen wird eine Unterfunktion der Schilddrüse häufig beobachtet. Dazwischen existieren variable Übergangsformen, die sich erst im Verlauf eindeutig klassifizieren lassen (28). Dazu gehört auch die Postpartum-Thyreoiditis, die sich in der Frühphase wie eine Basedow-Hyperthyreose präsentiert, und im weiteren Verlauf von der Hashimoto-Thyreoiditis nicht mehr zu unterscheiden ist (28). In der Literatur wird die Postpartum-Thyreoiditis mit einer Prävalenz von 3-9% in der Allgemeinbevölkerung angegeben, wobei Mädchen mit Typ-1-Diabetes eine 3-fach höhere Inzidenz zeigen (28).

Autoantikörper:

Bei Autoimmunthyreopathien treten bereits vor der Manifestation der Klinik Autoantikörper auf (23; 25).

Zu diesen zählen Autoantikörper gegen Thyroidperoxidase (TPO), welches Enzym für die Bildung von T3 und T4 verantwortlich ist (94). Weiters werden Antikörper gegen Thyreoglobulin (TG) (94), eine Speicherform der Schilddrüsenhormone, produziert, sowie Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor und gegen den Jodidtransporter (28).

<i>AIT-Antikörper</i>
<i>TG</i>
<i>TPO</i>
<i>TSH-Rezeptor</i>
<i>Jodidtransporter</i>

Während beim M.Basedow bei 80-90% der Patienten stimulierende Antikörper gegen den TSH-Rezeptor zu finden sind, treten diese bei der Hashimoto-Thyreoiditis selten auf (28). Im Gegensatz zum M.Basedow wirken die TSH-Rezeptor-Antikörper bei Hashimoto-Erkrankten auch meist blockierend (28).

Eine Autoimmunreaktion gegen den Jodidtransporter sollte hingegen schon bei 12-20% der Hashimoto-Patienten nachzuweisen sein (28).

Am häufigsten jedoch werden von 95% der Autoimmunthyreoiditis-Erkrankten

TPO-Autoantikörper produziert, welche auch bei 13% der gesunden Normalbevölkerung auftreten (9).

TG-Antikörper befinden sich mit einer Häufigkeit von 70% an zweiter Stelle und werden ebenfalls in der Normalbevölkerung bis zu 11% beobachtet (9).

Während TPO-Antikörper als die sensitivsten Marker für eine Hashimoto-Thyreoiditis, als auch für den M.Basedow gelten und am Prognose aussagekräftigsten scheinen, wird als Screeningmethode zusätzlich die Messung der TG-Antikörper empfohlen. In einer Studie von *Kordonouri et al* konnte auf diese Weise die Prävalenz einer autoimmunbedingten Hypothyreose signifikant gesteigert werden (23).

Auto-antikörper	AIT	Normal-bevölkerung
TPO	95%	13%
TG	70%	11%

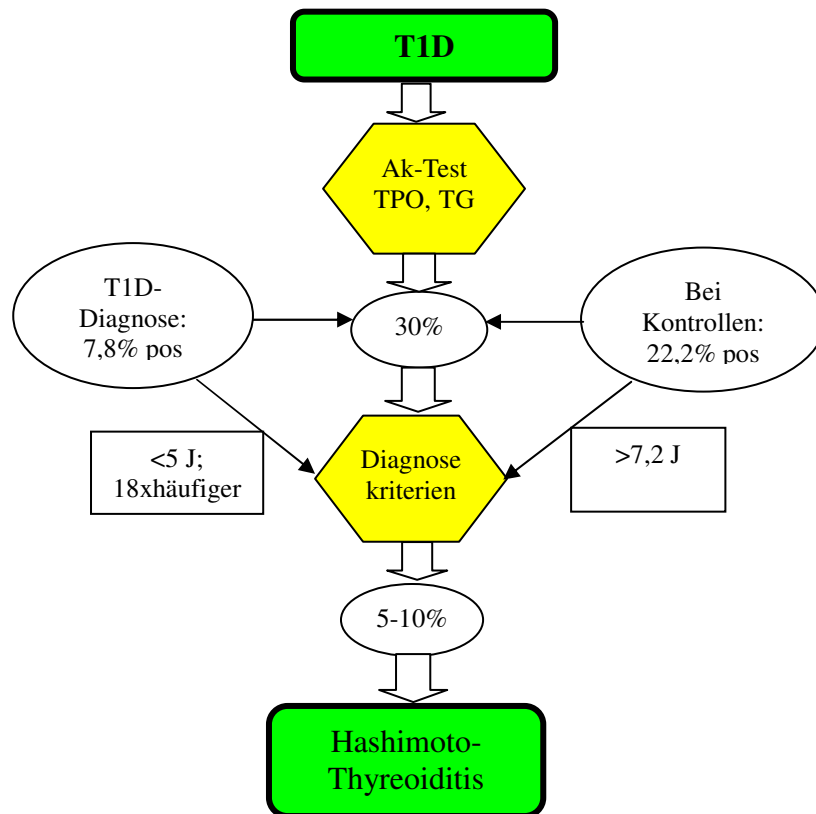
Autoimmunthyreopathie und Typ-1 Diabetes Mellitus:

Patienten mit Immunthyreopathien und deren erstgradige Verwandte weisen eine Prädisposition für weitere endokrine und nicht-endokrine Immunopathien auf (38). Sehr häufig ist mit einer immunbedingten Schilddrüsenerkrankung eine Typ-1 Diabetes mellitus assoziiert.

Typischerweise geht der Typ-1 Diabetes mellitus der Autoimmunthyreopathie um Jahre voraus (28; 85).

Im Krankheitsverlauf weisen bis zu 30% Typ-1-Diabetiker Schilddrüsenantikörper auf (13). Zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose reagieren davon aber nur 7,8% positiv (12). 5-10% der 30% antikörperpositiven Typ-1 Diabetiker führen schließlich zum klinischen Bild einer Hypothyreose (6; 11; 28; 12).

Die Entwicklung von latenter zu manifester Unterfunktion der Schilddrüse erfolgt im Durchschnitt nach 5 Jahren (23), wobei Antikörperpositive zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose früher und 18 Mal häufiger erkranken (12). Schilddrüsenantikörpernegative bei der Typ-1 Diabetesdiagnose dagegen, zeigen meist erst 7,2 Jahre später klinische Symptome (12).



Außerdem gilt, je jünger der Patient bei der Typ-1 Diabetesmanifestation ist, desto wahrscheinlicher trägt er das Risiko einer zukünftigen zusätzlichen manifesten Autoimmunthyreopathie (68). So erkrankten in einer Studie von *Goodwin et al* 36% Typ-1 Diabetiker an einer Autoimmunthyreopathie, deren Diabetesdiagnose vor dem 3. Lebensjahr gestellt wurde und nur 14% Typ-1 Diabetiker mit Diabetesdiagnose nach dem 4. Lebensjahr (68).

Umgekehrt ist die Manifestation eines Typ-1 Diabetes mellitus bei einer vorbestehenden Immunthyreopathie eher ein seltenes Ereignis (68; 29). Nur 2,3% Kinder mit einer Autoimmunthyreopathie weisen Inselzellantikörper auf (17; 68).

Wichtig erscheint, dass die Autoimmunthyreoiditis bei vorbestehendem Typ-1 Diabetes die häufigste assoziierte autoimmune Endokrinopathie darstellt (13; 22). Laut Langzeitstudien tragen auch erstgradige Verwandte Typ-1-Diabetiker mit 22-44% ein erhöhtes Risiko der Autoimmunthyreoiditis (17).

Bildgebung:

Die Ultraschalldiagnostik stellt ein wichtiges diagnostisches Instrument der

Autoimmunthyreopathie dar. Sonographisch findet sich eine inhomogene, diffuse Hypoechogenität. Die Schilddrüse ist beim M.Basedow und der Hashimoto-Thyreoiditis in der Regel vergrößert, sie kann aber auch normal groß sein (11; 23). Duplexsonographisch sieht man häufig eine verstärkte Durchblutung (29).

Genetik:

HLA-Konstellation:

Als genetische Grundlage bestehen enge Assoziationen zu HLA-Allelen mit Ähnlichkeit zu Typ-1-Diabetiker (14). So hat man Verknüpfungen mit dem HLA-Typ DR5 und DR3 beobachtet (29), insbesondere mit HLA-DR3-DQB1*0201 (95). DR4 jedoch, konnte als alleinig dem Typ-1-Diabetes zugehörig, ausgeschlossen werden (17).

In einer Studie von *A.A.Zeitlin* konnte DR7 als protektiv gegenüber Autoimmunreaktionen gegen die Schilddrüse beobachtet werden.

CTLA-4, VNTR, PTPN22:

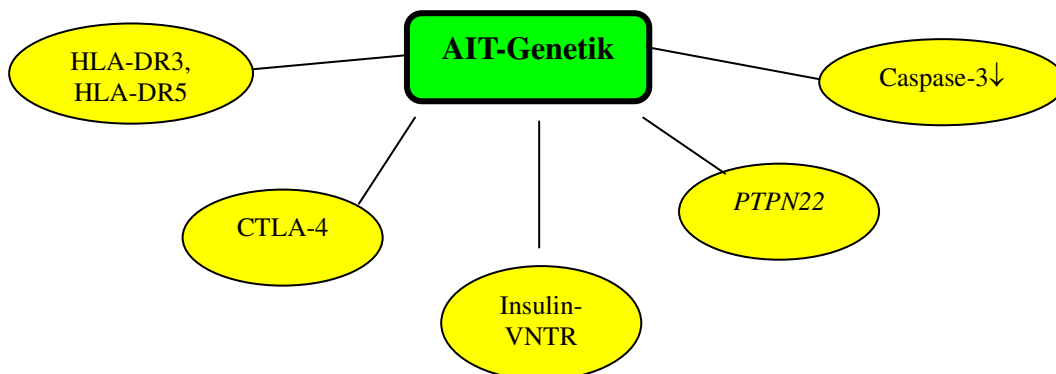
Verknüpfungen zum CTLA4-Gen sind in Zusammenhang mit Inselzellantikörper erforscht (17; 59; 33) und Assoziationen zum Insulin VNTR-Locus sind nachgewiesen (17). Die Vergesellschaftung zum Insulin VNTR-Locus konnte in der Kombination von Typ-1 Diabetes mellitus mit Hypothyreose, M.Basedow ausgeschlossen, erkannt werden (17).

Als empfänglicher Locus für M.Basedow wurde dafür das PTPN22-Gen bewiesen (33, 79).

Caspase-3:

Ein wichtiger Fund in Verbindung mit der Autoimmunthyreopathie stellt eine Verminderung der Caspase-3 in peripheren T-Zellen dar (53). Die Caspase-3 findet in Lymphozyten ihre höchste Expression und ist für die Signaltransduktion bei der Apoptose zuständig. Bei Fehlen oder verminderter Konzentration dieses

Enzyms fällt die Apoptose aus und autoreaktive T-Zellen persistieren. Die periphere Toleranz ist aufgehoben, Autoimmunität resultiert (53). Die Expression der Caspase-3 wurde bereits in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Antikörper und Hormontherapie geprüft. Es konnte aber kein signifikanter Einfluss gefunden werden (53). Sowohl Kindern, als auch Erwachsenen jeden Geschlechts mit einer Autoimmunthyreoiditis besitzen verminderte Caspase-3 Konzentrationen (53).



Pathogenese:

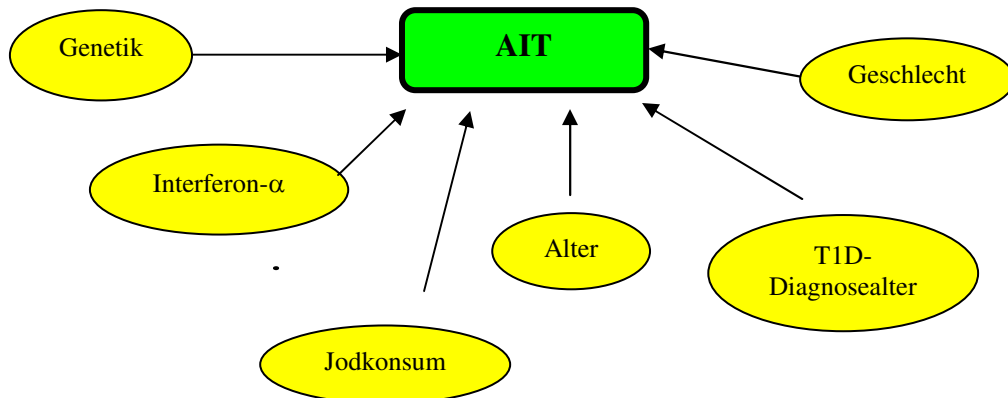
Neben der genetischen Basis und Umwelteinflüssen werden auch Geschlechtshormone als prädisponierend für die Entwicklung einer Autoimmunthyreopathie beschrieben (29; 68). Klinische prospektive Studien zeigen, dass Autoimmunthyreopathien vor allem bei Frauen, in der Schwangerschaft und Pubertät (11; 13; 14; 17; 23; 68; 22; 35; 95; 94) auftreten. Östrogen- und Androgenrezeptoren konnten auf Immunzellen nachgewiesen werden, was eine mögliche direkte Rolle der Hormone auf das Immunsystem impliziert. Dies könnte also als Erklärung für den Geschlechtsunterschied mit Überwiegen des weiblichen Geschlechts für die Hashimoto-Thyreoiditis dienen, sowie auf die Aktivierung des Immunprozesses im Zusammenhang mit der Schwangerschaft hindeuten (28).

Zusätzlich hängt das Auftreten von Thyroidperoxidase-Antikörper auch mit dem Diabetes-Diagnosealter der Erkrankten zusammen (13; 23; 35; 31). Mit den Erkrankungsjahren steigt nämlich die Zahl der Antikörper und Funktionseinschränkungen nehmen zu (23; 31). So resultiert bei jung

diagnostizierten Typ-1 Diabetikern nach langer Krankheitsdauer mit größerer Wahrscheinlichkeit ein Organbefall (22; 94).

Weiters existieren geographische Unterschiede mit höherer Inzidenz in Gebieten mit gesteigerten Jodkonsum (13; 94; 17; 29).

Überdies konnten als Triggerfaktoren für die Bildung von Schilddrüsenantikörper auch eine Interferon- α Therapie identifiziert werden (23).



Klinik:

Wie erwähnt stellt sich eine Autoimmunthyreopathie in klinisch 2 funktionell unterschiedlichen Formen dar. Während eine Hyperthyreose mit Herzrasen, Schweißneigung, Gewichtsverlust trotz gesteigerten Appetits, Kurzatmigkeit, Diarrhoe, Muskelschwäche und Tremor, sowie Konzentrationsschwierigkeiten einhergeht, führt eine Hypothyreose meist zu Müdigkeit, Depression, Kälteintoleranz, Obstipation, Gewichtszunahme, Hypotonie und Bradykardie (71).

Als Folge des gemeinsamen Auftretens der beiden Erkrankungen AIT und Typ-1 Diabetes mellitus beobachtet man häufig Wachstumsstörungen, Menstruationsprobleme, schlechtes Allgemeinbefinden, Arrhythmien, Gewichtsverlust, Dyslipidämie sowie schwierige Diabeteskontrolle (13; 70).

Eine Hyperthyreose geht mit erhöhten Insulinverbrauch und Hyperglykämie einher. Die Glukoneogenese in der Leber ist gesteigert, die gastrointestinale Absorption erhöht und die Insulin-Resistance wahrscheinlich vermehrt (70). Im Rahmen einer Thyreotoxikose könnte so ein latenter Typ-1 Diabetes mellitus demaskiert werden (70). Eine Hypothyreose jedoch, bedingt durch verminderte Glucoseaufnahme aus dem Darm und reduzierten Insulinverbrauch, führt zu

rezidivierenden Hypoglykämien (13; 23; 70). Weiters komme es gehäuft zur Dyslipidämie mit erhöhten Triglyceriden und LDL (70).

In der Realität werden diese typischen Zeichen einer beginnenden Autoimmunthyreopathie jedoch häufig verkannt und als Sekundärkomplikation im Rahmen eines Diabetes mellitus gesehen (28). So können die bei Hypothyreose vermehrt auftretenden prätibialen Ödeme und Schwellneigung als beginnende Nephropathie, Adynamie und Muskelschmerzen als periphere Polyneuropathie fehlinterpretiert werden (28). Die Hyperthyreose mit Gewichtsabnahme könnten der Stoffwechselentgleisung, die erhöhte Stuhlfrequenz einer autonomen intestinalen Neuropathie zugeordnet werden (28).

AIT-Symptome bei T1D	
<i>Hyperthyreose</i>	<i>Hypothyreose</i>
<i>Erhöhter Insulinverbrauch</i>	<i>Rez. Hypoglykämien</i>
<i>Hyperglykämieeigung</i>	<i>Reduzierter Insulinverbrauch</i>
<i>Gewichtsabnahme</i>	<i>Dyslipidämie</i>
<i>Diarrhoe</i>	<i>Ödeme</i>
<i>Tremor</i>	<i>Muskelschmerzen</i>
<i>Nervosität</i>	<i>Adynamie</i>
<i>Schlechtes Allgemeinbefinden, Wachstumsstörungen, Arrhythmien, Menstruationsprobleme</i>	

Diagnose:

Die Amerikanische Diabetes Gesellschaft (ADA) empfiehlt bei Beginn einer Diabeteserkrankung, bei Hyper-, oder Hypothyreosezeichen, und als Verlaufskontrolle alle 1 bis 2 Jahre ein TSH-Screening (23), um eine beeinträchtigte Schilddrüsenfunktion zu erkennen. Als Ergänzung und um subklinische Fälle nicht zu übersehen, sollte ein Antikörperscreening durchgeführt werden. Manche Autoimmunthyreopathie-Betroffene weisen jedoch keine Autoantikörper auf (6). Weiters können Fluktuationen der Autoantikörperbildung bis zum völligen Verschwinden auftreten. Laut einer Studie von *Glastras et al*,

sollten, angesichts des hohen negativ prädiktiven Wertes eines Antikörper-Screenings zum Diagnosezeitpunkt von Typ-1-Diabetes, Untersuchungen mit einem Intervall von 2 bis 3 Jahren nach Diabetesdiagnose ausreichend sein (12). Weitere wissenschaftlich Studienergebnisse zeigen jedoch eine besondere Rolle jährlicher Prüfungen auf Antikörper und TSH-Werte (23), insbesondere ab dem 12.Lebensjahr, beziehungsweise ab der Pubertät, insbesondere bei Mädchen, sowie bei Kindern mit einer Diabetesdauer von über 9 Jahren und Kinder mit weiteren Autoimmunopathien (99). Überdies sollten bei Typ-1 Diabetiker während einer Schwangerschaft genau auf Schilddrüsenveränderungen geachtet werden (6). „In Anbetracht der doch beträchtlichen Konsequenzen einer Autoimmunthyreoiditis hinsichtlich Wachstum und körperlicher Entwicklung erscheint uns besonders für das Kindes- und Jugendalter regelmäßiges Screening sowie die Aufrechterhaltung einer euthyreoten Stoffwechsellage von besonderer Bedeutung: Patienten mit Thyreoiditis Hashimoto werden an unserer Klinik in jedem Fall mit Thyroxin substituiert“ (11). Die Substitution mit Thyroxin bei noch subklinischen Fällen, oder gar bei Typ-1-Diabetikern mit euthyreoter Stoffwechsellage, steht in Diskussion (96).

D. Zöliakie

Definition:

Die Zöliakie, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, stellt eine Glutenunverträglichkeit dar, charakterisiert durch Zerstörung der intestinalen Mikrovilli mit Kryptenhyperplasie (47). Verschiedene klinische Symptome des Gastrointestinaltrakts, sowie extraintestinale Manifestationen präsentieren sich. Der Großteil zeigt sich jedoch asymptomatisch.

Epidemiologie:

Zöliakie stellt eine nicht seltene Erkrankung dar, die vorwiegend im Kleinkindalter

mit einer Prävalenz von 1% auftritt (63). Jedoch existiert sie in der Mehrheit stumm mit einer Häufigkeit von 1:250 in der Normalbevölkerung (9). Abhängig von der geographischen Lage besteht in den nordeuropäischen Ländern wie Finnland mit 2,4% ein größeres Risiko an einer Zöliakie zu erkranken (74; 9).

Ätiologie:

Als Auslöser der Autoimmunreaktion wurde Gliadin identifiziert (47), ein Bestandteil des Klebereiweißes (Gluten), das in Weizen, Roggen, Gerste, Hafer und den daraus gewonnenen Mehlen vorkommt (48). In der Lebensmittelindustrie setzt man es aber auch in Stabilisatoren, Emulgatoren, Geschmacksverstärker, Trägerstoffen und Gewürzen ein (48).

Als Beweis führt das Vermeiden von Gluten und den damit verbundenen Proteinen zu einer Verbesserung der Histologie und der klinischen Zeichen (13; 47; 63). Bei glutenfreier Kost verschwindet die Klinik in wenigen Wochen, histologisch nimmt die Erholung der Mukosa Monate bis zu einem Jahr in Anspruch (47). Ohne Einhaltung der Diät verschlechtern sich die Schleimhautläsionen progressiv. So tragen Zöliakie-Patienten ohne glutenfreie Diät ein größeres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (63).

In Zusammenhang mit Typ-1 Diabetes mellitus soll eine glutenfreie Ernährung zur Besserung der HbA1c-Werte führen (63; 47; 34). Die Absorption eingenommener Medikamente wird gesteigert. Die meisten wissenschaftlichen Arbeiten widersprechen jedoch, und beweisen das Gegenteil, also ohne Wirkung auf die diabetische Stoffwechselkontrolle. Weiters konnte im Rahmen einer glutenfreien Diät eine Reduzierung zusätzlicher Immunopathien gezeigt werden (63). So würden sich organspezifische Antikörperkonzentrationen des Pankreas und der Schilddrüse nach strenger Diät verringern (63). Diesbezüglich hätten Zöliakie-Patienten proportional zur Glutenexposition ein erhöhtes Risiko weiterer Immunopathien (66).

Klinik:

Als Klinik präsentieren sich sowohl gastrointestinale, als auch extraintestinale

Krankheiten. Bei kleinen Kindern stellen Steatorrhoe, abnormale Stühle und geblähtes Abdomen die typischen Symptome dar. Wachstumsverzögerung und Gedeihstörungen müssen an eine Zöliakie denken lassen. Bei älteren Kindern treten Unfruchtbarkeit, Knochenmineralisierungsstörungen wie Osteoporose, Zahnschmelzdefekte, Malabsorption, Gewichtsabnahme hinzu. Eine Dermatitis herpetiformis, perniziöse Anämie, Hypokalzämie und kompensatorischer Hyperparathyreoidismus zählen zu den weiteren Symptomen (63; 47). Außerdem beobachtet man psychiatrische und neurologische Erscheinungsbilder. Assoziationen mit gastrointestinalen Lymphomen sind beschrieben (63), wobei hauptsächlich im ersten Erkrankungsjahr ein höheres Risiko für Malignome bestehe (9). Ernsthafte Komplikationen wie Ataxie, periphere Neuropathie und Hirnatrophie zählen zu den Folgen.

Zöliakie-Symptome	
<i>Steatorrhoe</i>	<i>Knochenmineralisationsstörungen</i>
<i>geblähtes Abdomen</i>	<i>Malabsorption</i>
<i>Wachstumsverzögerung</i>	<i>Gewichtsabnahme</i>
<i>Dermatitis herpetiformis</i>	<i>Zahnschmelzdefekte</i>
<i>Perniziöse Anämie</i>	<i>Lymphome</i>
<i>Periphere Neuropathie</i>	<i>Ataxie</i>

In den meisten wissenschaftlichen Untersuchungen zeigt sich die Zöliakie in 90% der Patienten jedoch klinisch stumm (9; 11; 13; 28; 47).

In diesen Fällen kann die Erkrankung nur laborchemisch (TTG, EMA bis zu 10%) mit abschließender Dünndarmbiopsie diagnostiziert werden (11). Ebenfalls treten sogenannte latente Fälle mit ausschließlicher Antikörperproduktion ohne Organbefall nicht selten auf.

In Verbindung mit einer Typ-1 Diabetes Manifestation zählen niedrige Eisen- und Folsäurespiegel zu den häufigsten Laborveränderungen und werden oft verkannt. Wie bereits erwähnt zeigen sich negative Auswirkungen auf den Diabetesverlauf. Die metabolische Kontrolle des Diabetes verläuft dann schwierig und Hypoglykämien werden häufig (47).

Zöliakie und T1D
<i>Hypoglykämie</i>
<i>Fe-Spiegel↓</i>
<i>Folsäure-Spiegel↓</i>
<i>Zöliakie-Symptome</i>

Bei latenten antikörperpositiven Formen hingegen, konnte kein Einfluss auf den Glucose-Stoffwechsel nachgewiesen werden.

Autoantikörper:

Infolge der Autoimmunreaktion sind bei der Glutenunverträglichkeit Autoantikörper gegen Endomysium (EMA) sowie gegen Gliadin vorhanden (28). Als hauptverantwortliches Autoantigen der Endomysiumantikörper konnte die Gewebstransglutaminase (TTG) identifiziert werden.

Zöliakie-Antikörper
<i>Anti-Gliadin</i>
<i>EMA-Ak</i>
<i>TTG-Ak</i>

Die EMA und TTG stellen vergleichbare sehr sensitive und spezifische Marker für Diagnose und Kontrolle dar. Bei ungefähr 95% an Zöliakie Erkrankten sind sie nachzuweisen (9). Bei unbehandelten Fällen kann zumindest einer der Autoantikörper nachgewiesen werden (83) Während die EMA minimal spezifischer sind, weisen Anti-TTG eine geringe höhere Sensitivität auf (83). Für Verlaufskontrollen werden gemäß einer Studie von *J.-J.Baudon et al* Anti-TTG empfohlen (83). *Hansson et al* zufolge, sind sie bereits nach 12 Wochen glutenhaltiger Kost identifizierbar (83). Da EMA und Anti-TTG Immunglobuline der IgA-Klasse darstellen, entstehen bei IgA-Defizienzen, die mit der Zöliakie in 2% verknüpft sind, falsch negative Ergebnisse (63; 74). Daher sollte jene Patienten auf IgG-Antikörper gegen Gliadin untersucht werden.

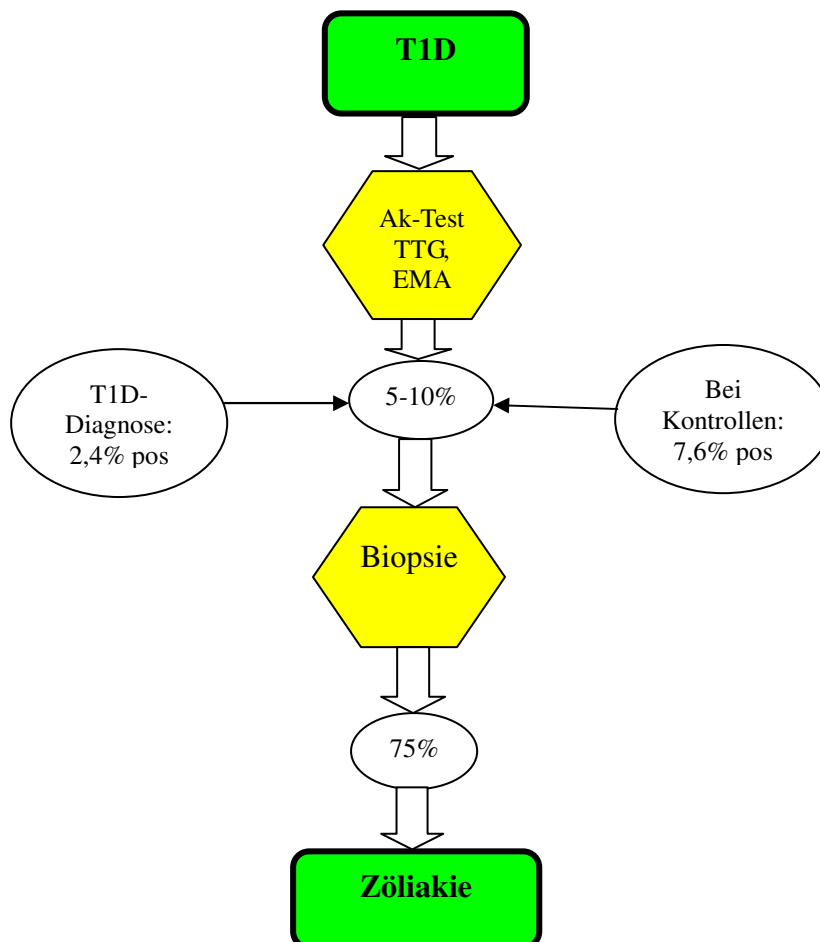
Für generelles Screening sind IgG-Autoantikörper gegen Antigliadin hingegen, aufgrund niedriger Sensitivität (12) und Spezifität nicht länger empfohlen (83).

Zöliakie und Typ-1 Diabetes mellitus:

Seit über 30 Jahren ist die Assoziation zwischen Typ-1 Diabetes mellitus und Zöliakie besonders bei Pädiatern bekannt (47).

Während Patienten mit einer klinisch manifesten und diagnostizierten Zöliakie nur selten an Typ-1-Diabetes erkranken (11), dafür aber meist mit ausgeprägter Klinik (66), präsentieren ungefähr 5-10% Diabetiker entweder EMA oder TTG Antikörper (28). 75% dieser Antikörperpositiven zeigen auffällige Biopsiefunde (9). Die Prävalenz einer Zöliakie bei Typ-1-Diabetiker beträgt somit zwischen 1 und 8,3% (12; 50). Zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose werden nur 2,4% Antikörperpositive gefunden (12). Bei Antikörpernegativen entwickelt sich dann eine Serokonversion im Schnitt 2,8-10,2 Jahre später (12).

Das Durchschnittsalter der Typ-1 Diabetiker mit EMA ist ähnlich wie bei der Autoimmunthyreopathie mit 5 Jahren geringer, als das jener ohne Antikörperbildung zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose (64).



Wichtig erscheint, dass bei Patienten mit Zöliakie und Typ-1 Diabetes, sowie deren erstgradige Verwandte, ein größeres Risiko einer weiteren Immunopathie besteht, als bei jenen, die nur an einer Zöliakie oder an einem Typ-1 Diabetes erkrankt sind (64; 65).

Erstgradige Verwandte von Typ-1-Diabetikern weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko von 10-25% für die Glutenunverträglichkeit auf (38). Eineiige Zwillinge tragen sogar eine 80%ige Wahrscheinlichkeit an Zöliakie zu erkranken (47).

Genetik:

HLA-Assoziationen:

Als genetische Grundlage scheinen besonders die HLA-Regionen einen großen Einfluss zu haben. Ungefähr 90% der Zöliakie-Patienten teilen die HLA-DR3-DQ2 Konfiguration (47). Genetisch prädisponiert, weisen ein Drittel der Typ-1-Diabetiker mit einer homozygoten HLA-DR3-DQ2 Konstellation TTG-Antikörper auf (14), wobei die Hälfte hohe Titer besitzt und einen positiven Biopsiebefund liefert (6). Es wurden auch weitere HLA-unabhängige Genloci gefunden, unter anderem auch Zöliakieprotektive, die bei HLA DR3-DQ2 Homozygoten vor der Krankheit schützen (47).

Diagnostik:

Um gefährdete Patienten zu diagnostizieren reicht ein einziges Screening nicht aus. Manche zeigen erst im Laufe der Zeit eine Zerstörung der intestinalen Mikrovillstruktur (9). Zu beachten ist außerdem, dass die Antikörperkonzentrationen fluktuieren können (6).

Gegenwärtige Screeningempfehlungen inkludieren Richtlinien, Diabetiker zum Zeitpunkt der Manifestation und jene, die Symptome einer Zöliakie aufweisen, zu untersuchen (9). Seit 1998 ist die Titerbestimmung der EMA empfohlen, da sich eine niedrigere Sensitivität bei AGA herausstellte (12). Die Spezifität dieses Tests beträgt beinahe 100% (47). Ausgenommen jene 2-3% der Patienten, bei denen eine IgA-Defizienz besteht (47). „Unser derzeitiges Vorgehen beinhaltet die Bestimmung von TTG und EMA bei der klinischen Manifestation des Diabetes und

danach in 2-jährlichen Abständen und eine Biopsie bei positiven Antikörpertest. In Anbetracht der vielfältigen Komplikationen einer unbehandelten Zöliakie ist eine glutenfreie Diät unbedingt erforderlich“ (11). Angesichts des hohen negativ prädiktiven Wertes eines Screenings zum Diagnosezeitpunkt von Typ-1-Diabetes sollten wie bei der Autoimmunthyreoiditis Untersuchungen alle 2 bis 3 Jahre ausreichend sein (12).

E. Mb.Addison

Definition:

1855 erstmals beschrieben, stellt der Mb.Addison eine Nebenniereninsuffizienz autoimmuner Genese dar (61). Es kommt zu einer Zerstörung und Atrophie der Nebennierenrinde, die von Autoimmunphänomenen begleitet ist (28). Folglich resultiert eine gestörte Synthese von Gluko- und Mineralkortikoiden, sowie von Sexualhormonen (60).

Erst wenn 90% der Nebenniere zerstört wurden, manifestiert sich das Krankheitsbild. Aber auch mit 10% Restfunktion kann diese Erkrankung noch subklinisch verlaufen (60).

Epidemiologie:

Die Nebenniereninsuffizienz ist eine seltene Erkrankung. Sie betrifft jeden 10.000ten der Normalbevölkerung (14) mit steigender Tendenz in den Industrieländern (20), großteils (80%) autoimmuner Genese (20; 68; 60). Während der Mb.Addison zu 41% isoliert auftritt, manifestiert er sich in 13% als Teil eines APS-1, sowie in 41% im Rahmen eines APS-2 (61).

Autoantikörper:

Nebennierenrindenautoantikörper (ACA) können auf den autoimmunen Prozess

eines Mb.Addison aufmerksam machen (9). Dazu zählen Antikörper gegen P459-C21 (21-Hydroxylase), P450-SCC (Cholesterol side-chain-cleaving-enzyme) und P450-C17 (17-Hydroxylase), allesamt Enzyme der Steroidsynthese (60).

Mb.Addison-Antikörper
<i>P459-C21 (21-Hydroxylase)</i>
<i>P450-SCC (Cholesterol side-chain-cleaving-enzyme)</i>
<i>P450-C17 (17-Hydroxylase)</i>

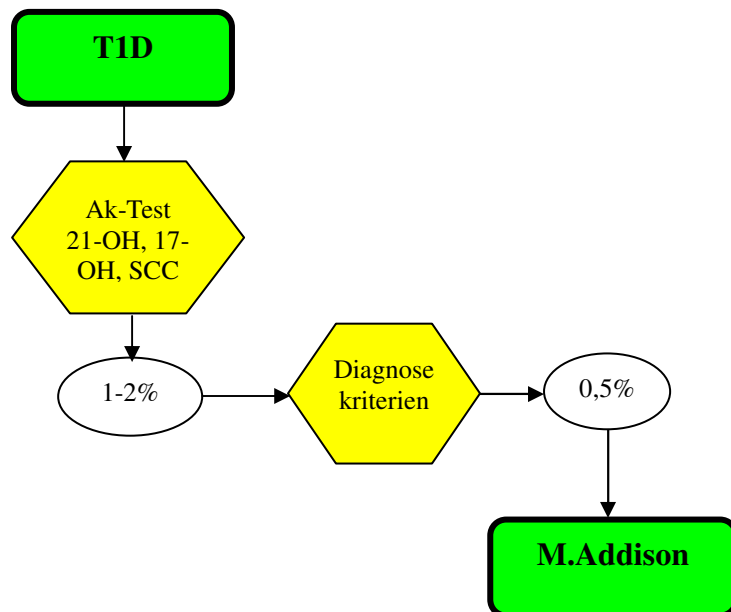
Die 21-Hydroxylase, ein 55 kD großes Protein, wandelt 17-OH-Progesteron zu 11-Deoxycortisol (77). Während ihr Antigen P459-C21 nur in der Nebenniere lokalisiert ist, befinden sich die anderen beiden in jeder beliebigen steroidproduzierenden Zelle, so auch in Gonaden und Plazenta. Die Prävalenz der einzelnen Antikörper gegen diese drei Antigene hängt von der Form des Mb.Addison ab. Isolierte Typen produzieren bis zu 100% hauptsächlich 21-Hydroxylase Antikörper (60). Im Rahmen eines Polyendokrinopathie-Syndroms hingegen, sind ebenfalls 17-Hydroxylase und P450SCC-Antikörper vermehrt involviert (60). Autoantikörper gegen die 21-Hydroxylase (21-OH) stellen insgesamt die sensitivsten Marker eines Mb.Addison dar (20; 26). Ungefähr 90% der autoimmun Erkrankten weisen jene Antikörper meist schon vor Ausbruch der Klinik auf (20). Die Entwicklung der Antikörper gilt generell als Vorstufe einer drohenden Nebenniereninsuffizienz, und wird von verschiedenen Umweltfaktoren beeinflusst (20). Dazu zählen ein Alter unter 16 Jahre, männliches Geschlecht, zusätzliche Endokrinopathien, hohe Antikörpertiter, sowie ein pathologischer ACTH-Test bei fehlenden Symptomen (20).

M.Addison-Risikofaktoren
<i>Alter <16 Jahre</i>
<i>männliches Geschlecht</i>
<i>zusätzliche Endokrinopathien</i>
<i>hohe Ak-Titer</i>
<i>pathologischer ACTH-Test</i>
<i>positive Familienanamnese</i>

Der Nachweis von 21-Hydroxylase Antikörper hat auch einen gewissen prognostischen Wert (82). In einer Studie mit 808 Kindern mit organspezifischen Autoimmunerkrankungen ohne Nebennierenrindeninsuffizienz wurden auf diese Autoantikörper untersucht. Beinahe alle Antikörperpositiven entwickelten nach spätestens 10 Jahren einen Mb.Addison, wobei die Titerhöhe mit der zeitlichen Progression der Krankheit korrelierte (77; 82). Bei den Antikörper-negativen Kindern trat in keinem einzigen Fall eine Funktionsstörung der Nebennierenrinde auf (77).

Mb.Addison und Typ-1 Diabetes mellitus:

Mb.Addison stellt als isolierte Form eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 0,01% dar, während seine Manifestationshäufigkeit in Verbindung mit T1D steigt (84). Bei 1-2% der Diabetiker sind NNR-Autoantikörper nachzuweisen (14; 68). Nur ein Drittel von diesen 1-2% jedoch, leidet im weiteren Verlauf an einem manifesten Mb.Addison (28), welche Kombination erstmalig 1886 von *Oegle* beschrieben wurde (57).



In den meisten Fällen geht der T1D dem Mb.Addison um Jahre voraus, wobei sich der Typ-1 Diabetes mellitus bereits in jungen Jahren manifestierten soll (84). Als Risikofaktoren bei bestehendem T1D eine autoimmune

Nebennierenrindeninsuffizienz zu entwickeln, gelten das Vorhandensein einer weiteren Autoimmunopathie und eine positive Familienanamnese (84). So erhöht sich das Risiko durch eine gleichzeitig bestehende Autoimmunreaktion gegen die Schilddrüse. In einer Studie von *Riley et al* konnten in 6,5% NNR-Autoantikörper bei Typ-1 Diabetiker mit TPO-Antikörper nachgewiesen werden (84).

Genetik:

Die Autoimmunadrenalitis zeigt als isolierte Form, sowie in Verbindung mit dem APS-2, die verantwortlichen HLA-Antigene DR3, A1 und B8 (68; 60). Einige HLA-Antigene (DR2, DR5 und DR7) wirken protektiv (60). Hohes Risiko eines Mb.Addison und Typ-1 Diabetes tragen jene, mit einer heterozygoten HLA-DR4-DQ8/ HLA-DR3-DQ2 Konstellation (26), bei der DR4 den Subtyp DRB1*0404 repräsentiert (9). Dieser Subtyp wird in 1% der Normalbevölkerung gefunden, verglichen mit 30% der Mb.Addison Patienten (9). 16% der Typ-1-Diabetiker mit DRB1*0404-DQ8 zeigten 21-OH Antikörper (14).

Außerdem besteht eine starke Assoziation zwischen einer autoimmunen Nebenniereninsuffizienz und dem MIC-A Allel (6).

Ein Triggerfaktor neben der genetischen Prädisposition stellt eine Interferon-alpha Therapie dar, in deren Folge gehäuft Antikörper gegen die 21-OH beobachtet werden (6).

Klinik:

M.Addison Erkrankte sind meist schwach symptomatisch, oder sogar asymptomatisch (20; 39). Müdigkeit (93), Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Anorexie sind unspezifische Symptome, die nicht immer verdächtig sind (61). Auf atypische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Gesichtsfelddefekte und Dysarthrie sind zu achten (104). Oft beginnt die Insuffizienz auch mit gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (61). Nicht selten wird daher ein M.Addison zuerst als Depression oder Anorexia nervosa fehldiagnostiziert (61). Weitere Symptome wie Hyperpigmentation, orthostatische Dysregulation,

Salzhunger, Amenorrhoe, Libido- und Potenzverlust treten allmählich hinzu.

M.Addison-Symptome	
<i>Schwächegefühl</i>	<i>Müdigkeit</i>
<i>Gewichtsverlust</i>	<i>Hyperpigmentation</i>
<i>Kopfschmerzen</i>	<i>Gastrointestinale Beschwerden</i>
<i>Salzhunger</i>	<i>Hypotonie</i>

Zu den typischen Laborveränderungen, die spätestens auf die Erkrankung aufmerksam machen sollten, zählen Hyponaträmie, Hyperkalämie, Azidose, Hyperkalzämie, eine normozytäre Anämie, Lymphozytose und eine geringgradige Eosinophilie (61).

In Verbindung mit Typ-1-Diabetes sind M.Addison-Patienten im Rahmen eines erniedrigten Insulinverbrauchs, rezidivierender Hypoglykämien (48; 68; 103), und sinkendem HbA1c auffällig (84).

M.Addison+T1D
<i>Reduzierter Insulinbedarf</i>
<i>Rez. Hypoglykämie</i>
<i>Sinkender HbA1c</i>
<i>M.Addison Symptome</i>

Bei Nichtbeachtung der typischen Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz, insbesondere vermehrte Pigmentierung, Hypotonie, Adynamie, Durchfälle und nur einfacher Anpassung der Insulindosis, kann es zu lebensbedrohlichen Zustandsbildern einer Addison-Krise kommen (13; 20; 68). Besondere Belastungssituationen wie Operationen oder Infektionskrankheiten können zu dieser akuten Verschlechterung der Erkrankung führen. Der dabei plötzlich auftretende Hormonmangel führt zu Flüssigkeitsmangel, der mit Schocksymptomen einhergeht. Dabei kommt es zu einem Abfall des Blutdrucks, starken Bauchschmerzen, Fieber, Zittern und Bewusstseinstörungen bis zum Koma (80).

Histologie:

Die Nebennieren eines M.Addison zeigen sich im Endstadium höchst atroph und wiegen nur noch um 1g (61). In der aktiven Phase besteht noch ein mononukleäres Infiltrat mit Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Die 3 Schichten des Nebennierenkortex verschwinden jedoch allmählich. Die Zellen nekrotisieren bis nur noch vereinzelt Rindeninseln bestehen bleiben. Schließlich beginnt das Gewebe zu fibrosieren und alle Entzündungszeichen verschwinden (61).

Diagnostik:

Der Autoimmunprozess schreitet allmählich voran. Zunächst findet sich eine erhöhte Plasmareninaktivität, gefolgt von erhöhtem ACTH, erniedrigtem stimulierten Cortisol und gegebenenfalls pathologischen Nüchterncortisol (60).

Zur Diagnosefindung kann ein Screening von 21-OH Antikörper durchgeführt werden. Antikörperpositive Patienten werden anschließend mit Stimulationstests auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz geprüft (9).

Da bis zu 80% der an M.Addison Erkrankten Antikörper vorweisen, sowie angesichts des hohen prädiktiven Wertes, wird in einer Studie von *Martorell, Roep et al* ein Antikörper-Screening in allen Risikopatienten empfohlen (60). Dazu zählen Patienten mit bereits anderen manifestierten Autoimmunopathien, deren erstgradige Verwandte, und selektiv bei klinischen Verdacht (z.B. bei sinkendem Insulinverbrauch). Bei Typ-1 Diabetiker wurde in einer Studie von *Thomas et al* zusätzlich ein Screening nach dem HLA-DRB1 Typ vorgeschlagen, um den prädikativen Wert zu erhöhen

Alle NNR-Antikörperpositiven sollten in weiterer Folge jährlich auf ihre Nebennierenfunktion getestet werden (60; 104).

Den meisten wissenschaftlichen Arbeiten zufolge ist jedoch ein generelles Screening auf Nebenniereninsuffizienz wie bei manchen anderen autoimmunen Endokrinopathien aufgrund der Seltenheit nicht erforderlich (84).

Assoziationen:

Die autoimmune Nebenniereninsuffizienz ist neben dem Typ-1 Diabetes mellitus außerdem häufig mit Autoimmunthyreopathien assoziiert. Schon 1926 beschrieb *Schmidt* das Auftreten eines M.Addison mit einer chronischen Thyreoiditis (61). Laut Studien weisen 70% jener Patienten mit 21-OH Antikörper auch Immunreaktionen gegen das Schilddrüsengewebe auf (14). Das Risiko von einem Hypothyroidismus, zum Beispiel, beträgt bei M.Addison Patienten 15-20% (14). Umgekehrt hingegen, erkranken nur 2-3% der Autoimmunthyreoiditis Fälle an einer Nebenniereninsuffizienz (14).

Autoimmune-Polyendocrine-Syndromes (APS)

Ursprünglich wurden die APS als multiple endokrine Insuffizienzen definiert, infolge von Autoimmunmechanismen (25, 49). Die erste Beschreibung eines APS geht auf *Thomas Addison* 1855 zurück (25). Er beschrieb das gemeinsame Auftreten von Vitiligo und perniziöse Anämie in einem Mb.Addison Patienten (25). Neben einigen weiteren Definitionen schlugen *Blizzard und Neufeld*, basierend auf der Klinik, 1980 eine Klassifikation in vier Haupttypen vor, die noch heute in vielen wissenschaftlichen Arbeiten eingesetzt wird und auch in dieser Übersichtarbeit verwendet wurde (30; 57):

APS-Typ	Klinik
<i>APS-1</i>	chronische Candidiasis, chronischer Hypoparathyreoidismus, Mb.Addison (zumindest 2 davon)
<i>APS-2</i>	Mb.Addison (immer present) + AIT und/ oder T1D
<i>APS-3</i>	Autoimmunthyreopathie mit weiteren Autoimmunerkrankungen (ausgeschlossen: Mb.Addison, Hypoparathyreoidismus)
<i>APS-4</i>	andere Kombinationen als APS-1, APS-2, APS-3

F. Autoimmune-Polyendocrine-Syndrom-1 (APS-1)

Definition:

APS-1 wird auch als Autoimmun-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermal Dysplasie Syndrom (APECED), Multiple-Endocrine-Deficiency-autoimmune-Candidiasis-Syndrom (MEDAC) oder Blizzard-Syndrom bezeichnet (60). Es stellt ein sehr seltenes Polyendokrinopathiesyndrom dar (25; 30). Die Hauptmerkmale bestehen zumindest aus zwei der folgenden drei Krankheiten: chronische Candidiasis, chronischer Hypoparathyroidismus und Mb. Addison (25; 30; 101). Nur die Hälfte der Patienten entwickelt alle drei Hauptkomponenten (25). Zu den weiteren auftretenden Autoimmunopathien gehören die perniziöse Anämie, Alopezie, Vitiligo, Typ-1 Diabetes mellitus, autoimmune Hepatitis (10-20%), Hypogonadismus (m:w=60%:14%), Keratitis, intestinale Dysfunktion (24%), tubulointerstitielle Nephritis sowie Asplenismus (55; 101).

APS-1: Symptome	
<i>Chron. Candidiasis</i>	
<i>Chron. Hypoparathyreoidismus</i>	
<i>Mb. Addison</i>	
<i>Perniziöse Anämie</i>	<i>Hepatitis</i>
<i>Alopezie</i>	<i>Vitiligo</i>
<i>Hypogonadismus</i>	<i>Intestinale Dysfunktion</i>
<i>Tubulointerstitielle Nephritis</i>	<i>Keratitis</i>
<i>Typ-1 Diabetes mellitus</i>	<i>Asplenismus</i>

Epidemiologie:

Das APS-1 tritt gehäuft geschlechtsunabhängig in bestimmten Populationen auf (25). Die Prävalenz variiert von 1:9.000 im Iran, 1:14.400 in Finnland, 1: 25.000 in Sardinien, 1:80.000 in Norwegen bis zu 1:200.000 in Veneto (Norditalien) (30; 39;

25). In den restlichen europäischen Ländern wurden nur sporadisch Fälle identifiziert (30).

Die Mehrzahl der Patienten ist von drei bis fünf Krankheitskomponenten betroffen (30), wobei der chronische Hypoparathyreoidismus und die autoimmune Nebennierenrindeninsuffizienz zu den häufigsten zählen (30). In ca. 20% der Fälle ist das APS-1 mit Typ-1-Diabetes mellitus verknüpft (11; 30), wobei Inselzellantikörper in 18-30% und GAD-Antikörper in 41% bei APS-1 Erkrankten nachzuweisen sind (25). Die APS-1 Manifestation erfolgt meist erst im Erwachsenenalter mit der höchsten Inzidenz in Finnland (55).

Klinik:

Das APS-1 kann sich klinisch sehr unterschiedlich präsentieren (101). Atypische und oligosymptomatische Formen werden folglich oft verkannt (101).

Die klassischen APS-1 Betroffenen entwickeln in chronologischer Reihenfolge zunächst in den ersten Lebensjahren eine persistente, oder rezidivierende mukokutane Candidiasis (9). Daraufhin entsteht ein autoimmuner chronischer Hypoparathyroidismus, und erst deutlich später ein Mb.Addison (25). Anschließend folgen mit steigendem Alter sequentiell weitere assoziierte Autoimmunerkrankungen (55). Während die 3 Hauptkomponenten bis zum 20.Lebensjahr in Erscheinung treten, können sich die weiteren Autoimmunopathien bis zum Lebensende manifestieren (25; 51). Generell gilt, je früher sich die erste Komponente manifestiert, desto wahrscheinlicher ist es, dass sich mehr Krankheitsbilder ausbilden (61).

1.Chronische Candidiasis:

Die chronische Candidiasis bildet meist (18-100%) die erste erscheinende Hauptkomponente. Sie manifestiert sich bei 60% der Patienten (55). Durchschnittlich entwickelt sie sich vor dem 5.Lebensjahr mit der höchsten Inzidenz im 2.Lebensjahr und bleibt oft lange Zeit unentdeckt (25; 51). Besonders häufig findet man sie in Italien und Nordeuropa mit 83 und 100% (30; 61; 25). Betroffen sind Nägel, Haut und Mukosa (25), besonders in Mundwinkeln und –höhle, perianal, sowie der Bereich der Vulva (50). Bei manchen Patienten dehnt sich der Pilzbefall bis in den Ösophagus aus mit retrosternalen Schmerzen und

ernsten Komplikationen wie Stenosen mit Dysphagie und Plattenepithelkarzinom (61). Zusätzlich leiden die Erkrankten bei einem positiven Stuhlbefund an Bauchschmerzen, Meteorismus und Diarrhoe (25).

Ätiologisch identifizierte man einen selektiven Defekt der T-Zellabwehr gegen *Candida albicans* (25; 61), mit einer intakten B-Zell Antwort, die vor einem systemischen Befall schützt (61). Generell entwickeln 50% der Kinder mit einer mukokutanen Candidiasis ein APS (25), was die Wichtigkeit einer jährlichen Kontrolle dieser Patienten unterstreichen soll.

Als Behandlung stellte sich momentan eine periodisch durchgeführte Itraconazol am erfolgreichsten heraus (25; 61).

APS-1: chronische Candidiasis	
Prävalenz	<i>60% (↑ Nordeuropa, Italien)</i>
Alter	<i>~ 5 Jahre</i>
Klinik	<i>Stenosen, Dysphagie, retrosternale Schmerzen, Bauchschmerzen, Meteorismus, Diarrhoe</i>
Candidiasis-Erkrankte	<i>50% APS-1</i>
Therapie	<i>Itraconazol</i>

2.Chronischer Hypoparathyroidismus:

Als nächste Komponente, erste sowie häufigste Endokrinopathie, entwickelt sich ein chronischer Hypoparathyroidismus (90; 88). Er betrifft 70-100% der Patienten (61). Das durchschnittliche Manifestationsalter beträgt zwischen 3 Monaten und 44 Jahren (25). Die Inzidenz ist bei sehr jungen Kindern gering, steigt aber zwischen dem 3. und 5.Lebensjahr stark an (30). Meist manifestiert er sich bis zum 15. Lebensjahr mit Dominanz des weiblichen Geschlechts (88; 55). Während

nämlich 98% der APS-1 erkrankten Frauen eine Unterfunktion dieser Nebenschilddrüsen erleiden, erkranken nur 71% der männlichen Patienten daran (88). So stellt der Hypoparathyroidismus die einzige geschlechtsabhängige Komponente des APS-1 dar (88).

Das Beschwerdebild betreffend klagen die Patienten insbesondere über Kribbel-Parästhesien, Muskelkrämpfe, Hypotonie und Malabsorption mit Steatorrhoe (25). Weitere Kennzeichen einer chronischen Hypokalzämie stellen Papillenödem und Kalzifikationen der Basalganglien dar (25), sowie Keratoconjunktivitis, trockene und dicke Haut, hypertrophierte Nägel, sowie Schmelzdefekte.

Der chronische Hypoparathyroidismus wird leider oft über Monate verkannt und sogar als Epilepsie fehldiagnostiziert (25).

Laborchemisch ist jeder Hypoparathyroidismus durch erniedrigtes Parathormon (PTH), Hypokalzämie sowie Hyperphosphatämie gekennzeichnet, mit ebenfalls verminderten Kalzium und erhöhten Phosphat im Harn (30; 25). Das Chvostek-Zeichen (Zucken der Mundwinkel beim Beklopfen der Gesichtsnerven) sowie das Trousseau-Zeichen (Pfötchenstellung der Hände beim Anlegen einer Blutdruckmanschette am Arm) stellen weitere diagnostische Möglichkeiten dar (39). Verschiedene Autoantikörper werden gebildet. Unter anderem richten sie sich gegen ein Mitochondrium-Antigen mit 46kD (90; 25), sowie gegen Kalzium-Rezeptoren der parathyroidalen Zellen (61; 90; 25). Diese Rezeptoren sollen eine Schlüsselrolle in der Homöostase des Kalziums spielen, indem sie die PTH-Bildung und -Sekretion je nach Kalziumspiegel regeln würden (90). Beide erwähnten Antigene können als verlässliche Marker jedoch nicht dienen. Forschungsarbeit ist noch von Nöten. Autoantikörper gegen NALP5 hingegen, die erst kürzlich identifiziert wurden, gelten mit 100% Spezifität und 49% Sensitivität als vertrauenswürdige Marker für die Diagnose eines Hypoparathyroidismus (88). In einer Studie von *Alimohammadi et al* wiesen 49% der APS-1 Patienten mit Hypoparathyroidismus NALP5 spezifische Autoantikörper auf, während diese bei jenen ohne dieser Krankheitskomponente, sowie bei der gesunden Kontrollgruppe fehlten (88). NALP5 (NACHT leucine-rich-repeat Protein 5), vorherrschend in parathyroidalen „chief cells“, aber auch im ovariellen Gewebe exprimiert, könnte in der Kalzium-Hömeostase involviert sein (88). So würde das Protein infolge eines Kalziumsantiags vermehrt produziert werden (88).

Therapeutisch sollen Kalzium und Vitamin-D per os verabreicht werden (25).

Akute Hypokalzämie hingegen erfordert eine intravenöse Anwendung. Dabei wichtig erscheint einen bleibenden Kalziumspiegel um 8-9mg/dl zu erreichen (25). Außerdem zu beachten ist die fehlende Hydroxylierung von Seiten des Nierenenzym, weshalb bereits in Position 1 hydroxylierte Vitamin-D Präparate zu empfehlen sind (25).

APS-1: chronischer Hypoparathyreoidismus	
Prävalenz	70-100%
Alter	3 Monate-44 Jahre
Geschlechtsdominanz	w
Klinik	<i>Kribbelparästhesien, Muskelkrämpfe, Hypotonie, Malabsorption, Steatorrhoe, dicke trockene Haut, Schmelzdefekte</i>
Diagnostik	<i>PTH↓, Ca↓, Phosphat↑, Chvostek-, Trousseau-Zeichen, NALP5-Ak</i>
Therapie	<i>Ca, VitD</i>

3.Mb.Addison:

M.Addison stellt die dritt häufigste Hauptkomponente (22-93%) des APS-1 dar, wobei vor allem Nordeuropäer daran erkranken (25). Mb.Addison präsentiert sich zwischen dem 6.Monat und 40.Lebensjahr (25) mit der höchsten Inzidenz zwischen 4 und 12 Jahren (50). Zu den Hauptsymptomen zählen Müdigkeit, Schwäche, Gewichtsverlust sowie Anorexie in fortgeschrittenen Stadien (25). Manche Patienten verspüren auch plötzlich ein starkes Bedürfnis nach Salz (25) und klagen über abdominelle Schmerzen (30). Weiters leiden die Patienten unter Synkopen und an rezidivierenden Hypoglykämien, Hyperpigmentation bestehe (30). 25% der Frauen neigen zur Amenorrhoe (25). Außerdem treten auch neuropsychische Symptome wie Psychosen, Depressionen und Verwirrung auf, die jedoch nach Ausgleich der Elektrolytstörungen gewöhnlich verschwinden (25). Unentdeckte Fälle verschlechtern sich progressiv bis zur Entwicklung einer Addison-Krise, die wie bereits erwähnt, tödlich enden kann (25).

Für die Diagnose ist die Messung von ACTH und Cortisol um 8.00 Uhr früh notwendig. Während Das ACTH erhöhte Werte zeigt, ist das Cortisol vermindert und steigt auch im Synthacentest nach 30 und 60 Minuten nicht an (30). Außerdem sind Aldosteron und Testosteron bei Frauen ebenfalls reduziert (25).

Beinahe 100% der Erkrankten weisen bei Diagnose Autoantikörper gegen die Nebennierenrinde auf, wobei der größte Teil gegen die 21-OH gerichtet ist (30; 25). 21-OH Antikörper sind mit 48% auch bei APS-1 Patienten ohne Mb.Addison zu finden, wobei laut prospektiver Studien alle Antikörperpositive durchschnittlich innerhalb von 3 Jahren eine Nebenniereninsuffizienz entwickeln (25). Folglich stellen 21-OH Autoantikörper auch wichtige Marker in der Vorsorge von APS-1 Erkrankten dar.

Therapeutisch werden fehlende Hormone ersetzt. So verabreicht man neben Hydrocortison auch Fludrocortison als Ersatz für das Aldosteron. Wichtig erscheint, die Dosierung bei Krankheit oder Stress-Situationen neu anzupassen (25).

APS-1: Mb.Addison	
Prävalenz	<i>22-93% (↑ Nordeuropa)</i>
Alter	<i>3 Monate- 40 Jahre</i>
Klinik	<i>Müdigkeit, Schwäche, Gewichtsverlust, Anorexie, Salzhunger, gastrointestinale Beschwerden, Hypotonie, Hyperpigmentation, Hypoglykämie, Psychosen, Verwirrung</i>
Diagnose	<i>ACTH, Cortisol, Ak</i>
Therapie	<i>Hydro-, Fludrocortison</i>

Genetik:

AIRE:

Seit 1997 weiß man, dass APS-1 durch Mutationen des autoimmun-Regulator-

Gens (AIRE) verursacht und autosomal-rezessiv vererbt wird (50; 68; 25). Das heißt, die klinische Manifestation hängt von der Mutation in beiden Allelen ab (25). AIRE befindet sich auf Chromosom 21, 21q22.3, (30; 68; 25; 11). Es besteht aus 14 Exons und steht für 545 Aminosäuren (68; 25; 30). Es codiert vermutlich einen Transkriptionsfaktor mit 2 Zinkfingermotiven und ist im Zellkern lokalisiert (30). AIRE wird jedoch nicht im Zielgewebe der immunologischen Zerstörung exprimiert, sondern in Zellen des Thymus, insbesondere in dendritische Zellen, Lymphknoten, Milz und in fetaler Leber (39). Mutationen verhindern den Transport in den Kern, oder vermindern die Transkriptionsfähigkeit (9). Zuzufolge eines Tiermodells würde das intakte Gen für die Immuntoleranz mitverantwortlich sein (30), indem es die Expression von „peripheren“ Antigenen im Thymus erhöht (6). Viele verschiedenste Mutationen sind erforscht, aber nur 4 Typen sind von ausschlaggebender Bedeutung (25), wobei in einer Studie von *A. Meager et al* 2 % der Patienten keine Mutation besitzen (54). Die erste und wichtigste Genveränderung stellt die R257X Mutation im Exon 6 dar, während die del13 im Exon 8 am häufigsten im nord- und osteuropäischen Raum zu finden ist (55; 25). Die R139X Form im Exon 3 ist am öftesten in Sardinien anzutreffen und die Y85C Mutation repräsentiert die einzig identifizierte im Iran (25). Eine schlüssige Genotyp-Phänotyp-Korrelation zwischen den einzelnen Mutationen und der klinischen Ausprägung konnte noch nicht nachgewiesen werden (30).

HLA-Assoziation:

Weiters wurde eine Assoziation zu MHC-Antigenen bemerkt. HLA-A28 tritt viel häufiger bei APS-1 Patienten als in der Normalbevölkerung auf (61; 25). Eine Verknüpfung mit HLA-DR5 konnte im Iran und in Italien berichtet werden (25). HLA-DR3 hingegen konnte in den meisten Studien nicht bestätigt werden (60).

Autoantikörper:

APS-1 Patienten verfügen über ein spezielles Spektrum an Autoantikörper, die auf die klinische Erscheinungsbilder aufmerksam machen können. Im Allgemeinen besitzt ein Individuum im Rahmen eines APS-1, unabhängig von Alter und Geschlecht, zwischen 0 bis 8 Autoantikörper (58).

Die 7 wichtigsten Autoantikörper mit ihrem klinischen Erscheinungsbild sind folgende:

Antikörper	Klinik
<i>21-OH</i>	<i>Mb.Addison</i>
<i>SCC</i>	<i>Mb.Addison, Hypogonadismus</i>
<i>IA-2</i>	<i>T1D</i>
<i>GAD 65</i>	<i>Intestinale Dysfunktion</i>
<i>TPH</i>	<i>Intestinale Dysfunktion, Hepatitis</i>
<i>NALP5</i>	<i>Hypoparathyreoidismus</i>
<i>Interferon-α</i>	<i>APS-1</i>

IgG-Antikörper gegen Interferone:

In einer finnischen Studie konnte bei 59 von 60 APS-1 Patienten, unabhängig von der AIRE-Mutation und vom Phänotyp, IgG-Autoantikörper gegen Typ-1 Interferone, nachgewiesen werden (54; 52). Die Typ-1 Interferone spielen eine wichtige Rolle als Teil des angeborenen Immunsystems und werden nach viralen Infektionen oder Stimulation durch Toll-like-Rezeptoren in dendritischen Zellen und Monocyten in hohen Dosen exprimiert (54). Typ-1 Interferone benutzen alle den gleichen Rezeptor und können in 5 Klassen unterteilt werden (54). Die neutralisierenden Antikörper sind vor allem gegen Interferon-alpha und Interferon-w Subtypen gerichtet (52). Sie sind bereits bei Krankheitsbeginn feststellbar, wobei sie bei jüngeren Patienten zu höheren Titern führen. Sie persistieren und sind auch noch nach 30 Jahren aufzufinden (54). Bei isolierten Autoimmunopathien sowie beim APS-2 sind sie nicht nachweisbar (52). Aus diesem Grund stellen jene Antikörper die sensitivsten und spezifischsten Marker dar, welche es erlauben ein APS-1 bei Patienten mit nur einer Manifestation, oder gar nur als latente Form zu identifizieren (52).

Therapie:

Eine Verlaufskontrolle in spezialisierten Zentren ist zu empfehlen. Patienten mit APS-1 sollten nicht nur aus therapeutischen Aspekten kontrolliert werden, sondern auch hinsichtlich einer allfälligen Entwicklung weiterer Autoimmunopathien (91). Vor allem Angehörige und Menschen in vorbelasteten Regionen, sowie Mb.Addison Patienten unter 30 Jahren (86; 82), sollten auf Mutationen des AIRE-Gens und Interferon-Autoantikörper untersucht werden (25).

Ein breites Antikörper-Screening sollte bei APS1-Patienten regelmäßig durchgeführt werden (25). Um Typ-1 Diabetes im Rahmen eines APS-1 von einem isolierten Typ-1 Diabetes mit Beginn in der Kindheit zu unterscheiden, können die unterschiedlichen Idiotypen der gebildeten Insulinantikörper mittels speziellen Reagenzien nachgewiesen werden. Isolierte Typ-1 Diabetiker mit Ursprung in der Kindheit weisen nämlich zum Unterschied zu jenen, die mit APS-1 assoziiert sind, andere Idiotypen der Insulinantikörper auf (55) und haben daher ein geringeres Risiko für weitere Autoimmunopathien als ein Typ-1 Diabetiker im Rahmen eines APS-1 (55).

Bei endokrinem Funktionsausfall wird eine Hormonsubstitution angestrebt (30). Wichtig erscheint, dass Schilddrüsenhormonersatz nicht einer Glukokortikoidtherapie vorangeht, da Thyroxin eine Hypotension sowie eine Addisonkrise durch gesteigerten Leberkortikosteroidmetabolismus unterstützen kann (6). Außerdem soll sich in einer Subgruppe der erhöhte Thyrotropinspiegel nach erfolgter Behandlung der Nebenniereninsuffizienz normalisieren (6). In unklaren Fällen ist eine prophylaktische Gabe von Hydrocortison vor Thyroxinverabreichung empfohlen.

APS-1: Therapie	
1.	<i>Glukokortikoide</i>
2.	<i>Thyroxin</i>

Immunsuppressive Strategien könnten ebenfalls erfolgversprechend sein (30).

Die Prognose ist je nach Organbefall und Stärke unterschiedlich (51).

G. Autoimmune-Polyendocrine-Syndrom-2 (APS-2)

Definition:

APS-2, auch als „Carpenter-Syndrom“ bezeichnet (6; 11; 49), wird definiert als das Auftreten von zumindest zwei Autoimmunerkrankungen, wobei eine Krankheit den Mb.Addison repräsentiert (16). Zu den anderen beiden klinischen Hauptsymptomen zählen eine Autoimmunthyreoiditis und der Typ-1-Diabetes mellitus (11). Das Auftreten aller 3 Hauptkomponenten stellt wie beim APS-1 eine Rarität dar. Neben der 3 Hauptkrankheiten können auch Hypogonadismus, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Autoimmungastritis, Alopecia areata und Vitiligo in verschiedener Kombination und Anzahl auftreten (39). Es besteht aber keine Immundefizienz (11; 30).

APS-2: Symptome	
<i>Mb.Addison</i>	
<i>AIT</i>	
<i>T 1D</i>	
<i>Hypogonadismus</i>	<i>Alopezie</i>
<i>Hypophysenvorderlappeninsuffizienz</i>	<i>Vitiligo</i>
<i>Gastritis</i>	<i>Keine Immundefizienz</i>

Die erste Assoziation zwischen Mb.Addison und einer chronischen Thyreoiditis wurde 1926 in zwei Patienten von *Schmidt* als „Schmidt-Syndrom“ beschrieben. 1931 dokumentierten *Rowntree und Snell* die Kombination Mb.Addison, Hypothyreose und Typ-1-Diabetes mellitus (57; 25).

Epidemiologie:

Heute beträgt die Inzidenz 1,4-4,5 Fälle pro 100.000 Einwohner (30; 57; 25) ohne Präferenz einer ethnischen Gruppe (9). Es präsentiert sich also häufiger als das

APS-1. Latente Formen finden sich noch öfter, weshalb klinische Fälle nur als Spitze eines Eisberges gesehen werden (57).

Im Gegensatz zum APS-1 tritt APS-2 vermehrt beim weiblichen Geschlecht auf. Frauen sind 1,6 bis 3 Mal häufiger als Männer betroffen (49; 30).

Die Erkrankung manifestiert sich außerdem meist erst ab dem Schulkindalter, (11; 25), oft in der dritten bis vierten Dekade (59; 49; 16). Das Durchschnittsalter beträgt 35 Jahre (25).

Klinik:

Wie erwähnt manifestiert sich ein Mb.Addison bei 100% der APS-2 Patienten. Nebennierenrindenantikörper besitzen 95%, wobei sich davon 21-OH-Antikörper in 91% nachweisen lassen (25). Die Autoimmunthyreopathie wird in 69-82% der Erkrankten manifest (61). Laut „*Update on autoimmune polyendocrine syndromes*“ sind 50% davon an einer chronischen Thyreoiditis und 21% an Mb.Basedow erkrankt (25). Generell entwickelt sich der Mb.Basedow vor der Nebenniereninsuffizienz, während die chronische Thyreoiditis zugleich, oder nach dem Mb.Addison entsteht (25).

Der Typ-1-Diabetes mellitus manifestiert sich bei 30-52% der APS-2 Patienten (61) und ist meist das erste Symptom dieses Syndroms (48%) (100; 59; 49). Selten tritt es nach der Manifestation eines Mb.Addison in Erscheinung (84; 57).

Von den APS-2 Erkrankten zeigen nur 12 % alle drei Hauptkomponenten (25). Das Zeitintervall zwischen den einzelnen Manifestationen gestaltet sich sehr unterschiedlich (100). Das längste Zeitintervall zwischen der ersten und der zweiten Autoimmunopathie betrifft den Typ-1 Diabetes mellitus und die Autoimmunthyreopathie, sowie Vitiligo und die AIT (49). Gemäß einer Studie von *Dittmar und Kahaly* kann diese Zeitspanne bis zu 22 Jahren betragen (59). Eine kürzerer Zeitabstand der Diagnosen bestehe hingegen zwischen einem Mb.Addison und einer AIT (49; 59).

Die APS-2 assoziierte Schilddrüsenerkrankung kann sich entweder als Über-, oder als Unterfunktion der Schilddrüse auswirken (39). Zu den verdächtigen Symptomen zählen daher sowohl Müdigkeit, Gewichtszunahme, Obstipation, trockene Haut, Kältegefühl, als auch die gegenteiligen Symptome wie Nervosität, Gewichtsabnahme, Durchfälle, Wärmeintoleranz und Exophthalmus (39).

Der Diabetes wird durch die typischen klinischen Symptome Polydipsie, Polyurie oder Gewichtsverlust diagnostiziert.

Generell sollte Hypotension in Verbindung mit sinkendem Insulinverbrauch, Hyperpigmentierung und wiederkehrender Müdigkeit an ein APS-2 denken lassen (6).

Histologie:

Histologisch sind die betroffenen Organe durch eine lymphoplasmazelluläre Infiltration, Fibrose und Atrophie gekennzeichnet (57). Bei der Autoimmunthyreoiditis finden sich gut organisierte Keimzentren. Die Follikel sind eben von Fibrose geprägt und in ihrer Größe reduziert. Vorherrschende Zellen sind CD8+Zellen, aber auch CD4+ sind present (57).

Beim Typ-1 Diabetiker hingegen, besteht das entzündliche Infiltrat hauptsächlich aus T-Lymphozyten mit einem geringen Anteil an B-Zellen und Makrophagen. In fortgeschrittenen Stadien liegen zusätzlich ein azinäre Atrophie vor (57).

Bildgebung:

Die Bildgebung erfolgt durch Sonographie, MRT und CT. Während beim Mb.Addison entweder unveränderte oder beidseitig atrophe Nieren gesehen werden können, zeigt eine Autoimmunthyreopathie in der Sonographie ein diffus oder multifokales hypoechogenes Muster (57).

Autoantikörper

Autoantikörper können auch beim APS-2 als Marker zum Screening verwendet werden. Das Fehlen von einer Autoimmunreaktion darf zu keinem Ausschluß eines APS-2 führen. Manche Patienten bilden nämlich keine Antikörper (59).

Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor und TPO-Antikörper werden in 81% der APS-2 Fälle nachgewiesen (59), wobei 52% davon keine Schilddrüsensymptome zeigen (59). Schilddrüsenantikörper werden wie bereits erwähnt lange Zeit vor

Ausbruch der Klinik produziert. Das Zeitintervall zwischen der Antikörperdetektion und Manifestation einer Erkrankung erweist sich im Vergleich zu den anderen Immunopathien am längsten (59).

Autoantikörper gegen ICA, IA-2, Insulin oder GAD, als Marker für Typ-1 Diabetes, werden nur in 37,4 % gefunden. Allgemein besteht ein proportional höheres Risiko eines manifesten Diabetes mit steigender Antikörperzahl (59). Außerdem steigt die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung, je früher die Antikörper auftreten (59).

Bei Patienten mit Mb.Addison und perniziöser Anämie kann man Antikörper gegen die Nebennierenrinde (21-OH, 17-alpha-OH, side-chain-cleavage-enzyme) und gegen Parietalzellen in 26% und 54% beobachten (59).

APS-2		
Antikörper	Klinik	Prävalenz
<i>TSH-Rezeptor, TPO</i>	<i>AIT (52%)</i>	<i>82%</i>
<i>ICA, IA-2, Insulin, GAD</i>	<i>T1D</i>	<i>37,4%</i>
<i>21-OH, 17-OH, SCC</i>	<i>Mb.Addison</i>	<i>26%</i>
<i>Parietalzellen</i>	<i>Perniziöse Anämie</i>	<i>54%</i>

Allgemein zu beachten ist, daß von Klinikbeginn bis zum weiteren Verlauf einer Manifestation der Autoantikörpertiter in der Mehrzahl fällt (59).

Genetik:

Da das APS-2 in vielen Generationen einer Familie auftritt, nimmt man eine autosomal-dominante Vererbung mit inkompletter Penetranz an (61; 68). Eine AIRE-Mutation ist nicht nachweisbar (102), ein polygenetischer Hintergrund wird angenommen (9; 59).

HLA-Konstellation:

Wie die meisten Autoimmunerkrankungen ist auch das APS-2 vor allem mit bestimmten HLA-Antigenen (besonders DR3, DR4, B8) assoziiert (57; 59; 11; 30; 49). Eine hohe Prävalenz von HLA-DR3 und HLA-DR4 wurde in APS-2 Erkrankten

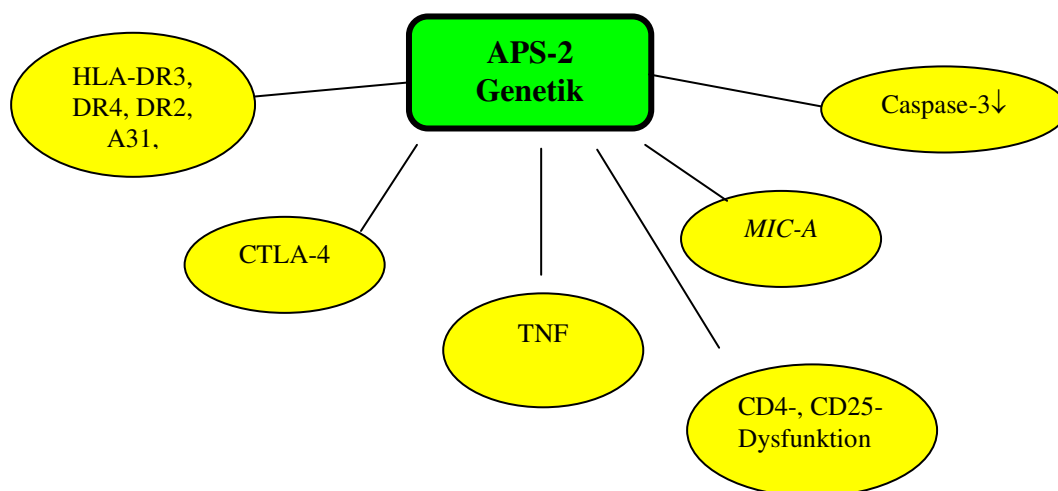
insbesondere in Verbindung mit Typ-1 Diabetes gefunden (25; 59). Jene Patienten zeigen ein 10 Mal höheres Risiko einer Antikörperproduktion (59). In einer Studie von *Dittmar und Kahaly* beobachtete man bei Typ-1 Diabetiker mit APS-2 jedoch eine noch höhere Frequenz von HLA-A31 sowie HLA-DR2. Die Antigene HLA-A24, -DR3 und -DR4 hingegen wurden seltener nachgewiesen (59). Andererseits wirken DR1, DR7, DR13, DR14 protektiv (25).

TNF, MIC-A, CTLA-4:

Weiters wurden Verbindungen zum TNF-Gen und dem MIC-A Gen untersucht, deren Rolle aufgrund der Lokalisation nicht beurteilbar ist (59; 25). Das CTLA-4 Gen hingegen, konnte bei Deutschen und Engländern vermehrt gefunden werden (25).

Caspase-3, CD4+CD25+Regulatorzellen:

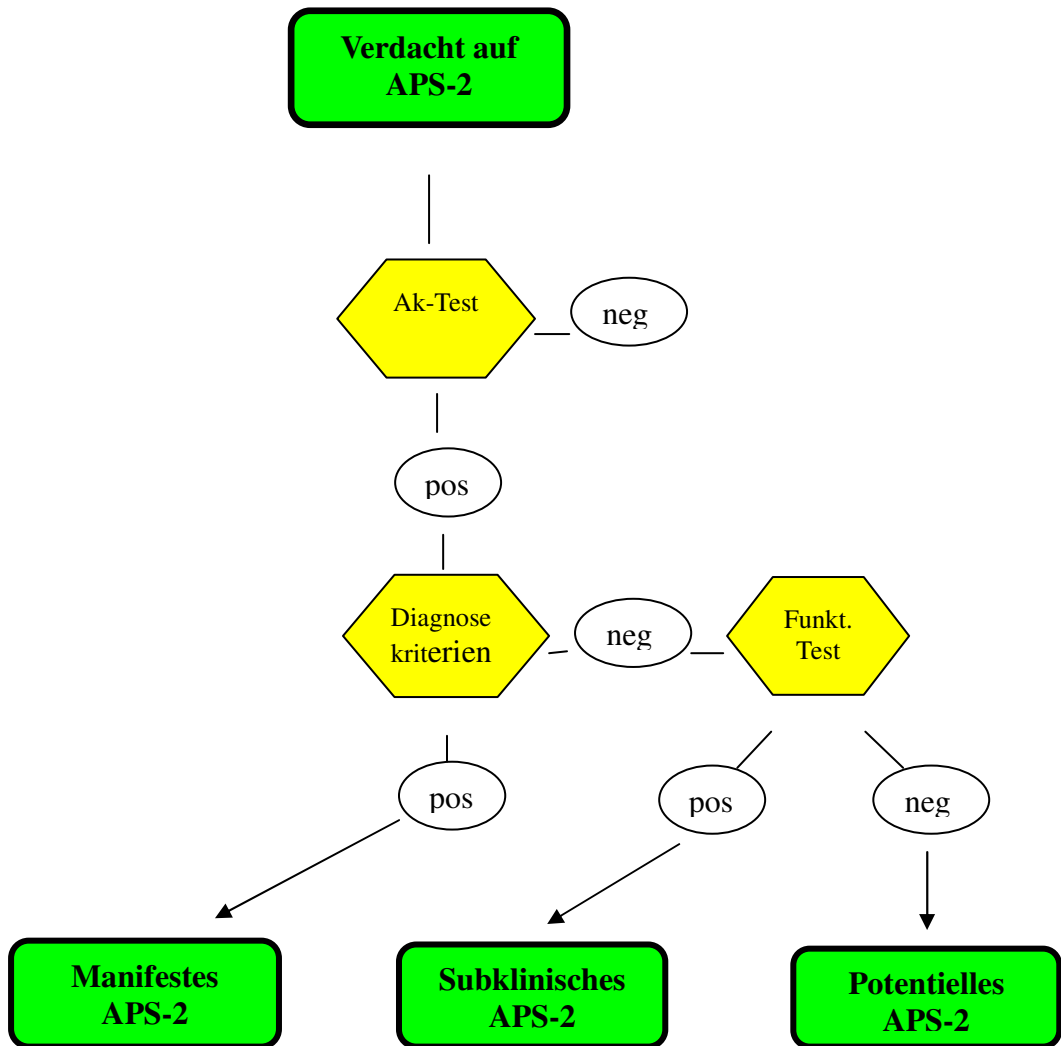
Eine verminderte Caspase-3 Konzentration, sowie eine von *Krieger et al* bestätigte Dysfunktion der CD4+CD25+ Regulatorzellen mit aufgehobener suppressiver Wirkung auf Autoreaktivität, tragen bei APS-2 Patienten eine bedeutende Rolle (57; 53). So existieren Defekte sowohl im aktiven (Regulatorzellen), als auch passiven Mechanismus (Apoptose) der peripheren Toleranz.



Inkomplette Formen:

Neben dem kompletten APS-2 darf man die große Menge der inkompletten Formen, wie potentielle und subklinische Fälle, nicht außer Acht lassen.

Antikörperpositive müssen mit funktionellen und morphologischen Tests weiter abgeklärt werden, um sie diesen beiden Gruppen zuteilen zu können. So zählen Antikörperpositive mit negativen funktionellen Test zum potentiellen Typ, Antikörperpositive mit positiven Funktionsergebnissen gehören den subklinischen Fällen an (57). Folgend dieser Erweiterung der kompletten Manifestation mit potentiellen und subklinischen Formen würde die Prävalenz des APS-2 statt 1,4-4,5 Fälle auf 150 Patienten pro 100.000 Einwohner erweitert werden können (57).



Diagnostik:

Alle Patienten und deren erstgradige Familienangehörige mit Verdacht auf ein APS-2 sollten prospektiv überwacht werden. Anamnese und Klinik müssen durch laborchemische Untersuchungen und Funktionstests, schließlich durch Antikörper-Screening ergänzt werden (30). Zu beachten ist jedoch, dass sich Autoimmunität über Jahre entwickelt und ein winziger Teil der Betroffenen keine Antikörper

produziert (9). So erscheint es außerdem essentiell, auf die Klinik der einzelnen wahrscheinlichen Autoimmunopathien aufmerksam zu machen. Auf diese Weise können Betroffene frühzeitig identifiziert und eine Therapie mit Prävention ernsthafter Folgen begonnen werden.

	APS-1	APS-2
Prävalenz	<i>1:9.000-200.000</i>	<i>1:20.000-100.000</i>
Genetik	<i>AIRE</i>	<i>polygen</i>
Vererbung	<i>Autosomal-rezessiv</i>	<i>Autosomal-dominant</i>
Alter	<i>Kindheit</i>	<i>Kindheit- Erwachsenenalter</i>
Geschlecht	<i>geschlechtsunabhängig</i>	<i>W:M=3:1</i>
Hauptmerkmale	<i>Chron.Candidiasis, Hypoparathyreoidismus , M.Addison</i>	<i>M.Addison, AIT, T1D</i>
Nebenkomponenten	<i>T1D, Hypogonadismus, Alopezie, Vitiligo, Hepatitis, Keratitis, intestinale Dysfunktion, tubulointerstitielle Nephritis, Asplenismus</i>	<i>T1D, Hypogonadismus, Hypophysenvorderlapp en-insuffizienz, Gastritis, Alopezie, Vitiligo</i>
T1D	<i>20%</i>	<i>30-52%</i>

Therapie:

Die Behandlung besteht in erster Linie im Hormonersatz. Neben dieser Therapie gibt es Hinweise für eine erfolgreiche Anwendung immunsuppressiver Strategien. Gastrointestinale Dysfunktion, Alopezie und Keratokonjunktivitis verbessern sich drastisch während einer Therapie mit Ciclosporin A (30). Das Fortschreiten einer autoimmunen Hepatitis konnte ebenfalls durch eine orale Therapie mit Ciclosporin A teilweise aufgehalten werden, obwohl bei einigen Patienten trotzdem eine Lebertransplantation notwendig wurde (30).

Wie beim APS-1 sollte ein Schilddrüsenhormonersatz nicht einer Glukokortikoidtherapie vorangehen, da eben Thyroxin eine Hypotension, sowie eine Addisonkrise durch gesteigerten Leberkortikosteroidmetabolismus unterstützt (6). Außerdem, wie bereits beim APS-1 erwähnt, normalisiert sich in einer Subgruppe der erhöhte Thyrotropinspiegel nach erfolgter Behandlung der Nebenniereninsuffizienz (6).

APS und Typ-1 Diabetes mellitus:

Zusammenfassend stellt der T1D einen häufigen Bestandteil der autoimmunen polyendokrinen Syndromen dar. Während der Diabetes im Rahmen eines APS-1 mit einer Prävalenz von 20% auftritt (11; Arndt Vogel 2003), stellt er bezüglich des APS-2 eines der drei Hauptmerkmale dar. Er entwickelt sich in 30-52% (25). Als Bestandteil eines APS-1 entsteht ein T1D meist nach der Manifestation der Grundkrankheiten, nach dem 20.Lebensjahr, im Falle des APS-2 eilt er in 48% den weiteren Immunopathien voraus (61; 100, 59). Autoantikörper bezüglich des APS-1 sind als ICA und GAD-Antikörper sehr oft und viel häufiger als ein manifester T1D zu finden, weshalb sie nur als unzuverlässige Screeningmarker dienen können. Außerdem werden bei APS-1 Patienten mit T1D teilweise auch keine Antikörper gebildet (Wolff 2007). Als der vertrauenswürdigste Marker wird IA-2 in einer Studie von *Dittmar und Kahaly* beschrieben. Im Rahmen eines APS-2 ist hingegen eine Korrelation zwischen Autoantikörper-Bildung und Klinik zu erkennen. So steigt das Risiko einen Typ-1 Diabetes mellitus zu entwickeln mit der Antikörperzahl an. Bei bereits an Autoimmunkrankheiten leidenden Patienten, oder im Falle einer positiven Familienanamnese sollte unbedingt an die Möglichkeit einer Manifestation eines T1D gedacht werden. Unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Leistungsminderung, häufige Wadenkrämpfe, Gewichtsabnahme sowie die klassische Polyurie und –dipsie müssen sofort an einen Typ-1 Diabetes mellitus denken lassen (30).

H. Autoimmune-Polyendocrine-Syndrome-3/-4 (APS-3/-4)

Aufgrund der mangelnden Datenlage über das APS-3, sowie über das sehr selten auftretende APS-4, habe ich mich auf die Klassifikation der beiden Syndrome nach *Neufeld* beschränkt.

APS-3:

Als APS-3 definiert wird die Kombination einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung (Hashimoto-Thyreoiditis, M.Basedow, endokrine Orbitopathie, prätibiales und idiopathisches Myxödem) mit einer weiteren Immunopathie, die keinen M.Addison und chronischen Hypoparathyreoidismus darstellen darf (Betterle and Zanchetta 2003). Weiters wird das APS-3 in drei Untergruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe besteht aus einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung und einem Typ-1 Diabetes mellitus, während die zweite Gruppe von einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung und einer atrophischen Gastritis, oder einer perniziösen Anämie gebildet wird. Wiederum eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung, jedoch in Verbindung mit einem Vitiligo, einer Alopezie, oder einer Myasthenia gravis stellt die dritte Gruppe des APS-3 dar (25).

APS-4:

Das APS-4 besteht aus allen möglichen weiteren Kombinationen von Immunopathien, ausgenommen M.Addison, chronischer Hypoparathyreoidismus und die restlichen drei APS-Formen (25).

I. Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde LKH Graz

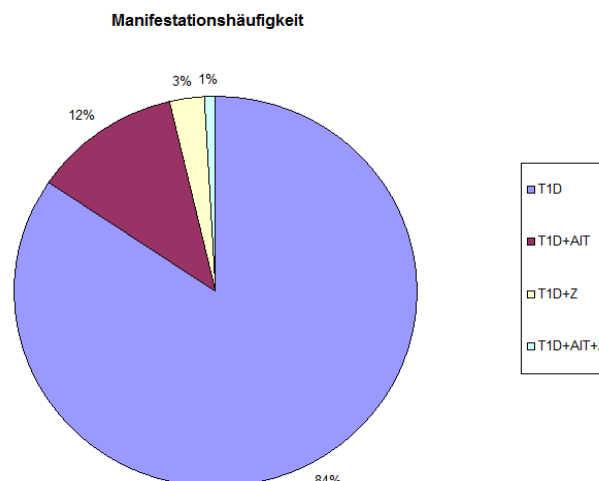
Patientendaten der Abteilung für Endokrinologie:

Die Krankengeschichten wurden von 182 Patienten mit der Diagnose Typ-1 Diabetes mellitus zum Zeitpunkt Juli 2008 durchgesehen.

Das Geschlechtsverhältnis wird von den Burschen mit 93 Fällen, im Gegensatz zu 89 erkrankten Mädchen, geringgradig dominiert. Das Alter der Patienten variiert von zwei bis zwanzig Jahren. Das Alter der Diabetesdiagnose reicht von 1 Jahr bis zu 18 Jahren mit einem Erkrankungsgipfel um das 4. und 11. Jahr bei den Mädchen, sowie um das 5. und ebenfalls 11.Jahr bei den Burschen. Das

Durchschnittsalter der Erstdiagnose beträgt schließlich 8 Jahre. Somit können erhobenen Daten die Geschlechtsunabhängigkeit des Typ-1 Diabetes mellitus, sowie dessen gehäufte Manifestation im Kleinkindalter von 4 und 5 Jahren, sowie in der Adoleszenz, bestätigt werden.

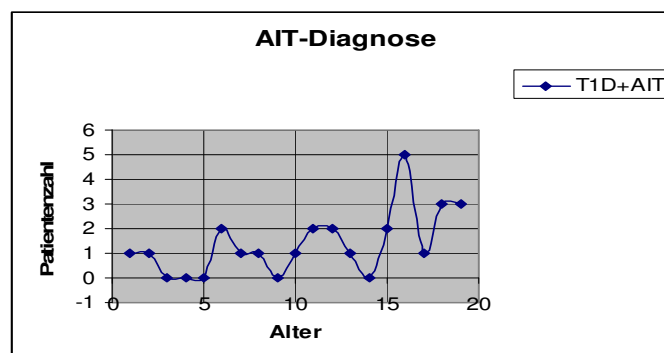
30 von diesen 182 Typ-1 Diabetiker (16%) sind von einer weiteren Autoimmunopathie, der autoimmunen Thyreopathie und/ oder der Zöliakie, betroffen. Obwohl die Schilddrüsenimmunopathie zum Beispiel auch als M. Basedow in Erscheinung treten kann, wird meist eine Hashimoto-Thyreoiditis diagnostiziert. Wie die meisten Studien belegen, ist auch an der Univ.-Klinik LKH Graz die Mehrheit, mit 81% der 30 Typ-1 Diabetiker, an einer Hashimoto-Thyreoiditis erkrankt, während 19%, als bekannte zweithäufigste Assoziation, eine Zöliakie aufweisen. Nur bei 2 Patienten wurden alle 3 Erkrankungen, Typ-1 Diabetes mellitus, Hashimoto-Thyreoiditis und Zöliakie, diagnostiziert. In allen Fällen jedoch manifestierte sich der Typ-1 Diabetes mellitus, übereinstimmend mit dieser Übersichtsarbeit „Typ-1 Diabetes mellitus und assoziierte Endokrinopathien in der Kinder- und Jugendheilkunde“, als Ersterkrankung. Ein Mb. Addison oder andere Immunopathien im Rahmen eines APS-1 oder APS-2 können zur Zeit in Graz nicht beobachtet werden, womit deren seltenes Auftreten nur bestätigt werden kann.

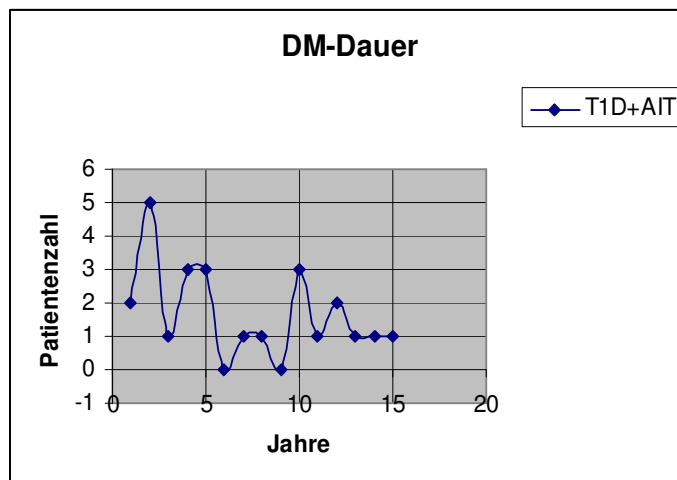
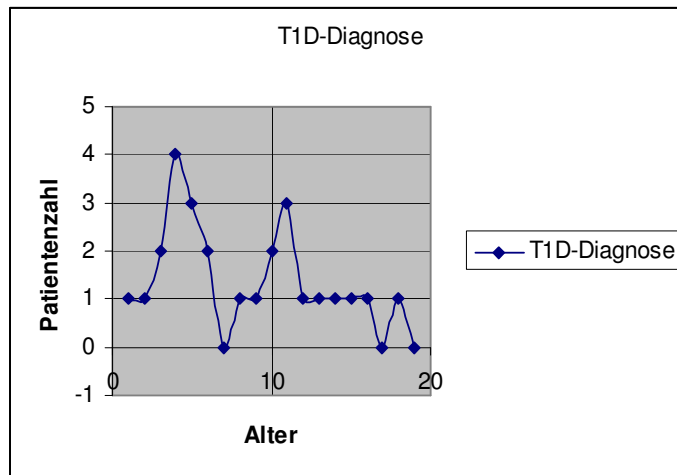


1. T1D + Hashimoto-Thyreoiditis:

26 der 182 Patienten (14,2%) leidet zusätzlich an einer Hashimoto-Thyreoiditis. Diesbezüglich liegt die Univ.-Klinik LKH Graz somit an der unteren Grenze der Manifestationshäufigkeit der meisten wissenschaftlichen Arbeiten, die einen Bereich von 15 bis 30% angeben. Während 18 dieser Kinder Mädchen darstellen, sind nur 8 Burschen an jener autoimmunen Thyreopathie erkrankt, was auf die bekannte weibliche Dominanz hinweist. Die Erkrankung manifestierte sich bei jenen 26 Patienten im Alter von 6 bis 19 Jahren. Während die Mehrheit der Mädchen mit 16 und 19 Jahren diagnostiziert wurden, trat die Schilddrüsenimmunopathie bei den Burschen etwas früher, gehäuft um das 12. und 16. Jahr, auf. Das Durchschnittsalter der Hashimoto-Thyreoiditis Diagnose errechnet sich schließlich um das 14. Lebensjahr, was sich nicht von den Daten der recherchierten Studien unterscheidet. Es wird nämlich ebenfalls auf einen Altersgipfel in der Adoleszenz hingewiesen. Die Typ-1 Diabetes mellitus Durchschnittsdauer beim Auftreten einer zusätzlichen Schilddrüsenerkrankung beträgt 6 Jahre, was knapp unter den in der Literatur angegebenen 7,2 Jahren liegt. Der Großteil der Patienten der Univ.-Klinik LKH Graz ist mit 8 Jahren an der Zuckerstoffwechselstörung erkrankt. Das höhere Erkrankungsrisiko einer zusätzlichen Hashimoto-Thyreoiditis bei jung diagnostizierten Typ-1 Diabetiker unter 3 Jahren kann mit der Datenlage aus Graz nicht gänzlich belegt werden. Viele Typ-1 Diabetiker mit einer Schilddrüsenimmunopathie sind jedoch früh, gehäuft im 4. Lebensjahr, am Diabetes erkrankt.

Die umgekehrte Reihenfolge der Manifestation der beiden Krankheiten, das heißt der Typ-1 Diabetes mellitus als zweit diagnostizierte Erkrankung nach einer manifesten Hashimoto-Thyreoiditis, wurde in keinem einzigen Patienten beobachtet, was auch in der Literatur als seltenes Ereignis beschrieben wird.

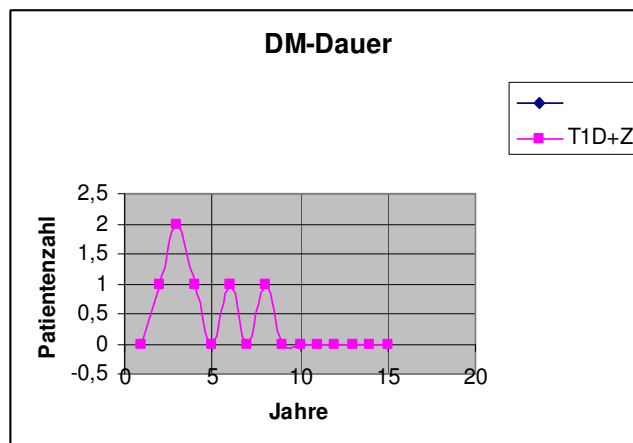
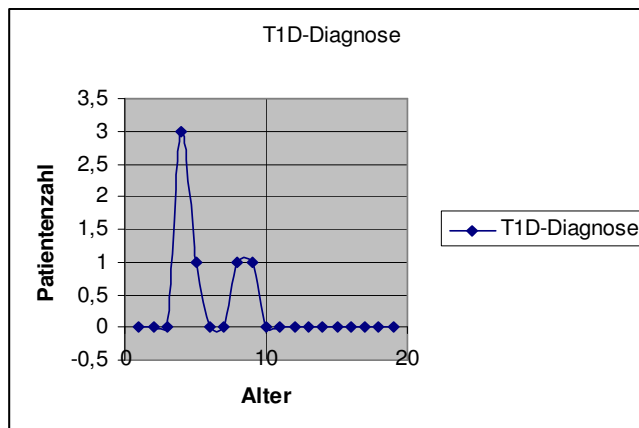
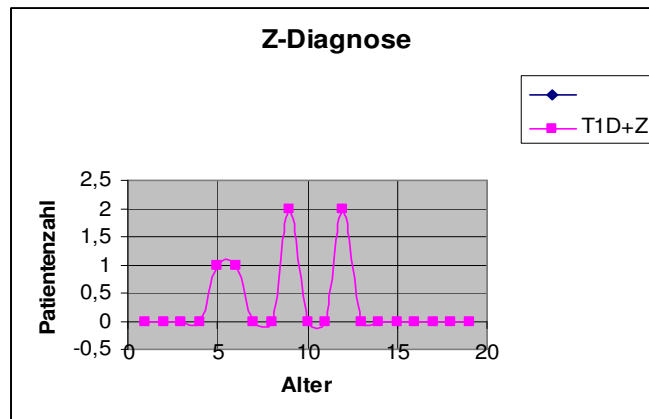




2. T1D + Zöliakie:

Eine weitere etwas seltenere Autoimmunkrankheit, die mit Typ-1 Diabetes mellitus Kindern der Univ.-Klinik LKH Graz vergesellschaftet ist, stellt die Zöliakie dar. So wurde die Erkrankung bei 6 von 182 Typ-1 Diabetiker (3,2%) diagnostiziert, was wiederum nur an die untere Grenze der in der recherchierten Literatur gefundenen Werte von 1 bis 8,3% reicht. Im Gegensatz zur Hashimoto-Thyreoiditis ist das Geschlechtsverhältnis mit je 3 Fällen ausgeglichen. Im Vergleich zur Schilddrüsenimmunopathie manifestierte sich die Glutenunverträglichkeit etwas früher zwischen dem 6. und 12. Lebensjahr, nach einer Durchschnittsdiabetesdauer bereits von 3 1/2 Jahren. Am öftesten wurde die Typ-1 Diabetes mellitus Diagnose mit einem Gipfel im 4. Jahr bis 9 Jahren gestellt. Diesen Daten der Univ.-Klinik LKH Graz folgend, scheint demnach ein Screening bei jung diagnostizierten Typ-1 Diabetiker von besonderer Bedeutung, das alle 2-3 Jahre durchgeführt werden sollte.

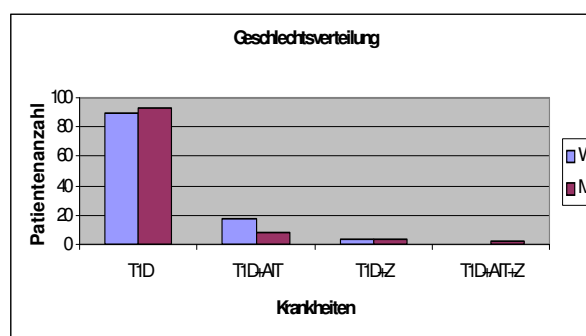
Übereinstimmend mit der durchgesehenen Literatur zeigt nur eine einzige Patientin der 182 Typ-1 Diabetiker ein umgekehrtes Auftreten der Krankheitsmanifestationsreihenfolge mit der Erstdiagnose Zöliakie. Während sich bei dieser Patientin zunächst die Zöliakie mit 5 Jahren manifestierte, entwickelte sich der Diabetes erst drei Jahre später im Alter von 8 Jahren.

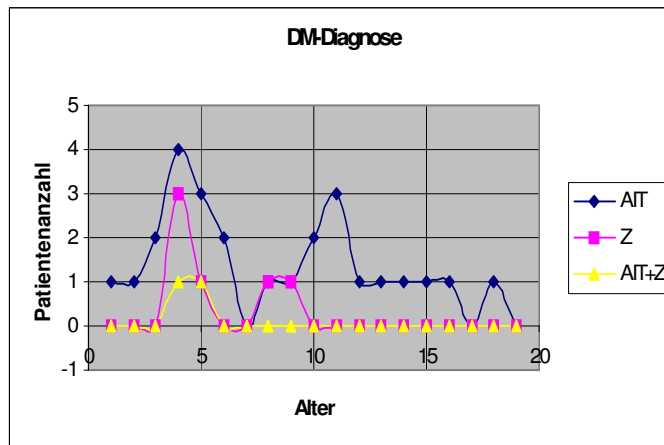


3. T1D + Hashimoto-Thyreoiditis + Zöliakie:

An allen drei autoimmunen Krankheiten, Typ-1 Diabetes mellitus, Hashimoto-Thyreoiditis und Zöliakie, leiden nur 2 der 182 Patienten (1%). Die zwei Patienten sind männlichen Geschlechts und haben ein Alter von 6 beziehungsweise 13 Jahren. Der 6-jährige erkrankte als 4-jähriger an einem Typ-1 Diabetes mellitus. 48 Monate später, das heißt mit einer Diabetesdauer von 2 Jahren, im Alter von 6 Jahren, wurde eine Hashimoto-Thyreoiditis festgestellt, sowie zeitgleich eine Zöliakie durch eine Biopsie bestätigt. Der zweite Patient mit 13 Jahren erkrankte als 5-jähriger, am Typ-1 Diabetes mellitus. Im Alter von 9 Jahren, nach einer Diabetesdauer von 4 Jahren, wurde dann zunächst eine Glutenunverträglichkeit diagnostiziert. Weitere 3 Jahre später, mit schließlich 12 Jahren, nach einer Diabetesdauer von 7 Jahren, entwickelte sich zusätzlich eine Hashimoto-Thyreoiditis.

Bezüglich dieser dreier Kombination ist auffällig, dass beide Patienten jung, nämlich mit 4 und 5 Jahren, am Typ-1 Diabetes mellitus erkrankten. In beiden Fällen entwickelte sich recht rasch, nach 2 beziehungsweise 3 Jahren, eine Zöliakie. Während die Hashimoto-Thyreoiditis in einem Fall zeitgleich mit der Zöliakie, nach 2 Jahren Diabetesdauer, diagnostiziert wurde, entwickelte sich beim zweiten Patienten die autoimmune Schilddrüsenerkrankung typische 7 Jahre nach der Diabetesdiagnose, sowie 3 Jahre nach der festgestellten Zöliakie. Gemäß dieser Übersichtsarbeit bestehe bei Typ-1 Diabetiker mit Zöliakie ein größeres Risiko einer weiteren Immunopathie, als bei einem Patienten, der an einem isolierten Typ-1 Diabetes mellitus leidet. Ähnlich soll es sich hinsichtlich einer Diabeteserkrankung in Verbindung mit der Hashimoto-Thyreoiditis verhalten. Jene Patienten, die beide Erkrankungen aufweisen, haben eine größere Wahrscheinlichkeit eine Zöliakie zu bekommen, als jene, die nur Typ-1 Diabetiker darstellen. Somit scheint es empfehlenswert, Patienten mit 2 Autoimmunerkrankungen ganz besondere Aufmerksamkeit zu schenken.





Schlussfolgerung:

Typ-1 Diabetes mellitus ist mit einer unterschätzten Häufigkeit mit weiteren Autoimmunopathien assoziiert. Diese vergesellschafteten Autoimmunerkrankungen können sich klinisch unterschiedlichst präsentieren, oder sogar asymptomatisch verlaufen. Maskiert als Folgeerkrankung des Typ-1 Diabetes werden sie oft zu spät erkannt. Wichtig erscheint es möglichst viele Betroffene frühzeitig zu identifizieren, um ausgeprägte Laborveränderungen und bedrohliche Zustandsbilder durch rechtzeitige Intervention zu vermeiden. Die Kenntnis über erste Zeichen und auch atypische Symptome spielen hierbei eine unerlässliche Rolle. Weiters sollte mittels Screening der organspezifischen Autoantikörper nach diesen versteckten Pathologien gesucht werden. Screeningrichtlinien variieren. Während die regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsen- und Zöliakie-Parameter, aufgrund deren Häufigkeit, unbedingt empfehlenswert ist, sollte bei verdächtigen Symptomen wie rezidivierende Hypoglykämien, sinkender Insulinbedarf, Schwäche und Hyperpigmentierung nach einem M.Addison gesucht werden. Bei entsprechender Konstellation, chronischer Candidiasis und Hypoparathyreoidismus, sollte ein Screening nach der AIRE-Mutation der nächste Schritt sein. Überdies darf auch auf erstgradige Verwandte von Typ-1 Diabetiker nicht vergessen werden, die ja ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Autoimmunopathien aufweisen. Eine Aufklärungsgespräch über mögliche erste Anzeichen sollte bei ihnen durchgeführt werden.

Nur durch solch ein Vorgehen können in Zukunft mittels frühzeitiger Diagnose und Therapie mehr ausgeprägte und irreversible Krankheitsbilder, sowie lebensbedrohliche Zustände verhindert werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Böcker, Denk, Heitz. Pathologie. 2001; Urban&Fischer: 2.Auflage
- (2) Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. 1998; Thieme-Verlag
- (3) Funktionelle Pathologie Teil 4; Skriptum ÖH-Uni 2000; 2.Auflage.
- (4) Steinhoff U. Von Toleranz zu Autoimmunität. Dokumentenserver der Humboldt Universität zu Berlin 2003;
- (5) Bachmann K, Joppich G, et al. Pädiatrie in Praxis und Klinik. 1980; Band 2
- (6) Eisenbarth G, Gottlieb V. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004; 350(20): 2068-79.
- (7) Müller-Hilke B. Kapitel 2. Dokumentenserver der Humboldt Universität zu Berlin 2001
- (8) Fisher K, Poschmann A, Bläher F. Autoimmunkrankheiten.
- (9) Barker J. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(4): 1210-7.
- (10) Herold G, et al. Innere Medizin. 2005
- (11) Borkenstein M. Polyendokrinopathie und Typ-1-Diabetes. Aktuelles Thema
- (12) Glastras S, Craig M, et al. The role of Autoimmunity at Diagnosis of Type 1 Diabetes in the Development of Thyroid and Celiac Disease and microvascular Complications. Diabetes Care 2005;
- (13) Prázný M, Skrha J, et al. Screening for associated autoimmunity in Type 1 Diabetes mellitus with respect to diabetes control. Physiological research-Academy of Sciences of the Czech Republic 2005
- (14) Barker J, Yu J, et al. Autoantibody « Subspecificity » in Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2005
- (15) Ikegami H, Awata T, et al. The Association of CTLA4 Polymorphism with Type 1 Diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune Thyroid Disease: a multicenter collaborative study in japan. J Clin Endocrinol Metab 2004
- (16) Devendra D, Franke B, et al. Distinct idiotypes of insulin autoantibody in

- autoimmune polyendocrine syndrome type 2 and childhood onset type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10): 5266-70
- (17) Golden B, Levin L, et al. Genetic Analysis of Families with autoimmune Diabetes and Thyroiditis: Evidence for common and unique genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005
- (18) Ramos-Lopez E, Zwermann O, et al. A promoter polymorphism of the CYP27B1 gene is associated with Addison's disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves disease and type 1 Diabetes mellitus in Germans. *European J Endocrinol* 2004
- (19) Gambelunghe G, Kockum i, et al. Retrovirus-like long-terminal repeat DQ-LTR13 and genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune Addison's disease. *Diabetes* 2005; 54(3): 900-5
- (20) Coco G, Dal Pra Ch, et al. Estimated Risk for Developing Autoimmune Addison's Disease in Patients with Adrenal Cortex Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (5): 1637-45
- (21) Kahles H. Sex-specific association of PTPN22 1858T with type 1 diabetes but not with Hashimoto's thyroiditis or Addison's disease in German population. *European J Endocrinol* 2006
- (22) Goswami R, et al. Prevalence of Thyroid Autoimmunity in sporadic idiopathic Hypoparathyroidism in comparison to Type 1 Diabetes and premature Ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006
- (23) Kordonouri O, Hartmann R, et al. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005
- (24) Stenberg A, et al. Absence of autoantibodies connected to autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and 2 and Addison's disease in girls and women with Turner Syndrome. *Journal of negative Results in BioMedicine* 2007
- (25) Betterle C, Zanchetta R, et al. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomedica* 2003
- (26) Gombos Z, Hermann R, et al. Analysis of extended human leukocyte antigen haplotype association with Addison's disease in three populations. *European J Endocrinol* 2007; 157 (6): 757-61
- (27) Paul L. *Fundamental Immunology* 1999; Lippincott-Raven Verlag:

Fourth Edition

- (28) Raue F, Frank-Raue K. Autoimmunerkrankungen bei Diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2001
- (29) Hashimoto-Thyreoiditis; <http://www.hashimotothyreoiditis.de>
- (30) Vogel A, Strassburg Ch, et al. Autoimmun polyglanduläre Syndrome. Deutsch Ärzteblatt 2002 ; Heft 21
- (31) Faesch S, Jennane F, et al. Thyroiditis and gluten intolerance : extrapancreatic autoimmune diseases associated with type 1 diabetes.
- (32) Taplin C, Barker J, et al. Autoantibodies in type 1 diabetes. Autoimmunity 2008; 41: 11-18
- (33) Zeitlin A, Simmonds M, et al. Genetic developments in autoimmune thyroid disease : an evolutionary process. Clin Endocrinol 2008; 68 (5): 671-82
- (34) Ch`ng C, Jones M, et al. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. Clinical Medicine&Research 2007; 5 (3): 184-92
- (35) Chang C, Huang C, et al. Autoantibodies to thyroid peroxidase in patients with type 1 diabetes in Taiwan. Eur J Endocrinol 139 (1): 44-8
- (36) Bárová H, et al. Anti-GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus.
- (37) Rattarasan C, et al. Thyroid autoantibodies in Thai type 1 diabetic patients: clinical significance and their relationship with glutamic acid decarboxylase antibodies.
- (38) Schmid S. Immunphänomene bei den assoziierten Erkrankungen Typ-1 Diabetes und Zöliakie und Strategien zur Prävention des autoimmunen Diabetes im Tiermodell. VDOE-Wissenschaftspreise 2003
- (39) Familie mit Autoimmunkrankheiten-polyglanduläre Autoimmun syndrome. D-journal
- (40) Levitsky L, Madhusmita M, et al. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. UpToDate
- (41) Levin L, Ban Y, et al. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis. Hum Immunol 2004; Jun
- (42) Kordonouri O, Klinghammer A, et al. Thyroid Autoimmunity in children and adolescents with type-1 diabetes: a multicenter survey. Diabetes

- Care 2002; Aug
- (43) Sumnik Z, et al. HLA-DQ polymorphism modify the risk of thyroid autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; Jul-Aug
- (44) Kordonouri O, et al. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with age, gender, diabetes duration, and puberty. Arch Dis Child 2005; April
- (45) Roldan M, Alonso M, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Nutr Metab 1999; Febr
- (46) Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. UpToDate
- (47) Collin P, Kaukinen K, et al. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. Endojournals; <http://edvr.endojournals.org>
- (48) Typ-1-Diabetes-Immunattacke gefährdet weitere Organe.
- (49) Gesundheitslexikon 2003; www.gesundheitslexikon.at
- (50) Ming.chen H, Hsin-Dean Ch, et al. Polyglandular Autoimmune Syndromes: A Case Report. Tzu Chi Med J 2006
- (51) Medina Y, Lopez-Capapé M, et al. Impacto del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el control metabólico de la Diabetes Tipo 1. An Pediatr 2008
- (52) Rajesh R, Sudha R, et al. Polyglandular Autoimmune Syndrome-Type1. Indian Pediatrics 2006
- (53) Wolff A, Erichsen M, et al. Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. Endocrinol&Metab 2007; 92 (2): 595-603
- (54) Vendrame F, et al. Impaired Caspase-3 Expression by Peripheral T-cells in Chronic Autoimmune Thyroiditis and in Autoimmune Polyendocrine Syndromes. Clin J Endocrinol Metab 2006
- (55) Meager A, et al. Anti-Interferon Autoantibodies in Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome Type 1. PLoS Medicine 2006 ; 3(7) : 289
- (56) Perheentupa J, et al. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 (8) : 2843-50
- (57) Devendra D, et al. Distinct Idiotypes of Insulin Autoantibody in

- Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 2 and Childhood Onset Type 1 Diabetes. *J Endocrinol Metab* 2004; 89 (10): 5266-70
- (59) Betterle C, Lazzarotto F, et al. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2-the tip of an iceberg. *Clin Exp Immunol* 2004; 137 (2): 225-33
- (60) Soderbergh A, et al. Prevalence and Clinical Associations of 10 defined autoantibodies in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 557-62
- (61) Dittmar M, Kahaly G, et al. Extensive personal experience : Polyglandular Autoimmune Syndromes : Immunogenetics and Long-Term Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (7): 2983-92
- (62) Martorell P, Roep B, et al. Autoimmunity in Addison`s disease. *The Journal of Medicine* 2002; 60 (7): 269-75
- (63) Betterle C, Dal Pra C, et al. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. *Endocrine Reviews* 2002 ; 23 (3) : 327-64
- (64) Betterle C, et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison`s disease. *European J Endocrinol* 2006
- (65) Ch`ng C, et al. Celiac Disease and autoimmune Thyroid Disease. *Clinical Medicine&Research* 2007; 5 (3): 184-92
- (66) Mankai A, et al. Screening by anti-endomysium antibodies for celiac disease in Tunisian children with type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterol Clin Biol* 2007
- (67) Not T, Tommasini A, et al. Undiagnosed celiac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001
- (68) Valerio G, et al. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with celiac disease diagnosed before diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002
- (69) Saukkonen T, et al. Prevalence of celiac disease in siblings of patients with Type 1 Diabetes is related to the prevalence of DQB1*02 alleles. *Diabetologia* 2001
- (70) Goodwin G, et al. Younger age at onset of Type 1 Diabetes in concordant sibling Pairs is associated with increased Risk for

- Autoimmune Thyroid Disease. *Diabetes Care* 2006; 29 (6): 1397-8
- (71) González G, et al. Thyroid Autoimmunity at Onset of Type 1 Diabetes as a predictor of Thyroid Dysfunction. *Diabetes Care* 2007
- (72) Wu P, et al. Thyroid Disease and Diabetes.
- (73) Thyroid Disease and Diabetes. *Diabetes Spectrum* 2002
- (74) Tsang C, et al. Autoimmune polyendocrinopathy Type 2 in a Chinese patient. *Hong Kong Med J* 2006
- (75) Rajesh J, Sudha M, et al. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type-1. *Indian Pediatrics* 2006
- (76) Araújo J, et al. Serum Prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Jornal de Pediatria* 2006
- (77) Hrdá P, Sterzl I, et al. HLA-Antigen Expression in Autoimmune Endocrinopathies. *Physiol Res* 2004
- (78) Vaidya B, et al. The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies. *European J Endocrinol* 2004
- (79) 21-Hydroxylase-Antikörper in der Differentialdiagnose der primären Nebennierenrindeninsuffizienz. *DLD Diagnostika GmbH*
- (80) Kasper H. *Ernährungsmedizin und Diätetik*. Elsevier Urbana&Fischer
- (81) Autoimmunthyreopathie. *Wikipedia*; <http://www>.
- (82) Nebennierenrindeninsuffizienz. *Wikipedia*; <http://www>.
- (83) Sepa A, Wahlberg J, et al. Psychological Stress may induce diabetes-related Autoimmunity in Infancy. *Diabetes Care* 2005
- (84) Ng`weina F, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Slovakia: relevance of screening patients with autoimmune Addison`s disease. *European J Endocrinol* 2008; 158 (5): 705-9
- (85) Baudon J, et al. Diagnosing Celiac Disease. *Arch Pediatr adolesc. Med* 2004; Jun
- (86) Thomas J, Petrovsky N, et al. Addison`s disease presenting in four adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2004; 5 (4): 207-11
- (87) Schott M, Scherbaum W, et al. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. *Dtsch Ärzteblatt* 2006; Jg 103 Heft 45
- (88) Boe A, et al. Mutational analysis of the autoimmune regulator gene (AIRE) in sporadic autoimmune Addison`s disease can reveal patients

- with unidentified autoimmune polyendocrine syndrome type 1. European J Endocrinol 2002; 146 (4): 519-22
- (89) Queiroz M, et al. Diabetes melito tipo 1 no contexto das poliendocrinopatias auto-imunes. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia&Metabologia 2008
- (90) Alimohammadi M, et al. Autoimmune Polyendocrine Syndrom Type 1 and NALP5, a Parathyroid Autoantigen. TNEJM 2008
- (91) Diabetes mellitus. Wikipedia 2008 ; http://de.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus
- (92) Gavalas N, et al. The Calcium-Sensing Receptor is a target of autoantibodies in patients with Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type1. J Clin Endocrinol Metab 2006
- (93) Lipowsky L, Schorl-Schweikhardt B, et al. 19-year old patient witg adrenal cortex insufficiency-only a tip of the iceberg. Polyendocrine autoimmune syndrome Type 2. Schweiz Rundsch Med Prax 2008 ; Jun 23
- (94) International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2006 ;3rd Edition : <http://www.eatlas.idf.org/>
- (95) Eisenbarth G, et al. Autoimmune polyendocrine syndromes. Endocrinol Metab Clin N Am 2002
- (96) Brown R, et al. Euthyroid autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: to treat or not to treat?. Pediatric Diabetes 2007; 8: 177-179
- (97) Kordonouri O, Klinghammer A, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 1346-1350
- (98) Kordonouri O, Hartmann R, et al. Early treatment with L-Thyroxin in children and adolescents with type 1 diabetes, positive thyroid antibodies, and thyroid gland enlargement. Pediatric Diabetes 2007; 8: 180-184
- (99) Pietropaolo M, Shui Y, et al. Cytoplasmatic islet cell antibodies remain valuable in defining risk of progression to type 1 diabetes in subjects with other islet autoantibodies. Pediatric Diabetes 2005; 6: 184-192
- (100) Taplin C, Barker J, et al. Autoantibodies in type 1 diabetes.

- Autoimmunity 2008; 41: 11-18
- (101) Mantovani R, Mantovani L, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20: 669-75
- (102) Forster G, Krummenauer F, et al. Polyglandular autoimmune syndrome type 2: epidemiology and forms of manifestation. Dtsch Med Wochenschr 1999; 124(49): 1476-81
- (103) Proust-Lemoine E, Wémeau I, et al. Apeced syndrome or autoimmune polyendocrine syndrome type 2. Presse Med 2008 ; 37 (7-8): 1158-71
- (104) Wolff A, Oftedal B, et al. AIRE variations in Addison`s disease and autoimmune polyendocrine syndromes (APS): partial gene deletions contribute to APS 1. Genes&Immunity 2008; 9: 130-136
- (105) Graves L, Klein R, et al. Addisonian crisis precipitated by thyroxine therapy: a complication of type 2 autoimmune polyendocrine syndrome. South Med J 2003; 96 (8): 824-7
- (106) Gaiero A, Mulas R, et al. Unusual presentation od Addison`s disease in Schmidt`s syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16 (5): 783-5
- (107) Pottag G, Lehnert H. Typ 1 Diabetes mellitus-Komplikationen. 2001; Deutsches Diabetes Zentrum-Düsseldorf; www.diabetes.deutschland.de
- (108) Vitamet GmbH. Akute Komplikationen des Typ-1 Diabetes mellitus. 2006; www.vitamet.de
- (109) Scherbaum A, Kiess W. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Deutsche Diabetesgesellschaft 2004; www.deutsches-diabetesgesellschaft.de

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name	Haubenhofner Alice
Geburtsdatum	11.02.1984
Geburtsort	Graz
Staatsbürgerschaft	Österreich
Familienstand	ledig
Adresse	Am Ring 2, 8010 Graz
Tel	0650/6363687
Email	alice_h@gmx.at

Ausbildung:

1990-1994	Volksschule Viktor-Kaplan Graz-Andritz
1994-2002	Carnerigasse Graz
Juni 2002	Matura B(R)G Carnerigasse
2002-2008	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

Famulaturen:

August 2004	UKH Graz (4 Wo)
Juli 2005	LKH West, Innere Medizin (4 Wo)
April 2006	Elisabethinen Graz, Innere Medizin (3 Wo)
September 2007	Bhb`s Graz Eggenberg, Neurologie (5 Wo)

Arbeitserfahrung:

2003-2005	Verkäuferin Benetton Megastore Graz
2006	Verkäuferin Uhren Weikhardt Graz
2007	Angestellte Autovermietung LaudaMotion Graz und Verkäuferin ZARA

Auslandserfahrung:

2006-2007	2 Auslandssemester an der Universidad de la Laguna (Teneriffa)
-----------	--

Besondere Kenntnisse:

Sprachen	Englisch, Französisch, Spanisch, Italienisch
EDV	Microsoft Word, Excel, Powerpoint, Internet
Führerschein	B

DANKSAGUNG

Während des Studiums und der Erarbeitung der vorliegenden Diplomarbeit haben mich viele Personen begleitet und unterstützt.

Dafür möchte ich mich ganz herzlich bei Ihnen bedanken!

Ganz besonderen Dank gilt:

Meinen Eltern,

Karl und Christine Haubenhofner,

die mich immer wieder persönlich motivierten und mir das Studium durch die finanzielle Stütze überhaupt ermöglichten!

Meinem Lebenspartner,

Martin,

der ebenfalls finanzielle Hilfe leistete und mich verständnis-, sowie liebevoll durch das Studium begleitete.

Meinem Betreuer,

Univ.-Prof.Dr. Martin Borkenstein,

für die freundliche Bereitschaft und Hilfe bei der Durchführung der Diplomarbeit.

Univ.-Prof.DDr. Carl-Nikolaus Homann,

der mich im praktischen Jahr in der medizinischen Ausbildung, sowie persönlich sehr unterstützte