Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. K.-M. Debatin

Levothyroxin bei euthyreoter Autoimmunthyreoidits und Typ 1 Diabetes mellitus: eine randomisierte, kontrollierte Studie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Andrea Rapp

Dillingen a.d. Donau

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. K.-M. Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Karges

2. Berichterstatter: Prof. Dr. biol. hum. Dipl.-Stat. Rainer Muche

Tag der Promotion: 21.11.2008

Für meinen Großvater Michael Winter

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 6
1. Einleitung 8
1.1. Pathogenese der Autoimmunthyreoiditis 8
1.2. Assoziation zwischen Autoimmunthyreoiditis und Diabetes mellitus 12
1.3. Substitution mit Levothyroxin 13
1.4. Fragestellung 14
2. Material und Methoden 15
2.1. Studiendesign 15
2.1.1. Einschlusskriterien 15
2.1.2. Ausschlusskriterien 16
2.1.3. Abbruchkriterien 16
2.1.4. Primärer und sekundärer Endpunkt 16
2.2. Patientenkollektiv 18
2.2.1. Behandlungsgruppe 19
2.2.2. Kontrollgruppe 19
2.3. Laborparameter 20
2.4. Statistik 20
3. Ergebnisse 22
3.1. Studienpopulation 22
3.2. Auswirkung von Levothyroxin auf das Schilddrüsenvolumen und die Schildrüsenfunktion 25
3.3. Klinische und metabolische Parameter 29
3.4. Verlauf der Inselzell-, und anderer Autoimmun-Antikörper 31
4. Diskussion 33
4.1. Studienpopulation 33
4.2. Veränderungen des Schilddrüsenvolumens unter Levothyroxin 35
4.3. Veränderungen der Schilddrüsenfunktion unter Levothyroxin 36
4.4. Auswirkung von Levothyroxin auf die Schilddrüsenautoantikörper 37
4.5. Einfluss von Levothyroxin auf die Diabetestherapie 38
4.6. Schlussfolgerung 38
5. Zusammenfassung 39
6. Literaturverzeichnis 40

7. Danksagung 47
8. Lebenslauf 48

Abkürzungsverzeichnis

AC: Arteria carotis
AIT: Autoimmunthyreoiditis
AK: Antikörper
BMI: Body-Mass-Index
DM: Diabetes mellitus
DMT1: Diabetes mellitus Typ 1
fT4: Freies Thyroxin
GAD-AK: Antikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zellen
GCP: Good Clinical Practice
HLA: human leucocyte antigens
HPLC: High Performance Liquid Chromatography
IA2-AK: Antikörper gegen Thyrosinphophatase IA2
I-AK: Insulinautoantikörper
IgA: Immunglobulin A
JDF: Juvenile Diabetes Foundation
L-T4: Levothyroxin
M: Muskelgewebe
MHz: Megahertz
MW ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung
NNR-AK: Nebennierenrindenantikörper
R: Randomisierung
SD: Schilddrüse
SD-AK: Schilddrüsenantikörper
SDS: Standard deviation score
T: Trachea
T3: Triiodthyronin
T4: Thyroxin
TAK: Antikörper gegen Thyreoglobulin
TPO: Thyroperoxidase
TPO-AK: Antikörper gegen Thyroperoxidase

TRAK: TSH-Rezeptor-Antikörper

TSH: Thyroideastimulierendes Hormon

U: Unit(s)

2D: Zweidimensional

1. Einleitung

1.1. Pathogenese der Autoimmunthyreoiditis

Die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis wurde erstmals 1912 von dem japanischen Pathologen und Chirurgen Hakaru Hashimoto beschrieben [22]. Heute handelt es sich bei der Hashimotothyreoiditis um die häufigste Ursache einer erworbenen Hypothyreose. Schilddrüsenerkrankungen im Allgemeinen stellen eines der häufigsten chronischen Leiden bei Kindern und Jugendlichen in der Bundesrepublik Deutschland dar [27]. Die Autoimmunthyreoiditis (AIT) im Speziellen ist in diesem Kollektiv wiederum die häufigste Schilddrüsenerkrankung mit steigender Inzidenz [13, 24, 37, 44, 45]. Das Verhältnis von Mädchen zu Jungen beträgt 3,3:1 [54]. Die Prävalenz beträgt bei jungen Erwachsenen 3,38-6,5% [23, 27].

Im Rahmen der Struma lymphomatosa kommt es zu einer immunologisch bedingten, ausgedehnten Zerstörung des Schilddrüsenparenchyms. Sowohl Th1-, als auch Th2-Helferzellen sind an der Entstehung der Autoimmunthyreoitiden beteiligt [65], wobei bei der Hashimoto Thyreoiditis Th1 vorherrscht [53]. Über eine Sekretion von Chemokinen und Zytokinen innerhalb der Schilddrüse kommt es zur Akkumulation und Expansion eines lymphozytären Pools [32, 37]. An der Zerstörung des Schilddrüsenparenchyms sind neben zytotoxischen T-Zellen auch Antikörper beteiligt [11], welche gegen die mikrosomale Fraktion von Follikelepithelzellen, gegen Thyreoglobulin, selten gegen die Follikelepithelmembran, gegen die Hormone T3 und T4 oder gegen eine „Nicht-Thyreoglobulin-Fraktion“ des Kolloids gerichtet sind.

Getriggert wird die Thyreoiditis durch verschiedene chemisch und biologische Ursachen, hierzu zählen unter anderem wiederholte Virusinfektionen, länger währender Stress, Rauchen und die Einnahme von Jodid [27, 38, 50, 69].

Die Autoimmunthyreoiditis tritt familiär gehäuft auf, hierfür spricht die Assoziation mit bestimmten HLA-Klasse-II-Molekülen (HLA-DR 3, HLA-DR 5, HLA-DR 8) [23]. Neueste Studien sehen sogar eine gemeinsame Prädisposition für Autoimmunthyreoiditis und Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) über die HLA-

Ausstattung vorgegeben [3, 18]. AIT und DMT1 sind T-Zell- übermittelte Autoimmunerkrankungen mit starkem und teilweise überlappendem Hintergrund [4, 35, 61, 67].

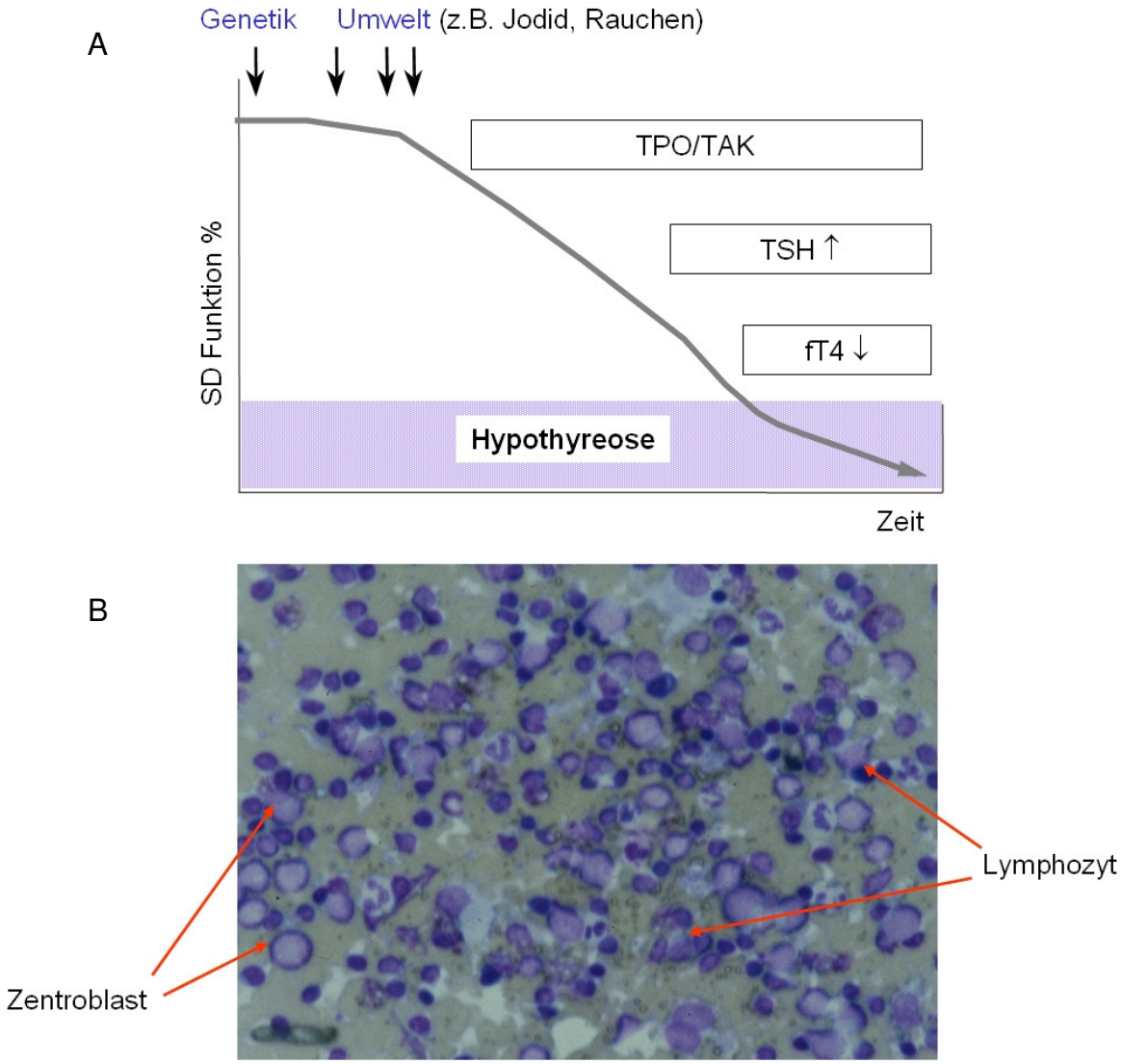

Abbildung 1A: Natürlicher Verlauf der Schilddrüsenfunktion im Rahmen einer Autoimmunthyreoiditis mit dem Endpunkt einer Hypothyreose.

Abbildung 1B: Feinnadelaspirationszytologie einer lymphozytären Thyreoiditis mit erhöhtem Vorkommen an Lymphozyten, Zentroblasten und verminderter Zahl Follikelepithelzellen.

SD-Funktion: Schilddrüsenfunktion, TPO: Thyroperoxidase, TAK: Antikörper gegen Thyreoglobulin, TSH: Thyroideastimulierendes Hormon, fT4: freies Thyroxin

Aus Abbildung 1A ist zu entnehmen, dass es sich um einen schleichenden Krankheitsbeginn handelt. Zu Beginn ihrer Erkrankung haben die Patienten weder Schmerzen, noch allgemeine Entzündungssymptome. Klinisch auffällig werden die Patienten mit einer Hypothyreose oder einer Struma [13]. Die hohe Zahl hypothyreoter Patienten bei Diagnosestellung spiegelt somit die späte Feststellung der Erstdiagnose wieder [62]. In einer Studie aus Deutschland waren 44% der Kinder hypothyreot [13]. In einer Studie aus dem Kinderkrankenhaus von Pittsburgh befand sich wiederum die Hälfte der Kinder in einer euthyreoten Stoffwechsellage [14]. Somit kann selbst bei der Erstdiagnose die Schilddrüsenfunktion zwischen einer hypothyreoten, euthyreoten aber auch einer hyperthyreoten Stoffwechsellage variieren [56].

Die endgültige Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis erfolgt über den Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern, sowie durch typische Veränderungen, welche sonographisch gut darstellbar sind [8, 13]. Eine gesunde Schilddrüse stellt sich im Ultraschall glatt begrenzt und mit im Vergleich zur umgebenden Halsmuskulatur homogenem Reflexmuster dar. Feinfleckige bis diffus echoarme Strukturveränderungen weisen hingegen auf eine Hashimotothyreoiditis hin [8, 40, 47, 49, 52].

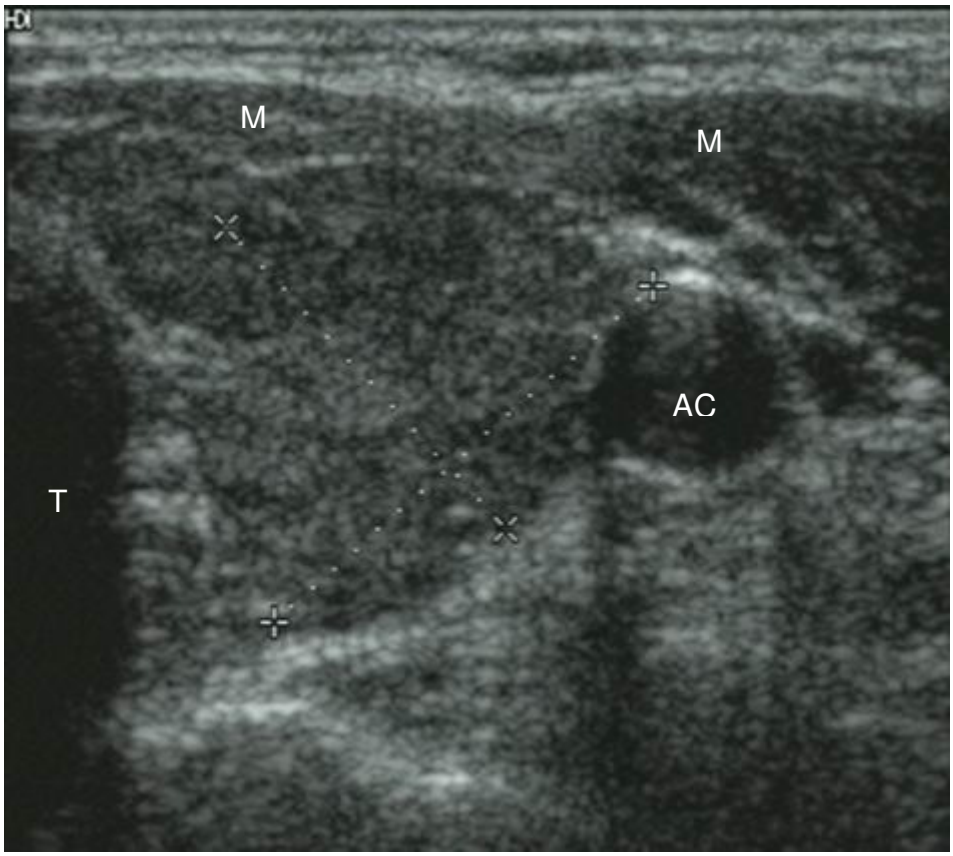

Abbildung 2: Ultraschallbild einer Schilddrüse bei Autoimmunthyreopathie mit der typischen echoarmen, inhomogenen Struktur; linker Lappen quer; M = Muskelgewebe, T = Trachea, AC = Arteria carotis

1.2. Assoziation zwischen Autoimmunthyreoiditis und Diabetes mellitus

Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus haben ein fünffach erhöhtes Risiko eine AIT zu entwickeln als die Allgemeinbevölkerung [21, 23, 31, 62]. Die Hashimotothyreoiditis tritt überproportional häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 auf; in einer Studie wird sogar von einer zehnfach erhöhten Prävalenz bei jungen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Gegensatz zur Normalbevölkerung ausgegangen [28].

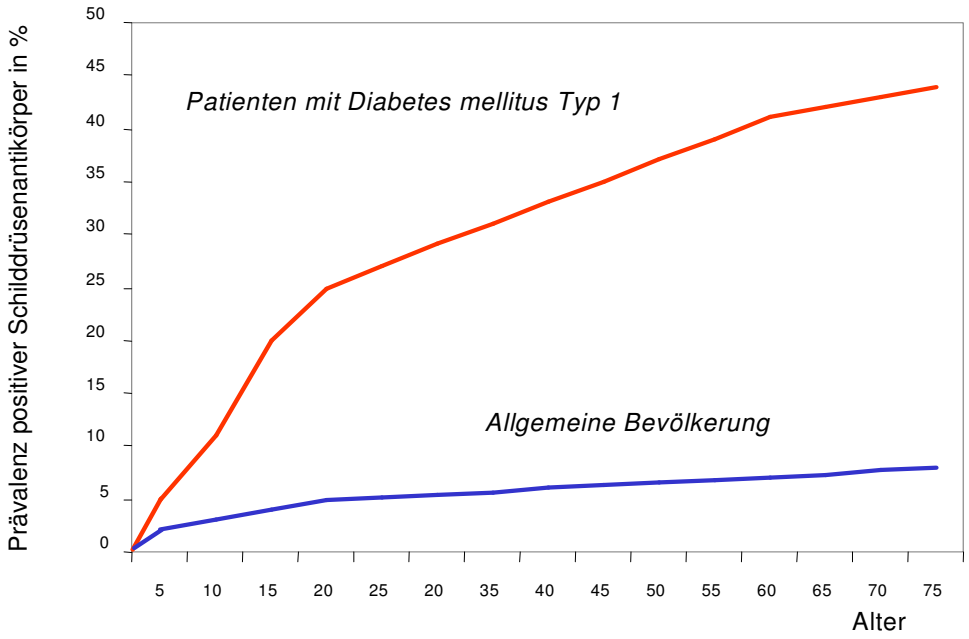

Abbildung 3: altersabhängige Prävalenz positiver Schilddrüsenantikörper bei Typ 1 Diabetes im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung.

Im Rahmen einiger Studien wurde beobachtet, dass sich die AIT häufig erst nach der Diagnose eines Diabetes mellitus manifestiert [30, 31]. In einer Studie aus Indianapolis wurde bei 4,2% der Kinder mit Diabetes mellitus Typ I auch eine AIT diagnostiziert, wobei 39% innerhalb eines Jahres nach der DM-Diagnose eine AIT entwickelten [6]. Bei der AIT handelt es sich um eine der drei Hauptendokrinopathien des Polyglandulären Autoimmunphänomens Typ 2 [12,

67]. Morbus Addison und Diabetes mellitus Typ 1 stellen die beiden anderen Endokrinopathien dieses Autoimmunphänomens dar, das mit einer Häufigkeit von 1,4-4,5 / 100.000 auftritt [5].

Bei Kindern resultiert aus einer Komanifestation von Diabetes mellitus und einer subklinischer Hypothyreose ein vermindertes Größenwachstum [20, 31]. Hinzu kommt, dass eine subklinische Hypothyreose mit einem erhöhten Risiko symptomatischer Hypoglykämien assoziiert ist. Eine Hypothyreose kann sich unter anderem durch eine Obstipation und eine verzögerte Magenentleerung manifestieren. Die Glukoseaufnahme in Magen und Darm nimmt ab und somit kommt es zu einem verzögerten Insulinbedarf [43]. Da die AIT eine häufige Ursache einer erworbenen Hypothyreose darstellt [24], welche die metabolische Kontrolle eines Diabetes mellitus beeinflussen kann [43, 59], ist die frühe Diagnose und Behandlung umso entscheidender für Patienten mit Diabetes mellitus.

1.3. Substitution mit Levothyroxin

Das heutige Therapieregime ist dahingehend einig, dass die aus der Thyreoidits resultierende Hypothyreose mit der Gabe von Thyroxin behandelt wird [33]. In einer retrospektiven Studie bei hypothyreoten Patienten resultiert eine Verkleinerung des Schilddrüsenvolumens aus einer Einnahme von Levothyroxin [58]. Ein Ausgleich der Hypothyreose durch die Verabreichung des L-T4 führt darüber hinaus zu weiteren Verbesserungen der Lebensqualität und des Befindens [26, 39, 60]. In einer Studie bei Erwachsenen konnte festgehalten werden, dass durch die prophylaktische Behandlung euthyreoter Patienten mit Levothyroxin die serologischen und zellulären Marker einer AIT reduziert werden können [1, 46]. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass durch die prophylaktische Behandlung die Progression und Manifestation dieses Krankheitsbildes positiv beeinflusst werden kann. Eine normale Schilddrüsenfunktion während der Kindheit ist eine wichtige Voraussetzung für eine optimale körperliche und geistige Entwicklung eines Heranwachsenden.

1.4. Fragestellung

Auf Grund des Mangels randomisierter kontrollierter Studien wird diskutiert, ob eine Behandlung euthyreoter Patienten mit L-T4 das Risiko einer Hypothyreose und einer Struma reduzieren kann und eine Autoimmunthyreoiditis verbessert werden kann. Obwohl nachweislich durch eine präventive kurzzeitige Behandlung mit L-T4 deutliche positive Veränderungen in Bezug auf diverse Marker der AIT bei Erwachsenen erzielt werden konnten [46], existieren zu dieser Fragestellung keine prospektiven Untersuchungen bei Kindern. Wir haben deshalb eine prospektive randomisierte Studie entworfen, um herauszufinden, ob eine tägliche L-T4-Dosis bei euthyreoten Patienten sowohl das Schilddrüsenvolumen reduziert als auch die Schilddrüsen-Auto-Antikörper-Level senkt und das erhöhte Risiko für eine Hypothyreose bei prädestinierten Kindern und Jugendlichen verringert. Es wird sowohl der Effekt von Levothyroxin auf das Schilddrüsenvolumen als primären Endpunkt, als auch auf die Schilddrüsenantikörper (TPO-AK und TAK) und die Schilddrüsenfunktion als sekundäre Endpunkte, überprüft. Weiterhin wird ein Einfluss auf die metabolische Situation der Probanden und die Insulineinstellung untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, prospektive und randomisierte klinische Interventionsstudie, welche ungeblindet durchgeführt wurde. Im Rahmen eines vorab entworfenen Studienplanes fand die Berechnung des Stichprobenumfanges statt. Basierend auf der Annahme einer Größenzunahme des Schilddrüsenvolumens um 0,6 SD ohne Thyroxingabe und einer altersabhängigen Standardabweichung der Schilddrüsengröße von 0,7 bis 2,7 ml bei adäquat jod-versorgten Kindern und Jugendlichen [36], wurde von einer Gruppengröße von 50 ausgegangen um unter Annahme eines solchen Unterschieds bei einem einseitigen Test ein Signifikanzniveau von 0,05 und eine Power von 90% zu erreichen. Bei einer drop-out Rate von 10-20% waren demnach 60 Patienten einzuschließen.

Die Rekrutierungsphase fand vom 18.02.2002 bis zum 30.12.2003 statt. Jedes Kind wurde über 2 Jahre und anschließenden 6 Monaten Nachbeobachtungszeit in der Studie betreut. Die Studienteilnehmer wurden in eine Behandlungs-, oder Kontrollgruppe randomisiert. Darüber hinaus fand eine Stratifizierung der Randomisierung für Patienten mit normalen und vergrößerten Schilddrüsenwerten statt. Die Probanden wurden erst nach der Genehmigung der zuständigen Ethikkommission in die Studie aufgenommen. Die Studie wurde entsprechend der GCP-Richtlinien und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Des Weiteren wurde über die Medizinische Fakultät der Universität Ulm eine Patientenversicherung für alle Studienteilnehmer abgeschlossen.

2.1.1. Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen, wurden Kinder im Alter von 6 bis 18 Jahren, die sowohl einen Diabetes mellitus Typ 1, als auch eine Autoimmunthyreoiditis hatten. Die Existenz eines Diabetes mellitus wurde zu Beginn der Studie klinisch definiert

über das Auftreten einer Insulinabhängigkeit und eine Ketonurie, -ämie. Es wurde vorausgesetzt, dass die Autoantikörper gegen Schilddrüsengewebe erhöht sein mussten (TAK und/ oder TPO > 100 U/ml). Antikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) treten gehäuft bei Morbus Basedow auf, weshalb des Weiteren festgelegt wurde, dass TRAK negativ sein musste um in die Studie aufgenommen zu werden. Diese Studie wurde für euthyreote Kinder konzipiert, weshalb TSH < 6,0 mU/l und T3, T4 und fT4 im laboreigenen Normbereich sein mussten. Letztlich musste noch eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme vorliegen.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden vor Beginn der Studie festgelegt: TSH-Werte > 6,0 mU/l oder < 0,2 mU/l. Eine bereits im Vorfeld begonnene Therapie mit L-Thyroxin, eine schwere Allgemeinerkrankung, das Vorhandenseins eines Ullrich-Turner-Syndroms, Down-Syndroms oder eines Diabetes mellitus Typ 2 führte zum Ausschluss. Außerdem wurden keine Probanden eingeschlossen, bei denen die schriftliche Einwilligung nicht statt gefunden hatte.

2.1.3. Abbruchkriterien

Eine über zweiwöchige Unterbrechung der Thyroxintherapie wurde als Abbruchkriterium festgesetzt, ebenso wie das Eintreten eines unerwünschten Ereignisses (Therapieversagen, Hyperthyreose) und ein Rücktritt von der Studie.

2.1.4. Primärer und sekundärer Endpunkt

Als Zielgröße wurde das sonographisch ermittelte Schilddrüsenvolumen nach 24 und 30 Monaten festgelegt. Bei der Schilddrüsensonografie handelt es sich um ein nicht invasives, schnelles und beliebig oft wiederholbares Instrument zur Untersuchung der Schilddrüse [55]. Dieses Verfahren ist deshalb besonders zur Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen geeignet. Hinzukommt, dass die Sonografie eine scharfe Abgrenzung der Schilddrüsenlappen erlaubt, deshalb

wurde in dieser Studie das Schilddrüsenvolumen mit linearen 8 MHz-Sonden mittels 2D-Ultraschall bestimmt. Die Volumenberechnung erfolgte nach der Ellipsoid-Formel (Länge * Breite * Tiefe) und dem entsprechenden Korrekturfaktor 0,479 nach Brunn und Mitarbeiter [10]. Die mittlere Intraobserver-Variabilität für die Schilddrüsengrößenbestimmung lag bei 8,2%.

Die anschließende Berechnung des Standard Deviation Scores (SDS) diente zur Korrektur der geschlechts- und altersabhängigen Unterschiede der Schilddrüsengröße. Der SDS-Wert für die Schilddrüsengröße errechnet sich nach folgender Formel:

$$SDS = \frac{\text{gemessener Wert} - \bar{x}}{SD}$$

Die entsprechenden alters-, und geschlechtsspezifischen Referenzwerte sowohl für den Mittelwert, als auch die Standardabweichung sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Alters- und geschlechtsabhängige Referenzwerte für Schilddrüsenvolumina von gut mit Jod versorgten Kindern und Jugendlichen in Deutschland [36]. Daten sind gezeigt als Mittelwert (MW) und zwei Standardabweichungen (2 SD).
Schilddrüsenvolumen (ml)

Alter (Jahre)	**Jungen MW (2 SD)**	**Mädchen MW (2 SD)**	**Gesamt MW (2 SD)**
< 6	1,2 (2,0)	1,5 (2,8)	1,4 (1,2)
6-7	2,1 (1,6)	2,5 (2,0)	2,3 (1,8)
7-8	2,3 (1,6)	2,5 (2,0)	2,4 (1,8)
8-9	2,4 (1,4)	2,5 (2,0)	2,4 (1,8)
9-10	3,0 (1,4)	2,7 (2,2)	2,8 (1,8)
10-11	3,8 (3,0)	4,2 (2,8)	4,0 (3,4)
11-12	3,9 (3,0)	4,4 (4,2)	4,2 (3,6)
12-13	4,1 (2,8)	4,9 (4,6)	4,5 (1,8)
13-14	4,4 (3,8)	4,6 (5,4)	4,5 (4,6)
14-15	4,4 (2,8)	4,9 (4,6)	4,6 (5,4)
15-16	6,2 (3,2)	6,5 (3,8)	
16-17	6,8 (3,9)	6,9 (4,6)	

2.2. Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 1. September 2002 bis 30. Dezember 2003 wurden an sechs verschiedenen Kliniken für Kinder-, und Jugendmedizin 611 Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 auf das Vorhandensein einer Hashimotothyreoiditis gescreent. Unter den 611 Kindern waren 317 männlich und 294 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 12,7 Jahre (Range 2,5 – 20 Jahre). Die durchschnittliche Diabetesdauer war 5,2 Jahre (Range 1 – 17 Jahre).

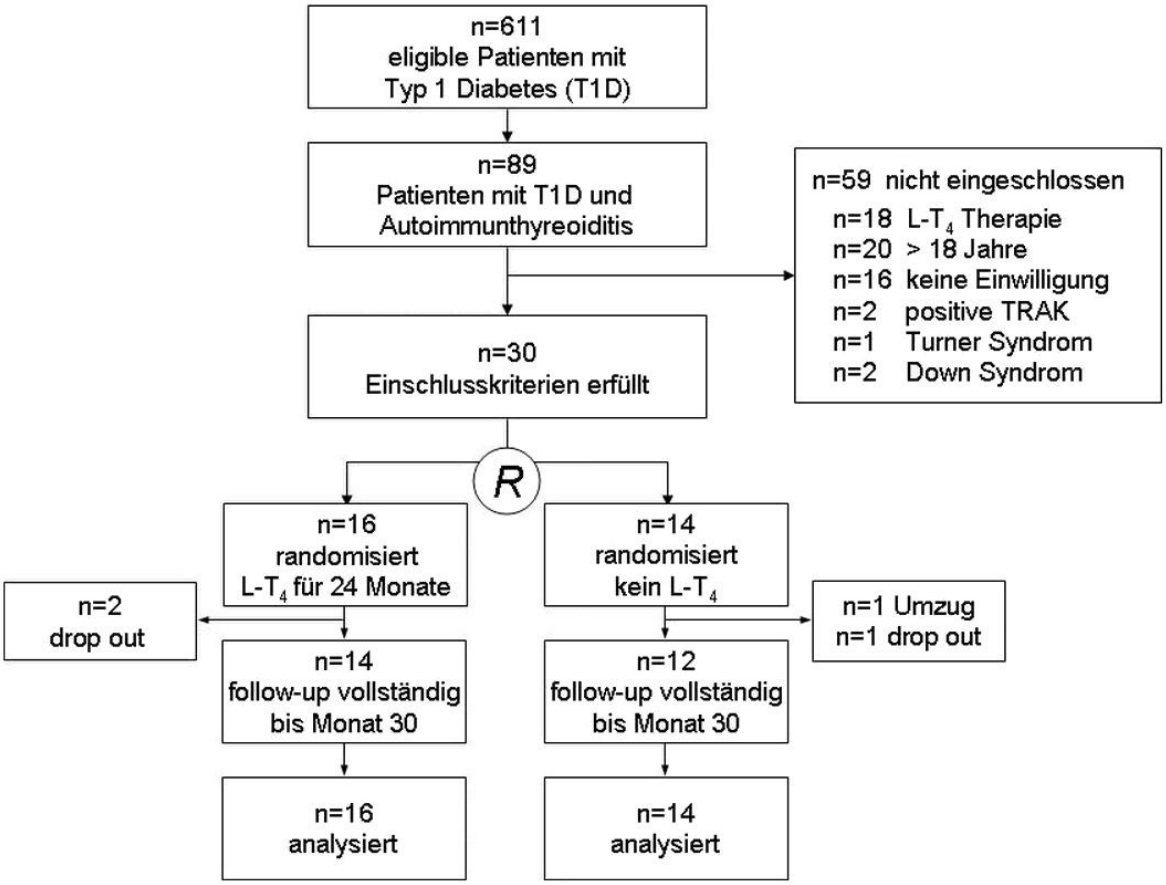

Abbildung 4: Studiendesign und Rekrutierung der Patienten, L-T4: Levothyroxin TRAK: TSH-Rezeptor-Antikörper, R = Randomisierung [2]

2.2.1. Behandlungsgruppe

Von den 30 Teilnehmern wurden 16 Kinder und Jugendliche in die Behandlungsgruppe randomisiert. Die Randomisierung erfolgte unter Berücksichtigung des Vorhandenseins einer Struma oder nicht. Jedes Kind aus der Behandlungsgruppe erhielt morgens L-T4, beginnend mit einer Dosis von 50 µg bei Patienten mit einem Körpergewicht von unter 50 kg, 75 µg erhielten die Kinder und Jugendlichem mit einem Gewicht zwischen 50 kg und 75 kg. 100 µg bekamen die Teilnehmer, welche zwischen 75 kg und 100 kg wogen und für alle Probanden über 100 kg wurde eine Dosis von 150 µg verabreicht. Falls nötig, wurde die L-T4-Dosis so angepasst, dass sich die TSH-Werte im unteren Normbereich (0,45-4,12 mU/l) befanden. Jeweils bei zwei Patienten wurde die L-T4-Dosis im Verlauf herabgesetzt bzw. nach oben korrigiert. Nach 24 Monaten wurde bei euthyreoten Patienten die Thyroxingabe eingestellt. Eine Unterbrechung der Thyroxineinnahme von über zwei Wochen führte bei zwei der Patienten aus der Behandlungsgruppe zum Ausschluss aus der Studie nach 12 und 18 Monaten. Diese Patienten wurden unter Anwendung des last observation carried forward-Prinzipes in die Auswertung eingeschlossen.

2.2.2. Kontrollgruppe

In die Beobachtungsgruppe wurden 14 Patienten randomisiert. Patienten aus der Beobachtungsgruppe erhielten L-T4 nur im Falle einer Hypothyreose (TSH > 6,0 mU/l) oder bei fT4-Werten unterhalb des Normbereiches. In der Kontrollgruppe ging ein Patient durch seinen Umzug für die Studie verloren. Ein weiterer Patient verlor das Interesse für die Studie und so resultierten auch in der Kontrollgruppe zwei Drop-outs.

2.3. Laborparameter

Die Schilddrüsenwerte TSH, T4, fT4 und T3 wurden mittels einem direkten, kommerziellen immunometrischen Test in den jeweiligen Zentren bestimmt. Die HbA1c-Werte wurden per Ionenaustausch HPLC (A1c2.2 Plus, TOSOH Corporation Europe, Amsterdam) ermittelt. Die Jodkonzentration in Urinproben der Kinder wurde in einem Referenzlabor der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Würzburg per HPLC analysiert. Die Autoantikörperbestimmung aller Studienteilnehmer fand in Ulm statt. Hierzu wurde ein Enzymimmunoassay verwendet sowohl für Autoantikörper gegen Thyroperoxidase (TPO-AK) (Pharmacia, Freiburg, Deutschland) und gegen Thyreoglobulin (TAK-AK) (Vita Diagnostic), als auch für IgA-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase und Parietalzellantikörper (Pharmacia Diagnostics). Ein Radioimmunoassay diente zur Quantifizierung des Serumgastrins. Die Bestimmung der Nebennierenrinden-AK erfolgte mittels indirekter Immunfluoreszenz. Antikörper gegen Glutamatdekarboxylase (GAD 65) und Tyrosinphosphatase (IA-2) wurden über ein Radioimmunoassay bestimmt. Zur Analyse der Inselzellantikörper wurde ebenfalls eine indirekte Immunfluoreszenz herangezogen, wobei die Nachweisgrenze bei 5 JDF-Einheiten und die Obergrenze bei > 20 JDF-Einheiten lag.

2.4. Statistik

Die Auswertung erfolgte nach dem intention-to-treat-Prinzip [70] um die durch die Randomisation hergestellte Vergleichbarkeit der beiden Gruppen sicherzustellen. Jeder Patient wurde somit entsprechend der ihm als Ergebnis der Randomisation zugewiesenen Gruppenzugehörigkeit ausgewertet. Für Probanden, die vor Ablauf der Studie als Drop-out ausgeschieden sind, wurde das last-observation carried forward-Prinzip angewandt.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der SAS-Analyst-Software (SAS, Version 9.1.3). Es handelt sich um eine relativ kleine Fallzahl, folglich wurde zum Gruppenvergleich der exakte Mann-Whitney U-Test herangezogen. Zusammenhänge zwischen nominalen Merkmalen wurden mittels exakten Tests nach Fisher analysiert. Die SD-Volumen-Dynamik der einzelnen

Gruppen wurde mit der nicht-parametrischen Varianzanalyse für wiederholte Beobachtungen ausgewertet (Friedmann Test). Als Signifikanzniveau legten wir für die Hauptfragestellung, der Veränderung des Schilddrüsenvolumens, einen konfirmativen p-Wert von $p < 0,05$ fest. Alle weiteren p-Werte sind als explorativ zu interpretieren.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Bei 89 der 611 untersuchten Personen konnten positive Autoantikörper festgestellt werden, es handelt sich folglich um eine Prävalenz von 14,5 % für die Autoimmunthyreoiditis in unserem Kollektiv. Von den 89 Kindern und Jugendlichen mussten 59 aus unterschiedlichen Gründen von der Studie ausgeschlossen werden. Die angestrebte Fallzahl konnte nicht erreicht werden. Es handelt sich bei vorliegender Studie um eine Pilotstudie. Vorab bestanden keine Erfahrungen bei diesem Alterskollektiv. Achtzehn Kinder, die unsere Einschlusskriterien erfüllten, wurden bereits mit Thyroxin behandelt und konnten deshalb nicht mehr in die Studie eingeschlossen werden. Zwanzig weitere Patienten waren bereits über achtzehn Jahre alt und es konnte nicht davon ausgegangen werden, dass diese Jugendlichen die weiteren anberaumten 2,5 Jahre in die Sprechstunde eines Kinderkrankenhauses kommen. Sie wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen, womit letztlich 30 Teilnehmer übrig blieben, die unsere Einschlusskriterien erfüllten und in die Studie aufgenommen wurden (Abbildung 4). Dies entspricht einer Prävalenz von 4,91 % aus dem gesamt gescreenten Kollektiv. Mit einem 95%-Konfidenzintervall von 3,34% - 6,94%.

In die Therapiegruppe wurden 16 Kinder randomisiert, in die Kontrollgruppe 14 Kinder (Abbildung 4). Unter den 16 Probanden befanden sich elf mit Struma (> 2 SDS) und fünf Kinder ohne Struma (< 2 SDS). Die durchschnittliche anfängliche L-T4-Dosis betrug 1,3 µg/kg/d. In die Kontrollgruppe wurden acht Kinder und Jugendliche mit Struma randomisiert, während sechs Kinder eine normale Schilddrüsengröße vorwiesen. Vor Studienbeginn wurde die Jodidkonzentration im Urin bestimmt, welche in beiden Gruppen einem mit Jodid ausreichend versorgtem Normalkollektiv entsprach. Hiermit wurde sichergestellt, dass bei den Studienteilnehmern weder ein Jodmangel, noch eine erhöhte Jodzufuhr vorlag.

Tabelle 2 ist zu entnehmen, dass sich die beiden Gruppen im Vergleich der Basischarakteristika (Geschlechterverteilung, Alter, Gewicht, Tanner-Stadium, Schilddrüsenvolumen, FT4, T3, TSH, TPO-AK, TAK, Jodid im Urin, Diabetesdauer, HbA1c, Insulindosis) nicht signifikant unterscheiden. Somit kann

von einer erfolgreichen Verteilung in zwei Gruppen ausgegangen werden. Der BMI und das Schilddrüsenvolumen weisen eine starke alters-, und geschlechtsspezifische Verteilung auf. Um eine Vergleichbarkeit dieser Werte zu gewährleisten, wurde jeweils der Standard Deviation Score berechnet und jeweils die SDS-Werte in den Tabellen aufgeführt.

Im zweiten Jahr der laufenden Studie zog ein Patient der Beobachtungsgruppe um und nahm anschließend nicht weiter an den regelmäßigen Erhebungen teil. Ein weiterer Patient verlor nach 18 Monaten das Interesse an der Studie und ging somit für weitere Erhebungen verloren. Zwei Patienten der Behandlungsgruppe hatten die Medikamenteneinnahme für mehr als zwei Wochen unterbrochen und wurden deshalb nach 12 und 18 Monaten aus der Studie genommen. Für diese Patienten wurde das Last Observation Carried Forward Prinzip zur Auswertung herangezogen.

Tabelle 2: Klinische Basischarakteristika der Patienten mit euthyreoter Autoimmunthyreoiditis und Typ 1 Diabetes mellitus.

BMI-SDS: Body-Mass-Index-Standard Deviation Score, fT4: freies Thyroxin, T3: Triiodthyronin, TSH: thyreoidastimulierendes Hormon, TPO-AK: Antikörper gegen Thyroperoxidase, TAK: Antikörper gegen Thyreoglobulin, U: Units

	Behandlungs-Gruppe n=16	**Beobachtungs-Gruppe n=14**	**p-Wert[4]**
männlich/weiblich (Anzahl)	4/12	8/6	0,1349
Alter (Jahren)	12,8±2,0 / 12,8	13,9±2,2 / 13,7	0,1446
Körpergewicht (BMI-SDS)[1]	0,6±1,0 / 0,5	0,4±1,0 / 0,5	0,6593
Tanner Stadium (I-V)	2,7±1,5 / 3	3,5±1,6 / 4	0,2886
Schilddrüsenvolumen (SDS)[2]	2,8±1,7 / 2,8	2,6±3,0 / 2,3	0,3605
fT4 (pmol/l)[3]	14,5±2,0 / 14,2	14,6±2,4 / 14	0,9889
T3 (nmol/l)[3]	1,1±0,2 / 1,2	1,3±0,2 / 1,3	0,0717
TSH (mU/l)[3]	2,6±1,1 / 2,5	2,2±1,2 / 2,1	0,3365
TPO-AK (U/ml)[3]	776,2±1005,7 / 490	689,4±1010,4 / 271,5	0,9016
TAK (U/ml)[3]	315,8±312,8 / 168,5	136,8±76,4 / 124	0,2237
Jodid im Urin (µmol/l)[3]	0,98±0,72 / 0,92	1,18±0,75 / 0,91	0,5178
Diabetesdauer (Jahren)	6,1±3,7 / 5,5	6,0±3,2 / 6,5	0,9829
HbA1c (%)[3]	6,4±0,7 / 6,2	6,8±1,3 / 6,9	0,3531
Insulindosis (U/kg/Tag)	0,79±0,29 / 0,72	0,82±0,17 / 0,83	0,5110

Plus-Minus Werte sind MW ± SD / Median.

1 BMI-SDS: Standard deviation score des BMI (kg/m^2), mit 0 für normales Gewicht, und >2.0 für Übergewicht.

2 SDS: Standard deviation score des Schilddrüsenvolumens (cm^3), mit 0 für normales Schilddrüsenvolumen, und >2.0 für vergrößerte Schilddrüse.

3 Referenzwerte sind FT4 (11,6-21,5 pmol/l), T3 (1,05-2,85 nmol/l), TSH (0,45-4,12 mU/l), TPO-AK (<100 U/ml), TAK (<100 U/ml), Jodid im Urin (0,79-2,37 µmol/l), HbA1c (4,2-6,0%).

4 Mann-Whitney U Test, außer für Geschlecht und Tanner Stadium (exakter Fishertest).

Unter den 30 Kindern befinden sich 12 Jungen und 18 Mädchen, der Anteil der weiblichen Patienten liegt in dieser Studie somit bei 60%. Das Durchschnittsalter der 30 Kinder betrug 13,3 ± 2,1 Jahre und bei 14 der Kinder konnte eine positive Familienanamnese eruiert werden. Zu Beginn der Studie betrug die durchschnittliche Thyreoiditisdauer aller 30 Probanden 1,6 ± 1,75 Jahre, während die Diabetesdauer bei Studienbeginn in der Behandlungsgruppe 6,08 ± 3,73 Jahre und in der Kontrollgruppe 6,01 ± 3,25 Jahre betrug. Auch bei den Teilnehmern unsere Studie trat, wie in anderen Studien bereits beobachtet, die Autoimmunthyreoiditis erst nach dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 1 auf. Das mittlere Alter der Kinder bei ihrer Diabetesdiagnose war 7,29 ± 2,95 Jahre in der Behandlungsgruppe und 7,92 ± 3,86 Jahre in der Kontrollgruppe.

3.2. Auswirkung von Levothyroxin auf das Schilddrüsenvolumen und die Schildrüsenfunktion

Um den Effekt einer Thyroxingabe auf das Schilddrüsenvolumen euthyreoter Kinder mit Autoimmunthyreoiditis herauszufinden, verglichen wir die Größenunterschiede der Schilddrüse nach 24 Monaten im Vergleich zum erhobenen Ausgangswert. Zu Beginn der Studie betrug das mittlere Schilddrüsenvolumen in der Beobachtungsgruppe 2,6±2,8 (SDS), darunter befanden sich acht Kinder mit einer Struma. Das mittlere Schilddrüsenvolumen in der Behandlungsgruppe betrug zu diesem Zeitpunkt 2,7±1,7 (SDS). In dieser Gruppe lag bei 11 von 16 Kindern eine Struma vor. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen nach 24 Monaten stellt man fest, dass die Einnahme von L-T4 mit einer Abnahme des Schilddrüsenvolumens assoziiert war, während in der Kontrollgruppe eine Zunahme der Schilddrüsengröße beobachtet werden konnte ($p = 0,0218$).

In Abbildung 5 wird dieser Sachverhalt veranschaulicht. Dieser Effekt war deutlicher bei Patienten der Behandlungsgruppe mit bereits vergrößerter Schilddrüse (SDS > 2,0), verglichen mit denjenigen Patienten, deren Schilddrüse normwertig war (SDS < 2,0). Nach 24 Monaten betrug der mittlere Wert für die Verkleinerung des Schilddrüsenvolumens bei Patienten mit anfänglicher Struma -0,91 SDS, währenddessen nahm die Schilddrüse im Mittel in der

Beobachtungsgruppe um 1,33 SDS zu (p = 0,0266). Bei den Kindern mit normal großer Schilddrüse zum Ausgangspunkt betrug die mittlere Zunahme ihres Schilddrüsenvolumens 0,79 SDS in der Behandlungsgruppe und 0,83 SDS in der Kontrollgruppe (p = 0,7922).

Die Bestimmung der Serumlevel von TSH und FT4 diente zur Überprüfung eines möglichen Effektes von Levothyroxin auf die Schilddrüsenfunktion. Es stellte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungs-, und Beobachtungsgruppe heraus. Der zeitliche Verlauf dieser Werte kann sowohl in Tabelle 3, als auch Tabelle 4 nachvollzogen werden.

Tabelle 3: Veränderungen der primären und sekundären Studienparameter bei euthyreoten Patienten mit Autoimmunthyreoiditis (AIT) und Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) nach 24 Monaten Levothyroxin-Behandlung. Die Daten zeigen die Differenz der Werte vom Ausgangspunkt zum Zeitpunkt 24 Monate.
SD-Volumens: Schilddrüsenvolumen, SDS: Standard Deviation Score, fT4: freies Thyroxin, TSH: thyreoideastimulierendes Hormen TPO-AK: Antikörper gegen Thyroperoxidase, TAK: Antikörper gegen Thyreoglobulin, U: Units,

	Behandlungs-Gruppe n=16	**Beobachtungs-Gruppe n=14**	**P-Wert[3]**
Veränderung des SD-Volumens (SDS)[1]	–0,60±2,3 / -0,05	1,11±1,9 / 1,36	0,0218
Veränderung des fT4 (pmol/l)[2]	0,07±2,9 / 0,13	0,83±7,2 / -1,47	0,7810
Veränderung des TSH (mU/l)[2]	0,14±1,8 / -0,06	0,56±2,5 / -0,01	0,7587
Veränderung der TPO-AK (U/ml)[2]	–88,5±674,0 / 0	–223,7±597,5 / -56	0,2196
Veränderung der TAK (U/ml)[2]	–37,9±216,8 / -70	37,7±276,9 / -1,5	0,4856

Werte sind MW ± SD / Median, mit positiven (negativen) Werten entsprechend einer Zunahme oder einer Abnahme der jeweiligen Variablen

1 SDS: Standard deviation score des Schilddrüsenvolumens (cm^3).

2 Referenzwerte sind: FT4 (11,6-21,5 pmol/l), TSH (0,45-4,12 mU/l), TPO-AK (<100 U/ml), TAK (<100 U/ml)

3 Mann-Whitney U Test.

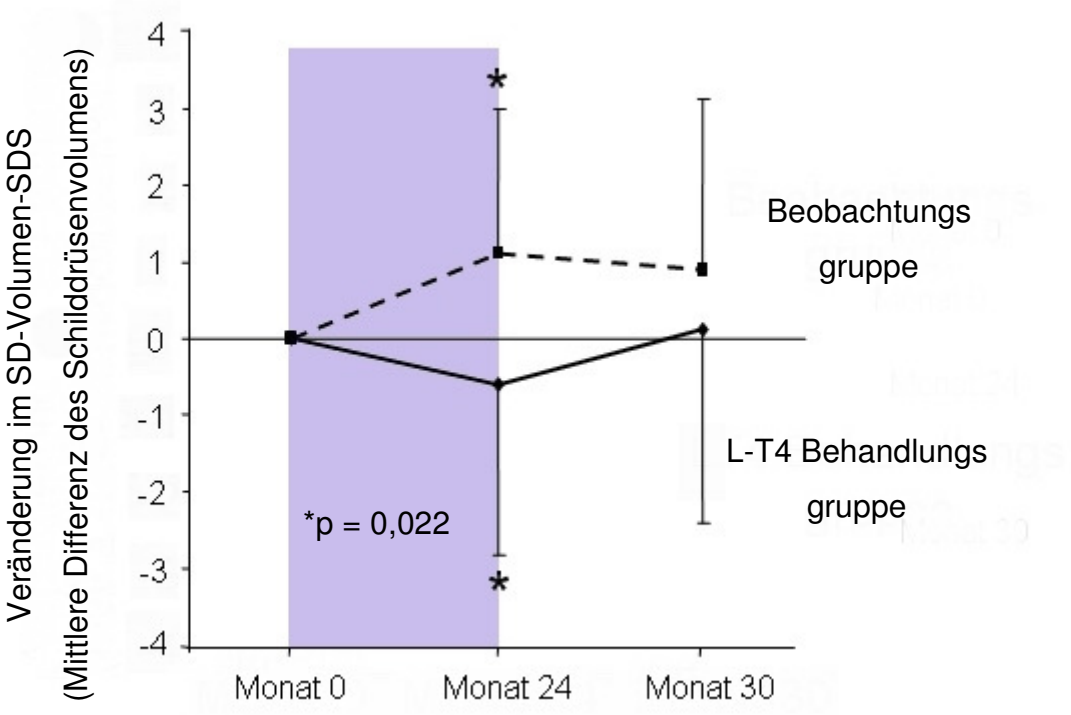

Abbildung 5: Veränderungen des Schilddrüsenvolumens bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis und Diabetes mellitus Typ 1 nach 24 und 30 Monaten verglichen zum Zeitpunkt des Studienbeginns (Monat 0).
In der Behandlungsgruppe folgte auf die Gabe von Levothyroxin (Monat 0-24, farbig markierter Bereich) eine Beobachtungszeit (Monat 24-30).
Die Daten sind Mittelwerte des Schilddrüsenvolumens Standard Deviation Score (SDS) mit positiven (negativen) Werten, die für eine Zunahme (Abnahme) des Schilddrüsenvolumens stehen.
L-T4: Levothyroxin, SD-Volumen-SDS: Schilddrüsenvolumen-Standard Deviation Score

30 Monate nach Beginn der Studie und somit 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Levothyroxin gab es keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen der Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe bezüglich des Schilddrüsenvolumens ($p = 0,2082$). (Abbildung 5, Tabelle 4).

Auch die Schilddrüsenfunktionswerte TSH und freies T4 wurden zu diesem Zeitpunkt erneut kontrolliert. 6 Monate nach der letzten Behandlung mit Levothyroxin gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Vergleich zum Studienbeginn (Tabelle 4).

30 Monate nach Eintritt in die Studie wurde eine Konversion zur Hypothyreose (TSH > 6,0 mU/l oder FT4 unterhalb des Normwertes) bei drei Kinder der Behandlungsgruppe und vier Patienten aus der Kontrollgruppe beobachtet; dies entspricht einer jährlichen Konversionsrate von 9,3%.

Tabelle 4: Veränderungen der primären und sekundären Studienparameter nach 30 Monaten und 6 Monate nach Unterbrechung der L-T4 Therapie bei euthyreoten Patienten mit AIT und DMT1. Die Daten zeigen die Differenz der Werte vom Ausgangspunkt zum Zeitpunkt 30 Monate.
SD-Volumens: Schilddrüsenvolumens, SDS: Standard Deviation Score, fT4: freies Thyroxin, TSH: thyreoideastimulierendes Hormon, TPO-AK: Antikörper gegen Thyroperoxidase, TAK: Antikörper gegen Thyreoglobulin, U: Units

	Behandlungs-Gruppe (n=16)	**Beobachtungs-Gruppe (n=14)**	**P-Wert[3]**
Veränderung des SD-Volumens (SDS)[1]	0,12±2,5 / 0,19	0,90±2,1 / 0,95	0,2082
Veränderung des fT4 (pmol/l)[2]	–0,60±2,9 / -0,55	1,22±7,2 / 1,37	0,4899
Veränderung des TSH (mU/l)[2]	0,31±1,5 / 0,08	0,09±2,2 / -0,21	0,3711
Veränderung der TPO-AK (U/ml)[2]	160,33±1113,5 / -1	–321,21±587,8 / -165	0,0826
Veränderung der TAK (U/ml)[2]	–75,06±241,42 / -87,5	–12,43±124,8 / -7,5	0,2527

Werte sind MW ± SD / Median, mit positiven (negativen) Werten entsprechend einer Zunahme oder einer Abnahme der jeweiligen Variablen.
1SDS: Standard deviation score des Schilddrüsenvolumens (cm3).
2 Referenzwerte sind: FT4 (11.6-21.5 pmol/l), TSH (0.45-4.12 mU/l), TPO-AK (<100 U/ml), TAK (<100 U/ml)
3 Mann-Whitney U Test.

3.3. Klinische und metabolische Parameter

Das Studiendesign ermöglichte durch die regelmäßige Einbestellung der Patienten eine Kontrolle der Stoffwechselsituation. Im Rahmen der Kontrolltermine konnten auch die Therapie und das Auftreten etwaiger Nebenwirkungen

überwacht werden und somit eine umfassende Sicherheit für die behandelten Kinder gewährleistet werden. Eine mögliche Nebenwirkung der Levothyroxineinnahme ist die aus einer Überdosierung resultierende Hyperthyreose, welche zu einer verschlechterten Glukosetoleranz führt. Eine Erhöhung des HbA1c-Wertes spiegelt die verschlechterte metabolische Situation wieder und wurde deshalb vierteljährlich kontrolliert. Der HbA1c-Wert zu Beginn der Studie war in beiden Gruppen vergleichbar: 6,4% ± 0,6 in der Behandlungsgruppe und 6,8% ± 1,3 in der Kontrollgruppe. Nach 24 Monaten war in beiden Gruppen eine leichte Zunahme des HbA1c-Werts zu verzeichnen. Während der HbA1c-Wert in der Behandlungsgruppe um 1,36% ± 1,41 stieg, erhöhte sich der HbA1c-Wert in der Kontrollgruppe um 1,86% ± 1,88. In unserem Kollektiv ergab sich folglich kein Hinweis darauf, dass die Einnahme von Thyroxin Einfluss auf diesen Stoffwechselparameter ausübt (p = 0,4706). Bei keinem der Patienten in der Behandlungsgruppe gab es klinische Hinweise auf eine Hyperthyreose. Die Medikamentengabe wurde insgesamt gut toleriert.

Zwei Kinder aus der Therapiegruppe gaben an, die Einnahme des Thyroxins über zwei Wochen unterbrochen zu haben und mussten deshalb unter dem Aspekt der Non-Compliance als Drop-outs gewertet werden. Den verbleibenden 14 Probanden der Behandlungsgruppe bereitete die tägliche orale Einnahme des Levothyroxins keine Probleme.

Tabelle 5: HbA1c und BMI (Body-Mass-Index): Differenzen nach 24 Monaten
L-T4: Levothyroxin, SDS: Standard Deviation Score

	L-T_4 **n = 16**	**kein L-T_4** **n = 14**	**p-Wert°**
Veränderung des HbA_{1c} (%)	1,36 ± 1,4 1,2	1,86 ± 1,9 1,48	0,4706
Veränderung des BMI (SDS)	-0,03 ± 0,5 0,02	-0,08 ± 0,5 -0,07	0,6298

Die Behandlung mit Levothyroxin kann sich auch durch einen Einfluss auf den Body-Mass-Index (BMI) bemerkbar machen. Der BMI-Wert unterliegt einer alters-, und geschlechtsspezifischen Variabilität, deshalb wird in dieser Studie, um eine

Vergleichbarkeit zu erlangen, der BMI-SDS angegeben. Die Ausgangswerte der beiden Gruppen zu Beginn der Studie unterschieden sich nur kaum. (BMI-SDS-Wert der Behandlungsgruppe 0,6 ± 0,9, der Kontrollgruppe 0,4 ± 1,0). Über 24 Monate im Verlauf der Studie war eine leichte Abnahme des BMI-SDS in der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Es zeichnete sich kein Unterschied im zeitlichen Verlauf zwischen den beiden Gruppen bezüglich des BMI-SDS ab.

3.4. Verlauf der Inselzell-, und anderer Autoimmun-Antikörper

Im Verlauf der Studie wies jeder Proband zumindest einen positiven Auto-Antikörper gegen Inselzellantigen auf, welcher das Vorhandensein eines autoimmun induzierten Diabetes mellitus Typ 1 belegt. Positive Antikörper gegen GAD65 (>0,9 U/ml) konnten bei 25 Patienten nachgewiesen werden (83,8%). GAD-AK waren in unserer Studienpopulation somit häufiger als positive IA2-AK (>0,75 U/ml), welche bei 20 Kindern und Jugendlichen erhöht waren (66,6%). Positive Antikörper gegen Inselzell-Antigen konnten bei 9 Patienten festgestellt werden (30%). In der Behandlungsgruppe hatten 7 Patienten (23,3%) positive Antikörper gegen Transglutaminase (>8 U/ml). Weiterhin konnte jeweils bei 7 Patienten positive Parietalzell-AK (>10 U/ml) und erhöhte Gastrinwerte (>100 pg/ml) nachgewiesen werden. Bei keinem der Teilnehmer konnten positive Nebennierenrinden-AK detektiert werden.

Es traten keine Veränderungen in der Rate der positiven Antikörper gegen organspezifische Antigene über den gesamten Beobachtungszeitraum von 30 Monaten auf. Zwei der Kinder mit positiven Transglutaminase-AK erhielten eine Duodenoskopie, die allerdings nicht zur histologischen Sicherung einer Zöliakie führte. Bei keinem der Patienten konnten Symptome oder klinische Zeichen einer weiteren Autoimmunerkrankung, neben Diabetes mellitus Typ1 oder der Autoimmunthyreoiditis, festgestellt werden.

Tabelle 6: Prävalenz organspezifischer Autoantikörper in euthyreoten Patienten mit Autoimmunthyreoiditis (AIT) und Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) zum Ausgangspunkt.
TPO-AK: Antikörper gegen Thyroperoxidase, TAK: Antikörper gegen Thyreoglobulin, GAD65-AK: Antikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zellen, IA-2-AK: Antikörper gegen Thyrosinphophatase IA2, AK: Antikörper, NNR-AK: Nebennierenrinden-Antikörper

Autoantikörper	**Behandlungs-Gruppe (n=16)**	**Beobachtungs-Gruppe (n=14)**	**alle Patienten (n=30)**
TPO-AK	12 (40%)	12 (40%)	24 (80%)
TAK	11 (37%)	11 (37%)	22 (73%)
GAD65 AK	16 (53%)	9 (30%)	25 (83%)
IA-2 AK	11 (37%)	9 (30%)	20 (67%)
Inselzell AK	5 (17%)	4 (13%)	9 (30%)
t-Transglutaminase AK*	6 (20%)	1 (3%)	7 (23%)
Parietalzell AK	4 (13%)	3 (10%)	7 (23%)
NNR AK	0	0	0

*Bei keinem der Patienten konnte eine Zöliakie nachgewiesen werden (klinisch, laborchemisch oder histologisch).

4. Diskussion

Im Rahmen dieser prospektiven, randomisierten Studie wurde der Effekt von L-Thyroxin auf das Schilddrüsenvolumen als primären Endpunkt und auf die Schilddrüsenantikörper (TPO und TAK) sowie die Schilddrüsenfunktion als sekundären Endpunkt untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang des Schilddrüsenvolumens unter LT-4-Therapie, insbesondere bei Patienten, die zuvor eine Struma aufwiesen. Die sekundären Endpunkte konnten im Rahmen dieser Studie nicht signifikant verändert werden. Die Therapie hatte keine nachteiligen Auswirkungen auf die Basischarakteristika, wie Größe und Gewicht. Eine Verschlechterung der Diabeteseinstellung trat unter Hormonsubstitution nicht auf. Insgesamt gestaltete sich der Studienablauf problemlos. Beide Gruppen waren zu jedem Zeitpunkt vergleichbar.

4.1. Studienpopulation

Im Rahmen dieser Studie wurden 30 Kinder zwischen 8 und 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 und Autoimmunthyreoiditis über 2,5 Jahre beobachtet.

Die Rekrutierung der erforderlichen Anzahl an Studienteilnehmern erwies sich schwieriger als vermutet. In vielen Fällen war bereits mit einer Thyroxintherapie begonnen worden. Bei dieser Tatsache handelt es sich aber um ein eindeutiges Ausschlusskriterium. Für kleinere Zentren stellte die engmaschige Blutentnahme und Studienparameter, die nicht standardmäßig in diesen Zentren erhoben werden, ein Hindernis dar.

Ein weiterer Grund für die schwierige Rekrutierung der Patienten war die Bedingung des Vorhandenseins von zwei Autoimmunerkrankungen und die altersabhängige Zunahme der Prävalenz positiver Schilddrüsenantikörper. Die Prävalenz erhöhter Schilddrüsenantikörper nimmt mit dem Alter dramatisch zu [1, 34]. Während in der Altersgruppe der unter fünfjährigen nur 3,7% positive Antikörper aufweisen, herrschen in der Altersgruppe der 15-20jährigen positive Schilddrüsenantikörper in 25,3% vor [23]. Das mittlere Alter in unserem

Studienkollektiv liegt bei 13,3 ± 2,1 Jahren und 14,5% der von uns gescreenten Kinder und Jugendlichen wiesen positive Auto-Antikörper auf. In der Literatur findet man Studien, die von einer ähnlichen Prävalenz von 17% sprechen [19]. Bei weiblichen Personen über 40 Jahren mit Diabetes mellitus Typ1 wird eine Prävalenz von 54% angegeben [14]. Somit bereitete die Bedingung, dass die Kinder sowohl einen Diabetes mellitus Typ 1, als auch positive Schilddrüsenantikörper haben müsse, Schwierigkeiten bei der Rekrutierung unseres Kollektivs.

Da es sich bei vorliegender Studie um die erste prospektive Studie zu dieser Thematik handelt und es folglich bislang nur retrospektive Studien gab , mussten wir mit nicht vorhersehbaren Problemen rechnen , wie fehlenden Studienparametern, aus oben genannten Gründen, oder Patienten, die nicht regelmäßig zu den Kontrollen erscheinen. Im Laufe der Studie mussten wir vier Drop-outs verzeichnen, inklusive einer Patientin, welche nach ihrem Wegzug nicht weiter verfolgt werden konnte.

In der Behandlungsgruppe gaben zwei Patienten an die Thyroxintherapie länger als zwei Wochen unterbrochen zu haben. Wir kennen die genauen Gründe für diese Noncompliance nicht. Aus der Literatur bekannt ist allerdings, dass Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus ihre Therapie oft als störend empfinden und die Krankheit Auswirkungen auf die Lebensqualität hat [7, 48, 51]. In einem speziell für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Teenageralter entwickelten Fragebogen gaben die Befragten negative Auswirkungen der Erkrankung und Therapie auf die Interaktion mit anderen und auf sich selbst an [41]. Wenn bereits die Diabetes mellitus Therapie eine negative Auswirkung auf das tägliche Leben der Betroffenen hat, so könnte diese Akzeptanzproblematik zur Non-Compliance einer weiteren Therapie, in unserem Falle der Thyroxinsubstitution, führen.

Im Allgemeinen konnte durch die engmaschige Kontrolle der Laborparameter eine erhöhte Compliance für die Einnahme des Medikamentes erzielt werden. Die Eltern wussten ihr Kind in regelmäßiger Beobachtung und etwaige Komplikationen konnten rasch erkannt werden. Da das Medikament L-Thyroxin seit vielen Jahren eingesetzt wird und die möglichen Nebenwirkungen als einschätzbar anzusehen sind, hatte dieser Aspekt einen positiven Effekt auf die Einwilligung der Eltern. Zusätzlich wurde den Kindern ein regelmäßiger Ultraschall der Schilddrüse zuteil

und die konstante Überwachung der Diabetestherapie im Rahmen der Kontrolluntersuchung durchgeführt.

Unter den 30 Kindern befinden sich 12 Jungen und 18 Mädchen, der Anteil der weiblichen Patienten liegt in dieser Studie somit bei 60%. In der Literatur findet man variierende Angaben zur Geschlechterverteilung, jedoch sind Frauen immer häufiger von einer Autoimmunthyreoidits betroffen als Männer [9, 25, 27, 29, 42, 63, 64, 65].

Das Durchschnittsalter der 30 Kinder betrug 13,3 ± 2,1 Jahre und bei 14 der Kinder konnte eine positive Familienanamnese eruiert werden.

Zu Beginn der Studie betrug die durchschnittliche Thyreoiditisdauer aller 30 Probanden 1,6 ± 1,75 Jahre, während die Diabetesdauer bei Studienbeginn in der Behandlungsgruppe 6,08 ± 3,73 Jahre und in der Kontrollgruppe 6,01 ± 3,25 Jahre betrug. Auch bei den Teilnehmern unsere Studie trat, wie in anderen Studien bereits beobachtet, die Autoimmunthyreoiditis erst nach dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 1 auf [12]. Im Durchschnitt erkrankten unsere Patienten 4,5 Jahre nach der Diabetes mellitus Erstdiagnose und somit früher als die Datenlage bisheriger Studien vermuten lässt. Die AIT wurde möglicherweise im Rahmen dieser Studie früher erkannt, da für alle Diabetespatienten ein generelles Screening einmal pro Jahr angeboten wird.

Das mittlere Alter der Kinder dieser Studie bei der Diabetesdiagnose war 7,6 Jahre. Aktuell besteht eine Tendenz zur früheren Manifestation des Diabetes, was eventuell auf Umweltveränderungen zurückgeführt werden kann. Insgesamt erfolgt die Manifestation eines Diabetes bei Vorhandensein mehrerer Autoimmunerkrankungen früher [19], da hier ein besonderes genetisches Risikoprofil besteht.

4.2. Veränderungen des Schilddrüsenvolumens unter Levothyroxin

Diese prospektive, randomisierte Studie belegt, dass durch eine frühe Behandlung mit Levothyroxin die Schilddrüsengröße euthyreoter Kinder und Jugendlicher mit Autoimmunthyreoiditis und Diabetes mellitus Typ 1 verkleinert werden kann. Obwohl es sich bei der Struma um eines der Hauptsymptome einer AIT bei Kindern und Jugendlichen handelt [15], besteht kein eindeutiges

Therapiekonzept zur Behandlung und Prophylaxe einer Struma bei euthyreoten Patienten. In unserer Studie war ein signifikanter Vorteil durch die Einnahme von L-T4 in Bezug auf eine Verkleinerung des Schilddrüsenvolumens euthyreoter Patienten zu verzeichnen. Dieser Effekt trat verstärkt bei Patienten mit bereits vergrößerter Schilddrüse ein.

Eines der Hauptprobleme in der Interpretation der Schilddrüsengröße bei heranwachsenden Kindern und Jugendlichen ist es, das physiologische Schilddrüsenwachstum mit in Betracht zu ziehen. Man weiß, dass das Schilddrüsenvolumen mit verschiedenen Faktoren assoziiert ist, unter anderem Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht und Körperoberfläche [55].

In unserer Studie werden die Schilddrüsenvolumina immer als Standard Deviation Score angegeben, wodurch eine Korrektur der alters-, und geschlechtsabhängigen Unterschiede und eine Vergleichbarkeit erzielt werden können. Bei Mädchen kommt es durch den früheren Beginn der Pubertät um das 12.-13. Lebensjahr zu einer Vergrößerung des Schilddrüsenvolumens, während diese Zunahme bei Jungen erst ab dem 14. Lebensjahr einsetzt [15, 20, 68].

Unsere Daten stimmen mit den Ergebnissen einer aktuellen retrospektiven Studie überein. In dieser Studie, in welcher Patienten mit AIT einer vergleichbaren Altersgruppe untersucht wurden, zeichnete sich ebenfalls eine Verkleinerung des Schilddrüsenvolumens ab. Auch in dieser Studie trat dieser Effekt hauptsächlich bei Patienten mit bereits bestehender Struma auf [58].

4.3. Veränderungen der Schilddrüsenfunktion unter Levothyroxin

In unserer Studie war eine Konversion von einer normalen Schilddrüsenfunktion in eine Hypothyreose von 9,3% pro Jahr zu verzeichnen. Hiervon betroffen waren drei Patienten aus der Behandlungsgruppe und 4 Patienten aus der Beobachtungsgruppe. Diese Konversionsrate ist höher als in vorangegangenen Studien beschrieben [25]. Unsere limitierte Anzahl an Studienteilnehmern und der begrenzte Beobachtungszeitraum erlauben jedoch keine endgültigen Rückschlüsse unserer Daten in Bezug auf potentielle Effekte von L-T4 bei der Prävention einer Hypothyreose.

4.4. Auswirkung von Levothyroxin auf die Schilddrüsenautoantikörper

Aus der von uns im Rahmen der Studie gescreenten Kohorte von 611 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1, wiesen 14,5 % entweder positive Serum-Antikörper gegen TPO oder gegen TAK oder positive Antikörper gegen sowohl TPO als auch TAK auf. Die hohe Prävalenz von positiven Schilddrüsen-Antikörpern in dieser „pädiatrischen Kohorte“ stimmt mit früheren Beobachtungen überein, die das hohe Risiko einer AIT bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus hervorheben [23, 31]. Die hohe Rate positiver organspezifischer Autoantikörper in dieser Studienpopulation war vergleichbar mit einer anderen großen Studie bei Patienten mit AIT und DMT1 [17]. Die durchschnittliche tägliche L-T4-Einnahme (1,3 µg/kg) über 24 Monate führte zu keiner Veränderung der Autoantikörperlevel in der Behandlungsgruppe. Jedoch zeichnete sich auch in der Beobachtungsgruppe keine Veränderung der Autoantikörper ab. Diese Beobachtung widerspricht den Ergebnissen einer Studie mit einer kleineren Kohorte euthyreoter Erwachsener, bei welcher ähnliche L-T4-Dosen über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten verabreicht wurden [46].

L-Thyroxin kann die TSH-abhängige Expression der Thyroidperoxidase, einem zentralen Autoantigen bei Autoimmunthyreoiditis, herunterregulieren und die metabolische und proliferative Aktivität der thyreoidalen Follikelzellen beeinflussen. Die Verabreichung von Levothyroxin bei einer Autoimmunthyroiditis führt möglicherweise zu einem Stillstand der Schilddrüsenzellen und kann zur Induktion einer Immuntoleranz führen. Um diese Beobachtung weiter zu untermauern sind jedoch weitere wissenschaftliche Studien von Nöten. Unsere Daten könnten letztlich darauf hinweisen, dass bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen höhere L-T4-Dosen nötig sind, um die Autoimmunaktivität bei AIT zu beeinflussen. Die Hypothese, dass exogen zugeführtes Thyroxin in „nicht-suppressiven“ Dosen geeignet ist, um die Antikörper einer bestehenden AIT herunterzuregulieren, wird durch unsere Daten nicht unterstützt. Im Gegensatz zu Insulin, welches in Präventionsstudien bei Autoimmundiabetes Typ 1 verwendet wird, ist Thyroxin kein immunologisches Zielantigen bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis.

Das Ausbleiben anderer klinischer Autoimmunkrankheiten kann eventuell mit dem jungen Alter und der Anzahl euthyreoter Patienten in dieser Studie begründet werden. Individuen mit bestehender Hypothyreose weisen ein höheres Risiko für eine dritte Autoimmunerkrankung auf als euthyreote Patienten [16].

4.5. Einfluss von Levothyroxin auf die Diabetestherapie

Die Diagnose und Behandlung einer Schilddrüsendysfunktion ist eines der zentralen Ziele im Management des Typ 1 Diabetes mellitus, da die glykämische Kontrolle bei Betroffenen beeinflusst werden kann. Erhöhte HbA1c-Werte resultieren nicht selten durch eine Hyperthyreose. Im Rahmen unserer Studie erfolgte deshalb eine engmaschige Kontrolle der Diabeteseinstellung. Eine Zunahme des HbA1c-Wertes trat aber sowohl in der Behandlungs-, als auch in der Kontrollgruppe auf. Durch die engmaschigen Kontrollen und eine Befragung der Patienten konnten wir im Studienverlauf keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, bezüglich des HbA1c-Wertes und des Auftretens symptomatischer Hypoglykämien, feststellen. Unsere Daten bestätigen folglich eher die Beobachtung einer weiteren Studie, die ebenfalls zu dem Resultat kommt, dass eine Autoimmunthyreoiditis per se nicht zu einer Verschlechterung der metabolischen Situation bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 führt [57].

4.6. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Behandlung mit L-T4 erfolgreich das Schilddrüsenvolumen bei euthyreoten Kindern mit AIT und DMT1 reduziert. Unsere Daten unterstützen den klinischen Nutzen von L-T4 in nicht-suppressiven Dosen zur Behandlung und möglicherweise Prävention einer Struma, sogar bei Abwesenheit einer latenten oder bestehenden Hypothyreose.

5. Zusammenfassung

Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko, an einer Autoimmunthyreoiditis zu erkranken. Es ist unklar, ob die klinische Manifestation der Autoimmunthyreoiditis durch frühe Behandlung mit Levothyroxin verhindert werden kann. In dieser Studie wurden 30 Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes mellitus (Alter 13,3 ± 2,1 Jahre) mit positiven Antikörpern (>100 U/ml) gegen Thyroperoxidase (TPO) und/oder Thyreoglobulin (TAK) und euthyreoter Funktion untersucht. Die Patienten erhielten Levothyroxin (1,3 µg/kg/d; Ziel TSH 0,45-4,12 mU/l; n = 16) oder keine Behandlung (n = 14). Primäre und sekundäre Studienparameter waren Schilddrüsen (SD)-Volumen (Sonographie) bzw. Thyroideastimulierendes Hormon (TSH), freies Thyroxin (fT4), Triiodthyronin (T3) und Autoantikörper. Die Therapie mit Levothyroxin wurde gut toleriert. HbA1c und andere metabolische Parameter waren in beiden Gruppen zu Beginn und im Verlauf nicht verschieden. Nach 24 Monaten zeigte sich in der Levothyroxin-Therapiegruppe eine Abnahme des Schilddrüsenvolumens (-0,60 standard deviation score) in der Kontrollgruppe eine Zunahme (+1,1 standard deviation score). Dieser Unterschied war im Gruppenvergleich signifikant (p = 0,0218, U-Test). TPO und TAK Antikörperspiegel sowie TSH, fT4 und T3 zeigten im Verlauf keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Daten weisen darauf hin, dass die frühe Therapie mit Levothyroxin über 24 Monate bei euthyreoten Patienten mit Autoimmunthyreoiditis zu einer Reduktion des Schilddrüsenvolumens führt. Ein Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion und serologische Marker der Autoimmunthyreoiditis ist dagegen nicht nachweisbar.

6. Literaturverzeichnis

1. Aksoy DY, Kerimoglu U, Okhur H, Canpinar H, Karaagaoglu E, Yetgin S, Kansu E, Gedik O: Effects of prophylactic thyroid replacement in euthyroid Hashimoto´s thyroiditis. Endocr J. 52: 337-343 (2005)
2. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T: The revised consort statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 134: 663-694 (2001)
3. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, Hoffenberg E, Nelson JC, Gottlieb PA, Rewers M, Eisenbarth GS: Autoantibody “subspecificity” in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. Diabetes Care. 28: 850-855 (2005)
4. Barker JM: Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. J Clin Endocrinol Metab. 91: 1210-1217 (2006)
5. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F: Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg? Clin Exp Immunol. 137: 225-233 (2004)
6. Bilimoria KY, Pescovitz OH, DiMeglio LA: Autoimmune thyroid dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus; screening guidelines based on a retrospective analysis. J Pediatr Endocrinol Metab. 16: 1111-1117 (2003)
7. Bradley C, Speight J: Patient perceptions of diabetes and diabetes therapy: assessing quality of life. Diabetes Metab Res Rev. 18 Suppl 3: 64-69 (2002)
8. Braun B, Blank W: Sonographie der Schilddrüse und Nebenschilddrüse. Internist. 47: 729-748 (2006)
9. Brix TH, Knudsen GP, Kristiansen M, Kyvik KO, Orstavik KH, Hegedus L: High frequency of skewed x-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab. 90: 5949-5953 (2005)

10. Brunn J, Block U, Ruf I, Kunze WP, Scriba PC: Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time Sonographie. Dtsch Med Wochenschr. 106: 1338-1340 (1981)
11. Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, Rose NR: Autoimmune thyroid diseases. Curr Opin Rheumatol. 19: 44-48 (2007)
12. Dittmar M, Kahaly GJ: Extensive personal experience; Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 88: 2983-2992 (2003)
13. Doeker B, Reinehr T, Andler W: Autoimmune thyroiditis in children and adolescents: clinical and laboratory findings in 34 patients. Klin Padiatr. 212: 103-107 (2000)
14. Dorman J, Kramer MK, O`Lear LA, Burke JP, McCanlies E, McCarthy BJ, Trucco M, Swan JS, Steenkiste AR, Koehler AN, Foley TP: Molecular epidemiology of autoimmune thyroid disease. Gac Med Mex. 133 Suppl 1: 97-103 (1997)
15. Fleury Y, Van Melle G, Woringer V, Gaillard RC, Portmann L: Sex-dependent variations and timing of thyroid growth during puberty. J Clin Endocrinol Metab. 86: 750-754 (2001)
16. Franzese A, Buono P, Mascolo M, Leo AL, Valerio G: Thyroid autoimmunity starting during the course of type 1 diabetes denotes a subgroup f children with more severe diabetes. Diabetes Care. 23: 1201-1202 (2000)
17. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC: The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. Diabetes Care. 28: 2170-2175 (2005)
18. Golden B, Levin L, Ban Y, Concepcion E, Greenberg DA, Tomer Y: Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. J Clin Endocrinol Metab. 90: 4904-4911 (2005)
19. Goodwin G, Volkening LK, Laffel LM: Younger age at onset of type 1 diabetes in concordant sibling pairs is associated with increased risk for autoimmune thyroid disease. Diabetes Care. 29: 1397-1398 (2006)
20. Hanna CE, LaFranchi SH: Adolescent thyroid disorders. Adolesc Med. 13: 13-35 (2002)

21. Hanukoglu A, Mizrachi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistritzer Z, Levine A, Somekh E, Lehmann D, Tuval M, Boaz M, Golander A: Extrapancreatic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives: a multicenter study. Diabetes Care. 26: 1235-1240 (2003)
22. Hashimoto H: Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch Klin Chir. 97: 219-248 (1912)
23. Holl RW, Bohm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J: Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. Horm Res. 52: 113-118 (1999)
24. Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD: Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. Arch Dis Child. 83: 207-210 (2000)
25. Ikegami H, Awata T, Kawasaki E, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Amemiya S, Kawabata Y, Kurihara S, Tanaka S, Kanazawa Y, Mochizuki M, Ogihara T: 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. 91: 1087-1092 (2006)
26. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H: The clinical course of Hashimoto´s thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. J Pediatr Endocrinol Metab. 14: 177-184 (2001)
27. Kabelitz M, Liesenkotter KP, Stach B, Willgerodt H, Stablein W, Singendonk W, Jager-Roman E, Litzenborger H, Ehnert B, Gruters A: The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. Eur J Endocrinol. 148: 301-307 (2003)
28. Kordonouri O, Danne T: Diabetes-associated autoimmune disease in children and juveniles: how important is early recognition? Dtsch Med Wochenschr. 129: 1145-1148 (2004)
29. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Gruters-Kieslich A: Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabet Med. 19: 518-521 (2002)
30. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A: Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with

gender, age, diabetes duration, and puberty. Arch Dis Child. 90: 411-414 (2005)

31. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW: Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. Diabetes Care. 25: 1346-1350 (2002)
32. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F: CTLA-4 in autoimmune diseases - a general susceptibility gene to autoimmunity? Genes Immun. 1: 170-184 (2000)
33. Lahner H, Quadbeck B, Janssen OE, Mann K: Diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis. MMW Fortschr Med. 146: 28-30 (2004)
34. Lapcevic M: Autoimmune thyroid disease and associated diseases. Srp Arh Celok Lek. 133: 84-87 (2005)
35. Levin L, Tomer Y: The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility. 2: 377-386 (2003)
36. Liesenkotter KP, Kiebler A, Stach B, Willgerodt H, Gruters A: Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. Exp Clin Endocrinol Diabetes 105 Suppl 4: 46-50 (1997)
37. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP: Hashimoto`s Thyroiditis. Pediatr Endocrinol Rev. 1 Suppl 2: 205-211 (2003)
38. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, Lazarus JH, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA: Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 91: 4873-4880 (2006)
39. Mann K: Latente Hypothyreose, Hashimoto-Thyreoiditis: Wann welche Therapie? Endokrinologie. 27: 77-81 (2003)
40. Mazziotti G, Sorvillo F, Iorio S, Carbone A, Romeo A, Piscopo M, Capuano S, Capuano E, Amato G, Carella C: Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto´s thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf). 59: 223-229 (2003)
41. McMillan CV, Honeyford RJ, Datta J, Madge NJH, Bradley C: The development of a new measure of quality of life for young people with diabetes mellitus: the ADDQoL-Teen. Health Qual Life Outcomes. 2:61: 1-14 (2004)

42. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Müller B: TSH-controlled L-Thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (basel thyroid study). J Clin Endocrinol Metab. 86: 4860-4866 (2001)
43. Mohn A, Di-Michele S, Di-Luzio R, Tumini S, Chiarelli F: The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabet Med. 19: 70-73 (2002)
44. Neu A, Ehehalt S, Willasch A, Kehrer M, Hub R, Ranke MB: Rising incidence of type 1 diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0-14 years of age. Diabetes Care. 24: 785-786 (2001)
45. Niedziela M, Korman E: Severe hypothyroidism due to autoimmune atrophic thyroiditis – predicted target height and a plausible mechanism for sexual precocity. J Pediatr Endocrinol Metab. 14: 901-907 (2001)
46. Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM: One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto´s throiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? Thyroid. 11: 249-255 (2001)
47. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H: The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. Thyroid. 10: 251-259 (2000)
48. Puder JJ, Endrass J, Moriconi N, Keller U: How patients with insulin-treated Type 1 and Type 2 diabetes view their own and their physician`s treatment goals. Swiss Med Wkly. 136: 574-580 (2006)
49. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H: Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. Thyroid. 12: 725-731 (2002)
50. Reinhardt W, Luster M, Rudorff KH, Heckmann C, Petrasch S, Lederbogen S, Haase R, Saller B, Reiners C, Reinwein D, Mann K: Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto´s thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency. Eur J Endocrinol. 139: 23-28 (1998)
51. Rubin RR, Peyrot M: Psychological issues and treatments for people with diabetes. J Clin Psychol. 57: 457-478 (2001)

52. Schiemann U, Avenhaus W, Konturek J, Gellner R, Hengst K, Gross M: Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto´s thyroiditis. Med Sci Monit. 9: 49-53 (2003)
53. Schott M, Scherbaum WA: Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. Deutsches Ärzteblatt. 45: 3023-3032 (2006)
54. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, Pasquino AM: Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. J Pediatr Endocrinol Metab. 14 Suppl 5: 1271-1275 (2001)
55. Semiz S, Senol U, Bircan, Gumuslu S, Bilmen S, Bircan I: Correlation between age, body size and thyroid volume in an endemic area. J Endocrinol Invest. 24: 559-563 (2001)
56. Singer PA: Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. Med Clin North Am. 75: 61-77 (1991)
57. Sumnik Z, Cinek O, Bratanic N, Lebl J, Rozsai B, Limbert C, Paskova M, Schober E: Thyroid autoimmunity in children with coexisting type 1 diabetes mellitus and celiac disease: a multicenter study. J Pediatr Endocrinol Metab. 19: 517-522 (2006)
58. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, Ivarsson SA: Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 91: 1729-1734 (2006)
59. Szkudelski T, Michalski W, Szkudelska K: The effect of thyroid hormones on blood insulin level and metabolic parameters in diabetic rats. J Physiol Biochem. 59: 71-76 (2003)
60. Usadel KH, Schumm-Draeger PM: Autoimmune thyroiditis. Treatment with thyroid gland hormones in subclinical hypothyroidism or already in euthyroid state? Internist (Berl). 44: 433-439 (2003)
61. Vaidya B, Pearce S: The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies. Eur J Endocrinol. 150: 619-626 (2004)
62. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W: The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. 13: 803-810 (2003)

63. Vondra K, Vrbikova J, Bendlova B, Dvorakova K, Sterzl I, Vondrova M: Differences in type 1 diabetes mellitus of young adults with and without thyroid autoimmunity. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 113: 404-408 (2005)
64. Vondra K, Vrbikova J, Sterzl I: Thyroid autoimmunity in adults with diabetes mellitus type 1. Own experience gained by 11-year monitoring. Vnitr Lek. 52: 864-872 (2006)
65. Vondra K, Vrbikova J, Sterzl I, Bilek R, Vondrova M, Zamrazil V: Thyroid autoantibodies and their clinical relevance in young adults with type 1 diabetes during the first 12 yr after diabetes onset. J Endocrinol Invest. 27: 728-732 (2004)
66. Weetman AP: Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 61: 405-413 (2004)
67. Weetman AP: Non-thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 19: 17-32 (2005)
68. Wiersinga WM, Podoba J, Srbecky M, van Vessem M, van Beeren HC, Platvoet-ter Schiphorst MC: A survey of iodine intake and thyroid volume in Dutch schoolchildren: reference values in an iodine-sufficient area and the effect of puberty. Eur J Endocrinol. 144: 595-603 (2001)
69. Yoon SJ, Choi SR, Kim DM, Kim JU, Kim KW, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB: The effect of iodine restriction on thyroid function in patients with hypothyroidism due to Hashimoto´s thyroiditis. Yonsei Med J. 44: 227-235 (2003)
70. U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
http://www.fda.gov/Cder/guidance/ICH_E9-fnl.PDF, 03.03.08

7. Danksagung

Mein größter Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Beate Karges, für die hervorragende und umfassende Betreuung meiner Doktorarbeit. Ich fühlte mich zu jeder Zeit unterstützt, angespornt und aufgehoben.

Ein herzliches Dankeschön an Herrn PD Dr. biol. hum. Rainer Muche und Frau Silvia Sander aus der Biostatistik für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung und die nötige Geduld.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Karges, der mir den entscheidenden Hinweis gegeben hat und ohne dessen Hilfe ich niemals auf diese Doktorarbeit gestoßen wäre.

Mein Dank geht auch an Ines Riegger, die mir bereitwillig ihren Computer zur Verfügung gestellt hat und für Fragen immer ein offenes Ohr hatte.

Weiterhin möchte ich mich bei Julia Aufschild bedanken, die mir den Einstieg in die Arbeit erleichtert hat.

Herzlichen Dank auch an die Teilnehmer der Studie und deren Familien, denn ohne deren Zutun würde diese Doktorarbeit nicht existieren.

Prof. Dr. med. Hermann Heimpel möchte ich danken, für sein stetiges Vertrauen in mich und für all die Erfahrungen, die ich durch seine Unterstützung machen durfte.

Vielen Dank meiner Familie, die mich stets auf meinem Weg unterstützt und bekräftigt hat.

Für die unentwegte Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit, seine Geduld und die Kraft, die er mir über all die Jahre zuteil werden ließ, bedanke ich mich bei Adrian Kluge.

8. Lebenslauf

Name	Andrea Theresia Rapp
Anschrift	Kornhausgasse 2
	89073 Ulm
Geburtsdatum/-ort	07.09.1980 in Dillingen a.d. Donau

Schullaufbahn

1986 – 2001	Grundschule und Gymnasium in Augsburg

Studium

10/ 2001	Beginn des Studiums der Medizin an der Universität Ulm
08/ 2003	Physikum
08/ 2006 – 7/ 2007	Praktisches Jahr in der Klinik am Eichert in Göppingen
10/ 2007	Zweite ärztliche Prüfung (schriftlich)
11/ 2007	Zweite ärztliche Prüfung (mündlich)

Beruf

28.11.07	Approbation als Ärztin
ab 1.1.08	Assistenzärztin in der Anästhesie, Klinik am Eichert in Göppingen

Berufserfahrung im Rahmen der Ausbildung

02/ 02 – 04/ 02	Pflegepraktikum in der Universitätsklinik Ulm für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie
03/ 04 – 04/ 04	Famulatur der Allgemeinmedizin, Praxis Artur Wipp, Zusmarshausen
03/ 05 – 03/ 05	Famulatur der Gynäkologie im Klinikum Augsburg
05/ 05 – 05/ 05	Famulatur der Gynäkologie im Klinikum Augsburg
08/ 05 – 09/ 05	Famulatur der Ophthalmologie in der Universitäts-Augenklinik Ulm
03/ 06 – 04/ 06	Famulatur der Inneren Medizin in der Ambulanz der Universitätsklinik Ulm
08/ 06 – 12/ 06	1. PJ – Tertial (Chirurgie) in der Klinik am Eichert, Göppingen
12/ 06 – 02/ 07	2. PJ – Tertial (Anästhesie) in der Klinik am Eichert
02/ 07 – 04/ 07	2. PJ – Tertial (Anästhesie) am Royal Victoria Hospital, Montreal
04/ 07 – 07/ 07	3. PJ – Tertial (Innere) in der Klinik am Eichert

Veröffentlichungen

2007	Karges B, Muche R, Knerr I, Ertelt W, Wiesel T, Hub R, Neu A, Klinghammer A, Aufschild J, **Rapp A**, Schirbel A, Boehm B, Debatin K, Heinze E, Karges W: „Levothyroxin in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial", J Clin Endocrinol Metab 92(5): 1647-1652
2007	Tinsner K, **Rapp A**, Heimpel H: "Medizinische Kenntnisse bei Studierenden des ersten Semesters in der Humanmedizin: Gibt es einen Wissensvorsprung bei medizinischer Vorbildung vor Beginn des Studiums?" GMS Z Med Ausbild 24(4): Doc189 (20071114)

Ulm, 24.03.08