

1 Einleitung

1.1 Geschichte

Im Jahr 1912 beschrieb Hashimoto erstmals die Struma lymphomatosa bei vier japanischen Frauen mit vergrößerter Schilddrüse. Sie schien sich in lymphatisches Gewebe umgewandelt zu haben. 1956 konnten Roitt et al. bei dieser Form der Autoimmunthyreoiditis Antikörper gegen Thyreoglobulin nachweisen. Drei Jahre später, 1959, entdeckten Belyavin et al. Antikörper gegen ein zweites mikrosomales Antigen, das sich später als Thyroidperoxidase herausstellte.

1.2 Epidemiologie

Die häufigste Ursache einer erworbenen Hypothyreose ist bei ausreichender Jodversorgung die Autoimmunthyreoiditis. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter an und zeigt eine Häufung im mittleren Lebensabschnitt. Frauen sind von der Autoimmunthyreoiditis fünf- bis siebenmal häufiger betroffen als Männer (Dayan et al. 1996). Unter der Voraussetzung, dass die primäre Schilddrüsenunterfunktion wesentlich häufiger als die sekundäre ist (Verhältnis 1000/1), werden in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung zur Bestimmung der Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis erhöhte Serumspiegel des Thyreotropins (TSH) herangezogen (Roberts et al. 2004). Die Wickham-Studie in England zeigte bei 7,5 % aller Frauen und 2,8 % aller Männer ein erhöhtes Serum-TSH (Tunbridge et al. 1977). In der NHANES III Studie mit 17.353 beteiligten Nordamerikanern hatten 4,6 % einen erhöhten TSH-Wert. 0,3 % der Bevölkerung waren manifest und 4,3 % latent hypothyreot. Patienten im Alter von 65 Jahren und älter waren zu 1,7 % manifest und zu 14,7 % latent hypothyreot (Hollowell et al. 2002) (Referenzbereich T4: 4,5-13,2 µg/dl; Referenzbereich TSH: 0,39-4,6 mU/l). Allerdings treten in Regionen mit einem endemischen Jodmangel Autoimmunthyreoiditiden seltener auf (Laurberg et al. 2001; Szabolcs et al. 1997).

1.3 Ätiologie des Morbus Hashimoto

Der M. Hashimoto ist eine Autoimmunerkrankung, die einen langsam fortschreitenden Verlauf zeigt. Patienten mit M. Hashimoto sind klassischerweise hypothyreot, können sich aber auch erstmals mit euthyreoter oder hyperthyreoter Stoffwechsellage präsentieren. Letztere haben ein erhöhtes Risiko im weiteren Krankheitsverlauf eine Unterfunktion zu entwickeln. Thyreotoxische Krisen mit darauffolgender Hypothyreose oder abwechselnde hyper- und hypothyreote Stoffwechsellagen werden bei einigen Patienten beschrieben (Mallya et al. 1978; Reinwein et al. 1988; Pearce et al. 2003). Histologisch findet sich eine diffuse Infiltration des

Schilddrüsengewebes mit Lymphozyten und Plasmazellen (Sheu et al. 2003). Die Autoimmunreaktion greift das Schilddrüsengewebe sowohl auf humoraler als auch zellulärer Ebene an und führt in deren Folge zu einer Reduktion des Gewebes mit konsekutiver Unterfunktion. Die gegen die Schilddrüse gerichtete Autoimmunreaktion beginnt mit der Aktivierung von T-Helferzellen (Fountoulakis et al. 2004). Die Sensibilisierung entsteht möglicherweise durch ein Antigen eines *Yersinia enterocolitica* Stammes, welches Ähnlichkeit mit den Antigenen der Thyreozyten aufweist (Çorapçıoglu et al. 2002; Strieder et al. 2003). Kuhr et al. beschrieben 1994 eine mögliche Antigenübereinstimmung mit einem viralen Antigen. Die aktivierten T-Zellen stimulieren Plasmazellen zur Produktion von Antikörpern gegen unter anderem Schilddrüsenperoxidase und Thyreoglobulin. Typisch sind hohe Serumkonzentrationen zirkulierender Antikörper. Die Datenlage hinsichtlich der Prävalenz von Thyroidperoxidase/mikrosomaler Antikörper (Mak) und Thyreoglobulin Antikörper (Tak) bei M. Hashimoto ist widersprüchlich. Während Roberts et al. 95 % positive Mak Antikörper und 60 % positive Tak Antikörper bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis angeben, berichten andere Quellen von gleichermaßen häufig positiven Antikörpern bei M. Hashimoto (McLachlan et al. 2004; Pedersen et al. 2003). Die Höhe der mikrosomalen Antikörper korreliert mit erhöhten TSH-Serumkonzentrationen (Hollowell et al. 2002). Die Wickham follow-up Studie über 20 Jahre zeigte, dass Frauen mit positiven Schilddrüsenautoantikörpern ein achtfach höheres Risiko haben, eine manifeste Schilddrüsenunterfunktion zu entwickeln. Ein Fortschreiten der latenten Autoimmunhypothyreose mit positiven Antikörpern zur manifesten Hypothyreose wurde nur bei einem Teil der Patienten nachgewiesen (Huber et al. 2002; Vanderpump et al. 1995).

1.4 Endogene und exogene Risikofaktoren der Autoimmunthyreoiditiden

Die Entstehung der Hashimoto-Thyreoiditis ist multifaktoriell. Ob ein Individuum eine Autoimmunreaktion entwickelt, hängt von der genetischen Prädisposition und deren Kombination mit Umwelteinflüssen ab (Prummel et al. 2004). Der M. Hashimoto ist polygenetisch veranlagt und zeigt eine ethnische Variabilität. Gesicherte genetische Häufungen bei Kaukasiern sind der Haupthistokompatibilitätskomplex HLA-DR 3, der bei vielen Autoimmunerkrankungen involviert ist und der Polymorphismus des CTLA-4 Gens, einem immunmodulatorischen Protein, das auf T-Zellen exprimiert wird (Weetman 2003). Studien mit eineiigen Zwillingen ergaben Übereinstimmungsraten bei Autoimmunthyreoiditiden deutlich unter 100 %, was bedeutet, dass neben den genetischen Faktoren die Umweltfaktoren eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Autoimmunthyreoiditiden spielen (Brix et al. 2000). Es wurden verschiedene Umweltfaktoren wie Rauchen, Sexualhormone, Jodexposition und Selenmangel ausgemacht (Prummel et al. 2004).

1.4.1 Risikofaktor Jod und Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen

Die Beziehung zwischen Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen und aufgenommener Jodmenge verläuft u-förmig, d.h. sowohl eine niedrige als auch eine hohe Jodaufnahme ist mit einem gesteigerten Risiko, an einer Schilddrüsenerkrankung zu leiden, assoziiert. Massive Jodunterversorgung (Jod im Urin in 24 Stunden $< 25 \mu\text{g}$) führt zu hohen Prävalenzen mit schweren Krankheitsbildern wie myxödematosem Koma und Kretinismus. Bei mäßigem ($25 \mu\text{g}$ - $60 \mu\text{g}$ in 24 Stunden) bis mildem ($60 \mu\text{g}$ - $120 \mu\text{g}$ in 24 Stunden) Jodmangel sind Struma nodosa und Hyperthyreose aufgrund von Jodkontamination im mittleren und höherem Lebensalter häufiger, mit entsprechend späterem Auftreten und weniger starker Ausprägung bei höherer Jodkonzentration im Urin. Bei leichter bzw. starker Jodübersversorgung ist eine steigende Prävalenz von Autoimmunthyreoiditiden zu beobachten (Laurberg et al. 2001).

Prinzipiell gibt es zwei Mechanismen, die das Auftreten von Hypothyreosen aufgrund hoher Jodaufnahme fördern. Erstens wird durch eine gesteigerte Jodaufnahme die Schilddrüsenfunktion gehemmt, um den Organismus vor einer überschießenden Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen zu schützen. Bleibt die hohe Jodexposition über einen längeren Zeitraum bestehen, kann diese eine Hypothyreose mit Entwicklung einer Struma zur Folge haben. Zweitens führt bei genetisch prädisponierten Individuen eine höhere Jodexposition zu einer gesteigerten Autoimmunität. Einerseits hat die Schilddrüse von Patienten mit Autoimmunthyreoiditis Schwierigkeiten, eine durch hohe Jodexposition geblockte Schilddrüsenhormonproduktion aufzuheben. Andererseits zerstört die Autoimmunreaktion Schilddrüsenewebe mit konsekutiver Unterfunktion. Die beiden Mechanismen der Schilddrüsenunterfunktion sind allerdings schwer voneinander zu trennen (Markou et al. 2001; Laurberg et al. 2001).

1.4.1.1 Prävalenz von Unter- und Überfunktion in Bevölkerungen mit unterschiedlich hoher Jodaufnahme

Auf der japanischen Insel Hokkaido, einem endemischen Strumagebiet, ist die Jodversorgung aufgrund von traditioneller Ernährung mit Seetang sehr hoch (bis $20 \text{ mg}/24 \text{ h}$ im Urin). In einigen Gebieten fand man eine vergrößerte Schilddrüse bei 14 % der Bevölkerung mit teilweise sehr ausgeprägten Befunden. Reduzierte Jodaufnahme führte zu Größenabnahme bei den meisten Patienten (Suzuki et al. 1965). In China wurden Kinder aus zwei Dörfern, die einer hohen Jodkonzentrationen im Trinkwasser exponiert waren, untersucht (428 bzw. $1234 \mu\text{g}$ Jod/g Kreatinin im Urin). Auch bei dieser massiven Jodaufnahme zeigte sich ein gehäuftes

Vorkommen von Strumen mit erhöhten mittleren TSH-Werten um 7,8 mU/l (Li et al. 1987). Jodierungskampagnen wurden in einigen Ländern mit endemischen Jodmangel durch Studien überwacht. Es zeigte sich neben der beabsichtigten Abnahme der endemischen Strumen und Schilddrüsenunterfunktionen ein vorübergehender Anstieg der Prävalenz der Hyperthyreosen. Das Auftreten von Hyperthyreosen wird auf während des Jodmangels entstandene autonome Knoten zurückgeführt, die bei ausreichender Jodversorgung mit einer ungebremsten Hormonsynthese reagieren (Stanbury et al. 1998). Die höhere Jodaufnahme bedingte aber auch eine allgemeine Zunahme der Autoimmunthyreoiditiden. In Österreich, einem klassischem Jodmangelgebiet, wurde durch die vorgeschriebene Speisesalzjodierung seit den sechziger Jahren eine Abnahme der Strumaprävalenz und der jodmangelbedingten Unterfunktionen erreicht, allerdings mit der Zunahme von Hyperthyreosen und Autoimmunthyreoiditiden (Lind et al. 2002). Einige Studien verglichen die Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen mit der Jodaufnahme der Bevölkerung. Szabolcs et al. untersuchten 1997 ältere Patienten aus dem karpatischen Becken (Ungarn und Tschechien), einer Region mit gleichem ethnischen Hintergrund aber unterschiedlicher Jodversorgung. Die Gruppen hatten mittlere Jodausscheidungen von Gruppe A: 72 µg Jod/g Kreatinin, B: 100 µg Jod/g Kreatinin und C: 513 µg Jod/g Kreatinin. Es fanden sich in den Gruppen A/B/C eine Prävalenz von manifesten Hypothyreosen bei 0,8 %/ 1,5 % und 7,6 %. Eine subklinische Hypothyreose hatten jeweils 4,2 %/ 10,4 % und 23,9 % der Patienten. Es zeigte sich eine umgekehrte Strumaprävalenz für die Gruppen A/ B/ C von 39,4 %/ 16,4 % und 12,2 %. Eine weitere Studie verglich die Prävalenz von Hypo- und Hyperthyreosen in altersähnlichen Bevölkerungsgruppen in Jütland und Island mit unterschiedlicher Jodaufnahme. Jütland in Dänemark ist eine Region mit mäßigem Jodmangel (38 µg/24h Jod im Urin). In Island hingegen wird durch fischreiche Ernährung und durch traditionelle Tierfütterung mit Fischmehl eine hohe Jodzufuhr erreicht (150 µg/ 24 h Jod im Urin). In Jütland fanden sich hauptsächlich Schilddrüsenüberfunktionen (TSH erniedrigt bei 9,7 %; TSH erhöht bei 3,8 %) und genau umgekehrt in Island überwiegend Schilddrüsenunterfunktionen (TSH erniedrigt bei 1 %; TSH erhöht bei 18 %) (Laurberg et al. 1998). Sie folgerten in einer Übersichtsarbeit aus den eigenen Erkenntnissen und denen anderer Studien, dass mäßiger Jodmangel vor Autoimmunthyreoiditiden schützt (Laurberg et al. 2001). Eine chinesische Studie mit Probanden aus drei Regionen mit einer unterschiedlichen Jodversorgung (leichter Jodmangel: 84 µg/l; mittlere Jodversorgung: 243 µg/l; exzessive Jodaufnahme: 651 µg/l) bestätigt eine steigende Prävalenz von subklinischen/ manifesten Hypothyreosen und Autoimmunthyreoiditiden bei steigender Jodausscheidung im Urin (Teng et al. 2006).

1.4.1.2 Jod und gesteigerte Autoimmunität

Zwei Studien in Griechenland und Sri Lanka zeigten nach Einführung einer ausreichenden Jodversorgung in Jodmangelgebieten ein erhöhtes Vorkommen von Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe bei Schulkindern (Premawardhana et al. 2000; Zois et al. 2003). Boukis et al. berichteten 1983 bei Alimentation mit jodiertem Speiseöl über einen Anstieg der positiven Antikörpertests von 0 % auf 42,8 % der Probanden. In einer Studie in Los Angeles hatten 50 % der hypothyreoten Patienten mit renaler Insuffizienz im Endstadium (hohe anorganische Jodspiegel im Serum) positive Mak Antikörper (Kaptein et al. 1988). Zusätzlich wurden in Versuchen mit Tieren, die zu Autoimmunthyreoiditiden neigen, bestätigt, dass eine hohe Jodaufnahme zu einer beschleunigten Autoimmunreaktion führt (Mooij et al. 1993; Bagchi et al. 1995; Rasooly et al. 1996). Patienten mit einer jodinduzierten Hypothyreose können durch Jodkarenz (Verzicht auf stark jodhaltige Speisen, Getränke, Medikamente etc.) in eine euthyreote Stoffwechsellage zurückgeführt werden. Dies gilt sowohl für antikörpernegative als auch für antikörperpositive Hypothyreosen. In einer japanischen Studie mit 33 hypothyreoten Patienten reduzierte sich der mittlere TSH-Spiegel von 21,9 mU/l auf 5,3 mU/l nach ein- bis zweimonatigem Verzicht auf stark jodhaltige Lebensmittel. Ein Drittel der Patienten wurde euthyreot, mehr als die Hälfte reduzierte den TSH- Wert auf unter 10 mU/l (Kasagi et al. 2003). Eine koreanische Studie teilte 45 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis in zwei Gruppen ein. Der Anteil der euthyreoten Patienten nach drei Monaten war mit 78,1 % in der Gruppe mit Jodkarenz deutlich höher als in der Vergleichsgruppe ohne Jodkarenz mit 45,5 % (Yoon et al. 2003). Diese Beobachtung steht im Einklang mit den klinischen Beobachtungen in der Schilddrüsenambulanz des Krankenhauses am Urban, dass latent hypothyreote Patienten mit positiven Schilddrüsenautoantikörpern durch eine einfache Reduzierung der Jodaufnahme eine euthyreote Stoffwechsellage wiedererlangen können.

1.5 Metabolismus und Pharmakokinetik des Spurenelements Jod

Jod ist ein essentielles Spurenelement, das im menschlichen Organismus ausschließlich zur Synthese der Schilddrüsenhormone benötigt wird. Es wird hauptsächlich mit der Nahrung in organischer oder anorganischer Form aufgenommen. Jod wird schnell und effektiv aus dem Darm resorbiert und zu Jodid reduziert. Es verteilt sich schnell in der extrazellulären Flüssigkeit, die in einem direkten Austausch mit dem Blutplasma steht (Verger et al. 2001; Saller et al. 1998). Im Plasma wird Jodid teilweise an Transportproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden (Jameson et al. 2003). Von dort verteilt es sich in weitere Körperkompartimente. Anreicherungen

finden sich in den roten Blutkörperchen und im Gastrointestinaltrakt (Larsen et al. 1992). Der Pool des zirkulierenden anorganischen Jodids im Plasma setzt sich aus dem resorbierten Jod der Nahrung und dem freigesetzten Jodid des Hormonmetabolismus zusammen. Hauptsächlich zwei Organe entziehen dem Plasmapool Jodid: die Schilddrüse und die Nieren. Die Jodclearance der Schilddrüse, also das Volumen an vollständig von Jodid befreitem Plasma, beträgt 10-25 ml/min bei einer täglichen Einnahme von 150 µg Jod (Glinoe D 1997). Sie ist abhängig von der im Plasma vorhandenen und der von der Schilddrüse benötigten Jodmenge und der Menge des in der Schilddrüse gespeicherten Jods. Das Jodid wird über einen aktiven Transporter (NatriumIodineSymporter NIS) aus dem Blut in die Thyreozyten aufgenommen (Schumm-Draeger, 2001). Einem Konzentrationsgradienten folgend, erreicht das Jodid das Follikellumen und wird dort in Thyreoglobulin eingebaut. Jodiertes Thyreoglobulin wird wieder in die Thyreozyten aufgenommen und die aktiven Schilddrüsenhormone werden abgespalten (hauptsächlich L-Thyroxin, T4) und in die Blutbahn sezerniert (Dunn et al. 2001). T4 wird durch Abspaltung der Jodatome mittels selenhaltigen Dejodasen zu wesentlich stärker wirksamen Trijodthyronin (T3) oder unwirksamen rT3 reduziert. Das dem Körper zugeführte Jodid wird zu über 90 % renal eliminiert (Nath et al. 1992; Vought et al. 1967). Weitere Ausscheidungswege in geringeren Mengen über die Lungen, den Schweiß und den Stuhl wurden beschrieben (Smyth, 2005). Ungebundenes Jod wird glomerulär filtriert und im Urin ausgeschieden. Das Maß für die Leistung der Nieren ist die renale Clearance. Beim gesunden Probanden beträgt die Na¹³¹Jod Clearance 27,1 ml/min ± 3,83 Standardfehler, ungefähr ein Drittel der Kreatininclearance (Koutras et al. 1972).

Befindet sich der Plasmajodidspiegel im Gleichgewicht von Aufnahme und Ausscheidung (steady-state) gilt die Beziehung: Die Plasmakonzentration des anorganischen Jodids ist abhängig vom Quotienten aus der zugeführten Menge pro Zeit (Zufuhrgeschwindigkeit) und dem eliminierten Volumen pro Zeit (Clearance), abgeleitet aus der Formel Konzentration (c) entspricht Masse (m) geteilt durch Volumen (V): $c = m/V$

Konzentration (stady-state)	=	Zufuhrgeschwindigkeit	/	Clearance
(Menge/Volumen)	=	(Menge/Zeit)	/	(Volumen/Zeit)

Aus dieser Beziehung lässt sich erkennen, dass die Plasmakonzentration von zwei Faktoren abhängt: zum einem von der aufgenommenen Menge und zum anderen von der Ausscheidungsrate (Oates et al. 2003). Eine erhöhte Aufnahmemenge sowie eine geringere renale Clearance führen zu jeweils höheren Plasmaspiegeln und umgekehrt. Die Zufuhrgeschwindigkeit von Jod ist allerdings durch einen variablen Aufnahmezeitpunkt und den

unterschiedlichen Jodgehalt der Nahrung Schwankungen unterworfen. Das bereinigte Plasmavolumen pro Zeit berechnet sich durch Addition der Clearance der einzelnen Ausscheidungswege. Von Bedeutung sind die Clearance der Nieren und der Schilddrüse. Kompliziert wird die Kinetik durch das von der Schilddrüse aufgenommene Jod, das zum Teil wieder in den Pool des anorganischen Jodids des Plasmas zurückgelangt. Die Jodclearance des Hauptausscheidungsorgans Niere beeinflusst den Plasmaspiegel am stärksten. Sie ist abhängig von der Konzentration des Jods im Urin und Plasma und vom Urinvolumen pro Zeit:

$$\text{Clearance}_{\text{Jod}} = c_{\text{jodurin}}/c_{\text{jodplasma}} \cdot V_{\text{Urin}}/t$$

Individuen mit gleichen Urinjodkonzentrationen können also verschieden hohe Plasmaspiegel des zirkulierenden anorganischen Jodids aufgrund einer unterschiedlichen Jodclearance haben.

1.6 Autoimmunthyreoiditis und Niereninsuffizienz

Der Einfluss der Nieren auf die anorganischen Jodidplasmaspiegel lässt sich anhand von Patienten mit einer renalen Insuffizienz demonstrieren. Analog zum Kreatinin führt eine Reduktion der renalen Ausscheidung des anorganischen Jodids zu erhöhten Plasmaspiegeln. Koutras et al. fanden für radioaktives $\text{Na}^{131}\text{Jod}$ bei niereninsuffizienten Patienten eine renale Jodclearance von $6.1 \pm 1,0$ ml/min (Koutras et al. 1972). Die reduzierte Ausscheidungsleistung führt zu erhöhten Serumjodspiegeln mit einem neuen Gleichgewicht zwischen Einnahme, reduzierter Ausscheidung und Plasmaspiegeln nach der in Punkt 1.5 ausgeführten Beziehung. Sato et al. fanden 1992 ebenfalls bei Patienten mit renaler Insuffizienz erhöhte Serumspiegel des nicht hormonegebundenen Jods. In einer Studie in Los Angeles hatten 50 % der hypothyreoten Patienten mit renaler Insuffizienz im Endstadium positive Mak-Antikörper (Kaptein et al. 1988). Höhere Jodspiegel im Serum führen beim Zusammentreffen mit einer Hashimoto-Thyreoiditis zu einer höheren Prävalenz von Unterfunktionen (Kaptein EM 1996).