

Neues aus Wissenschaft und Lehre

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010

Heinrich Heine

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press

**Neues aus
Wissenschaft und Lehre
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2010**

**Neues aus
Wissenschaft und Lehre
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010**

Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper

Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer
Titelbild: Blick in den Konrad-Henkel-Hörsaal
Redaktionsassistenz: Sonja Seippel
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Celeste
ISBN 978-3-940671-71-4

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Hochschulrat	13
Rektorat	15
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	19
SASCHA FLOHÉ und JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bessere Schwerstverletztenprognose in Deutschland – von der <i>Damage-Control</i> -Chirurgie bis zum Traumanetz	23
PETER FEINDT und ARTUR LICHTENBERG Neue Wege – alte Ziele: Was macht moderne Herzchirurgie im Jahr 2010 aus?	31
STEFANIE RITZ-TIMME, ULRIKE BRUNENBERG-PIEL, VOLKER WEUTHEN, ULRICH DECKING, ALFONS HUGGER und MATTHIAS SCHNEIDER O.A.S.E.: Raum und Symbol für eine neue Lern- und Lehrkultur an der Medizinischen Fakultät	51
ANDREAS HIPPE, ANJA MÜLLER-HOMEY und BERNHARD HOMEY Chemokine im Tumor-Mikromilieu	65
WOLFRAM TRUDO KNOEFEL und JAN SCHULTE AM ESCH Die Förderung der Leberproliferation durch therapeutische Applikation von CD133-positive Knochenmarkstammzellen vor erweiterter Leberresektion	85
S. ROTH, P. ALBERS, W. BUDACH, A. ERHARDT, R. FENK, H. FRISTER, H. E. GABBERT, N. GATTERMANN, U. GERMING, T. GOECKE, R. HAAS, D. HÄUSSINGER, W. JANNI, W. T. KNOEFEL, G. KOBBE, H. W. MÜLLER, C. OHMANN, D. OLZEN, A. SALEH und B. ROYER-POKORA Aktuelle Entwicklungen in der interdisziplinären Krebstherapie	111
JOHANNES SIEGRIST und ANDREA ICKS Gesundheit und Gesellschaft – eine neue Initiative an der Medizinischen Fakultät	141
THOMAS BEIKLER Parodontitis – Einblicke in eine unterschätzte Biofilmerkranung	159
MATTHIAS SCHOTT Autoimmune und maligne Schilddrüsenerkrankungen	179

JENS SAGEMÜLLER

- Der Neubau der Krankenhausapotheke
des Universitätsklinikums Düsseldorf 193

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Dekanat 213

SABINE ETGES und PETER WESTHOFF

- Biodiversität – Vielfalt des Lebens
Die Vielfalt der Pflanzen und ihre Zukunft 217

EVELYN VOLLMEISTER, ELISABETH STRATMANN und
MICHAEL FELDBRÜGGE

- Langstreckentransport im Mikroorganismus *Ustilago maydis* 235

HELMUT RITTER, MONIR TABATABAI und GERO MAATZ

- Funktionsmaterialien in der Dental- und Augenheilkunde 249

VLADA B. URLACHER und KATJA KOSCHORRECK

- Biokatalyse für die selektive Oxidation 265

HEIKE BRÖTZ-OESTERHELT und PETER SASS

- Molekulare Antibiotikaforschung – Neue Leitstrukturen
und Wirkmechanismen gegen multiresistente Bakterien 283

FRANK MEYER und REINHARD PIETROWSKY

- Risikopotential der exzessiven Nutzung von Online-Rollenspielen:
Fortschritte in der klinischen Diagnostik 295

HOLGER GOHLKE

- Strukturbasierte Modellierung der
molekularen Erkennung auf multiplen Skalen 311

Philosophische Fakultät

Dekanat 329

FRANK LEINEN

- Mexiko 1810 – 1910 – 2010:
Entwicklungen, Perspektiven, Problemfelder 333

SHINGO SHIMADA

- Zum Konzept von Natur im Japanischen – das Eigene und das Fremde.
Eine Skizze..... 355

GERHARD SCHURZ

- Wie wahrscheinlich ist die Existenz Gottes?
Kreationismus, Bayesianismus und das Abgrenzungsproblem 365

RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG

- Liegt der Rheinschatz in Düsseldorf? 377

PETER INDEFREY	
Wie entsteht das gesprochene Wort?	391
HARTWIG HUMMEL	
Europa als Friedensprojekt: Der internationale Masterstudiengang <i>European Studies</i> an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	401
SUSANNE BRANDT und BEATE FIESELER	
Zum Projekt „Studierende ins Museum“	411
GABRIELE GLOGER-TIPPELT	
Warum wir Bindung brauchen – Empirisches Wissen und einige Mythen	427
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	445
NADINE MÜLLER und BERND GÜNTER (Dekan)	
Kunstvermittlung und Marketing für Kunst – ein interdisziplinäres Fachgebiet	449
Gastbeitrag	
CHRISTOPH INGENHOVEN	
Rede anlässlich der Eröffnungsfeier des Oeconomicum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 30. November 2010	463
RAIMUND SCHIRMEISTER	
Der MBA Gesundheitsmanagement als innovativer Weiterbildungsstudiengang	469
STEFAN SÜSS	
Fassaden, Mythen und Symbole? Wie Managementkonzepte eingesetzt und bewertet werden	481
JUSTUS HAUCAP	
Eingeschränkte Rationalität in der Wettbewerbsökonomie	495
HANS-THEO NORMANN	
Experimentelle Ökonomik für die Wettbewerbspolitik.....	509
RÜDIGER HAHN	
Corporate Responsibility in betriebswirtschaftlicher Diskussion – Kritische Reflexion und Begründungsgrundlagen unternehmerischer Gesellschaftsverantwortung	525
Juristische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	541
RALPH ALEXANDER LORZ	
Die neue Blaupause für Europa Der Vertrag von Lissabon und seine wesentlichen Neuerungen.....	543

CHRISTIAN KERSTING Wettbewerb der Rechtskulturen: Der Kampf um das beste Recht.....	557
ANDREAS FEUERBORN, SUSANNE LEITNER und SUSANNE SCHILLBERG Fünf Jahre integrierter Grundstudienkurs Rechtswissenschaften Düsseldorf/Cergy-Pontoise – eine erfolgreiche Basis für den neuen deutsch-französischen Aufbaustudienkurs im Wirtschafts-, Arbeits- und Sozialrecht	583
JOHANNES DIETLEIN und FELIX B. HÜSKEN Spierschutz im gewerblichen Automatenpiel Rechtsprobleme der Bauartzulassung neuartiger Geldspielgeräte	593
CHRISTIAN KERSTING Zur Zweckmäßigkeit eines Entflechtungsgesetzes	613
Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.	
OTHMAR KALTHOFF Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.....	625
Private Stiftungen und die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ESTHER BETZ Ziele und Arbeit der Anton-Betz-Stiftung der Rheinischen Post	631
Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
DIETER HÄUSSINGER und RALF KUBITZ Klinische Forschergruppe KFO 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“	637
Sofja Kovalevskaja-Preisträger	
PHILIPP ALEXANDER LANG Wie man virale Infektionen untersuchen kann.....	649
Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
AXEL GÖDECKE und URSULA KESSEN Strukturierte Promotion an der Medizinischen Fakultät: Die <i>Medical Re- search School Düsseldorf</i>	661
CHRISTIAN DUMPITAK, ANDREAS WEBER und CHRISTEL MARIAN Shaping the Future of Doctoral Training: iGRAD – Interdisciplinary Graduate and Research Academy Düsseldorf ..	671

SIGRUN WEGENER-FELDBRÜGGE, RÜDIGER SIMON und ANDREAS P. M. WEBER iGRAD-Plant – An International Graduate Program for Plant Science „The Dynamic Response of Plants to a Changing Environment“	679
Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
M. BEURSKENS, S. KEUNEKE, M. MAHRT, I. PETERS, C. PUSCHMANN, A. TOKAR, T. VAN TREECK und K. WELLER Wissenschaft und Internet	693
Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
CORD EBERSPÄCHER Kennen Sie Konfuzius? Über 300 Konfuzius-Institute verbreiten chinesische Kultur und Sprache weltweit – das Düsseldorfer Institut gehörte zu den ersten	705
Ausstellungen	
STEFANIE KNÖLL Narren – Masken – Karneval Forschungsprojekt und Ausstellung der Graphiksammlung „Mensch und Tod“	721
Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ULRICH KOPPITZ, THORSTEN HALLING und JÖRG VÖGELE Geschichten und Geschichtswissenschaft: Zur Historiographie über die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	739
Forum Kunst	
STEFAN SCHWEIZER Gartenkunst als Städtebau Zur Konvergenz der Disziplinen im Diskurs um den sozialhygienischen Beitrag urbaner Grünanlagen 1890–1914	759
Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ROLF WILLHARDT Chronik 2010	783



Prof. Dr. Matthias Schott

Matthias Schott studierte in den Jahren 1989 bis 1996 Humanmedizin an den Universitäten Leipzig, Cambridge und Bordeaux. Im Jahre 1993 erhielt er ein einjähriges DAAD-Stipendium für einen Forschungsaufenthalt in den USA. Seine Facharztausbildung begann er im Jahre 1996 und beendet sie 2003 in Düsseldorf. Im Jahre 2003 folgte die Habilitation sowie anschließend die Teilgebietsbezeichnungen Endokrinologie und Diabetologie. Im Jahre 2008 wurde er zum außerplanmäßigen Professor und im Jahre 2010 zum Universitätsprofessor (W2) für Endokrinologie ernannt.

Sein Forschungsinteresse liegt auf den Gebieten der Antitumorimmunität und der Autoimmunität. Er veröffentlichte eine Vielzahl an Publikationen in hochrangigen Wissenschaftsjournalen wie zum Beispiel *The Lancet*. Er ist Mitglied in vielen wissenschaftlichen Organisationen, einschließlich einer Mitgliedschaft im Wissenschaftlichen Beirat der Amerikanischen Schilddrüsengesellschaft. Im Jahre 2007 erhielt er den europäischen Schilddrüsenforschungspreis. Seit 2008 ist er Herausgeber des renomierten *Year Book of Endocrinology*.

MATTHIAS SCHOTT

Autoimmune und maligne Schilddrüsenerkrankungen

Einleitung

Schilddrüsenerkrankungen gehören zu den häufigsten Krankheiten des Menschen. Diese können eingeteilt werden in knotige Veränderungen der Schilddrüse einschließlich der Schilddrüsenkarzinome und der Gruppe der autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen.

Die Prävalenz der autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen wird mit bis zu 10 Prozent angegeben, wobei Frauen weit häufiger betroffen sind als Männer. Die beiden Hauptvertreter sind die Autoimmunthyreoiditis (AIT) vom Hashimoto-Typ einschließlich der atrophischen Verlaufsform (primäres Myxödem) sowie die Immunerhyperthyreose, auch als Morbus Basedow bezeichnet. Seltener Formen der autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen sind die sogenannte *silent* Thyreoiditis sowie die iatrogen induzierten Formen und die *postpartum* Thyreoiditis. Die subakute Thyreoiditis de Quervain und die Riedel-Struma sind weitere Thyreoiditis-Formen, jedoch ohne autoimmunen Charakter, weswegen sie hier nicht abgehandelt werden.

Demgegenüber stehen die knotigen Veränderungen der Schilddrüse. Dies wird dann als Struma nodosa bezeichnet. In Deutschland sind circa 15 Millionen Menschen betroffen. Bei circa 5 Prozent der betroffenen Personen handelt es sich um ein Schilddrüsenkarzinom. Diese Krankheitsgruppe wird in papilläre, follikuläre, entdifferenzierte/anaplastische und medulläre Schilddrüsenkarzinome eingeteilt.

Die Arbeitsgruppe von Professor Schott beschäftigt sich mit allen genannten Entitäten, wobei die autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und das medulläre Schilddrüsenkarzinom im Vordergrund stehen.

Autoimmunthyreoiditen

Einteilung

Die häufigste Form der Autoimmunthyreoiditis (AIT) ist die hypertrophe Hashimoto-Thyreoiditis. Im Rahmen des lymphozytären Destruktionsprozesses kann diese sekundär in eine atrophische Verlaufsform übergehen. Die *silent* Thyreoiditis stellt eine passagere Unterform der AIT mit mildem Verlauf dar. In der klinischen Routine wird diese häufig unter dem Überbegriff der AIT subsummiert, zumal eine sichere Zuordnung nur durch eine Verlaufsdiagnostik möglich ist. Bei der *postpartum* Thyreoiditis können häufig Autoimmunphänomene nachgewiesen werden, weswegen diese ebenfalls zu den Autoimmunthyreoiditiden gezählt wird. Gleiches gilt für die iatrogen induzierten Autoimmunthyreoiditiden.

Genetik und Umweltfaktoren

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine Assoziation zwischen den HLA-Klasse-II-Molekülen DR3, DR4 und DR5 und dem Auftreten einer Hashimoto-Thyreoiditis besteht. Die Datenlage dazu ist jedoch nicht einheitlich. Das zytotoxische T-Zell-Oberflächenmolekül CTLA-4 ist offenbar eng mit dem Vorhandensein einer AIT verbunden. Umweltfaktoren wurden ebenfalls als prädisponierend für eine AIT beschrieben. Hierzu zählen das Rauchen und eine hohe Jodversorgung. Beide Konditionen gehen mit einer erhöhten Inzidenz einer AIT einher.¹

Ätiologie und Pathogenese

In einem transgenen Mausmodell konnte erstmals gezeigt werden, dass ein bestimmtes Epitop der Thyreoperoxidase (TPO) von zytotoxischen T-Lymphozyten erkannt wird.² Alle Mäuse entwickelten eine lymphozytäre Infiltration ähnlich der der betroffenen Patienten, einen Abfall des Serum-T4 und Serum-T3 und einen Anstieg des Thyreoidea-stimulierenden Hormons.³ Dies legt die Vermutung nahe, dass Teile der Thyreoperoxidase das Hauptepitop des Immunprozesses darstellen. Eine detaillierte Analyse der lymphozytären Infiltrate betroffener Patienten zeigt ein Th1-Zytokinprofil im Sinne einer zytotoxischen Immunreaktion.⁴ Zelluläre Immunreaktionen gegen das Thyreoglobulin (Tg), einem weiteren potentiellen Schilddrüsen-spezifischen Antigen, werden nach derzeitigem Kenntnisstand als immunologische Sekundärphänomene eingeordnet. Die Ätiologie der *postpartum*-Thyreoiditis war lange Zeit unklar. Neuere Studien weisen jedoch auf eine maternale Infiltration der Schilddrüse durch fetale Zellen hin.⁵ Hieraus resultierend kommt es zu einer immunologischen Begleitreaktion mit Nachweis entsprechender Schilddrüsen-spezifischer Antikörper. Iatrogen induzierte Thyreoiditen werden häufig im Rahmen einer Behandlung mit Th1-Zytokinen wie Interferon α (IFN α) und Interleukin 2 (IL-2) beobachtet.

Klinik

Die klinischen Bilder der autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen sind sehr variabel. Sie hängen insbesondere von der Schilddrüsenfunktion ab und reichen von einer klassischen Hyperthyreose-Symptomatik mit Tachykardie, Gewichtsabnahme und Nervosität bis zu hypothyreoten Symptomen, wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Bradykardie, Obstipation und Kälteintoleranz. Eine initiale Hyperthyreose wird durch eine sogenannte Destruktionshyperthyreose mit verstärkter Freisetzung präformierten Schilddrüsenhormons im Rahmen der lymphozytären Infiltration erklärt. Viele AIT-Patienten, insbesondere solche mit einer *silent* Thyreoiditis, sind klinisch asymptomatisch. Bei diesen Patienten wird die Diagnose häufig zufällig gestellt. Die Klinik der *postpartum* Thyreoiditis ist sehr variabel und wird oft durch andere Faktoren wie der vermehrten Belastung der Mutter in dieser Phase verschleiert. Es können hyper- und hypothyreote Phasen

¹ Vgl. Laurberg *et al.* (1998).

² Vgl. Quarantino *et al.* (2004).

³ Vgl. Quarantino *et al.* (2004).

⁴ Vgl. Heuer *et al.* (1996).

⁵ Vgl. Imaizumi *et al.* (2002).

auftreten. Im Langzeitverlauf ist eine *Restitutio ad intergrum* ebenso möglich wie eine dauerhafte Hypothyreose.

Labordiagnostik

Schilddrüsenhormone

Unter physiologischen Bedingungen ist die hypophysäre Freisetzung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) der zentrale Regulationsmechanismus für die Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Die Serum-TSH-Konzentration spiegelt damit indirekt die aktuelle Hormonsekretion und damit die Versorgung peripherer Organe mit Schilddrüsenhormon wider. In vielen Fällen ist daher die alleinige Bestimmung des basalen TSH-Wertes zur Einschätzung der Schilddrüsenfunktion ausreichend. Für die Bestimmung der Schilddrüsenhormone im Serum sollten die freien Hormone herangezogen werden, da nur diese die Versorgung der Körperperipherie widerspiegeln. Eine alleinige Bestimmung von Gesamt-Thyroxin (T4) ohne Parameter für die Proteinbindung (über 99 Prozent sind an Protein gebunden) sollte nicht durchgeführt werden. Trijodthyronin (T3) kann aufgrund der geringeren Proteinbindung als freies T3 als auch Gesamt-T3 bestimmt werden. Eine singuläre T4-Erhöhung im Rahmen einer AIT weist auf eine Destruktionshypothyreose hin.

Antikörper-Bestimmung

Der potentiell TPO-getriggerte Immunprozess spiegelt sich in den Antikörperprofilen der betroffenen Patienten wider. Es ist bekannt, dass die Prävalenz der TPO- und Tg-Antikörper mit zunehmendem Alter ansteigt, wobei die Prävalenz der TPO-Antikörper in allen Altersgruppen höher liegt als die der Thyreoglobulin-Antikörper.⁶ In der sogenannten *Whickham Survey*, bei der 2.779 Personen untersucht und deren Antikörper-Entwicklung über 20 Jahre dokumentiert wurde, konnte gezeigt werden, dass Frauen weit häufiger Schilddrüsenautoantikörper aufweisen als Männer.⁷ Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren bei 26,4 Prozent der Frauen (Durchschnittsalter: 59 Jahre) und 8,8 Prozent der Männer (Durchschnittsalter: 58 Jahre) schilddrüsen-spezifische Antikörper nachweisbar. Bemerkenswert ist, dass bei 2 Prozent aller Frauen und 0,5 Prozent aller Männer initial detektierte Schilddrüsenautoantikörper im Verlauf nicht mehr nachgewiesen werden konnten.

Vergleichbare Resultate wurden auch in der US-amerikanischen NHANES-III-Studie mit mehr als 17.000 Personen gezeigt, wobei die Prävalenz der TPO-Antikörper bei 13 Prozent lag und die der Tg-Antikörper bei 11,5 Prozent.⁸

Bei der *silent* Thyreoiditis sind die TPO-AK häufig niedrig-titrig. Nicht selten sind sie nur vorübergehend nachweisbar. Bezüglich der *postpartum* Thyreoiditis wurde festgestellt, dass etwa 50 Prozent aller TPO-AK-positiven Schwangeren eine *postpartum* Thyreoiditis entwickeln, wobei zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation nur etwa 90 Prozent dieser Formen Antikörper gegen die TPO aufweisen. Die Rezidivwahrscheinlichkeit einer *postpartum* Thyreoiditis liegt bei Antikörper-positiven Frauen bei circa 70 Prozent.

⁶ Vgl. Mariotti *et al.* (1992).

⁷ Vgl. Vanderpump *et al.* (1995).

⁸ Vgl. Hollowell *et al.* (2002).

Bei den Zytokin-induzierten Thyreoiditen liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer manifesten Hypothyreose bei einer IFN α -Therapie bei 3 bis 4 Prozent. Mehr als 5 Prozent aller so behandelten Patienten entwickeln TPO-Antikörper. Bei einigen Patienten kann initial auch eine Hyperthyreose nachgewiesen werden. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch für Therapien mit IL-2 berichtet.

Antikörper gegen den Natrium-Jodid-Sympporter spielen bei allen AIT-Formen eine untergeordnete Rolle. Sie können in etwa 20 Prozent aller AIT-Patienten nachgewiesen werden. Kommerziell erhältliche Assays zur Bestimmung dieser Antikörper sind derzeit nicht verfügbar.

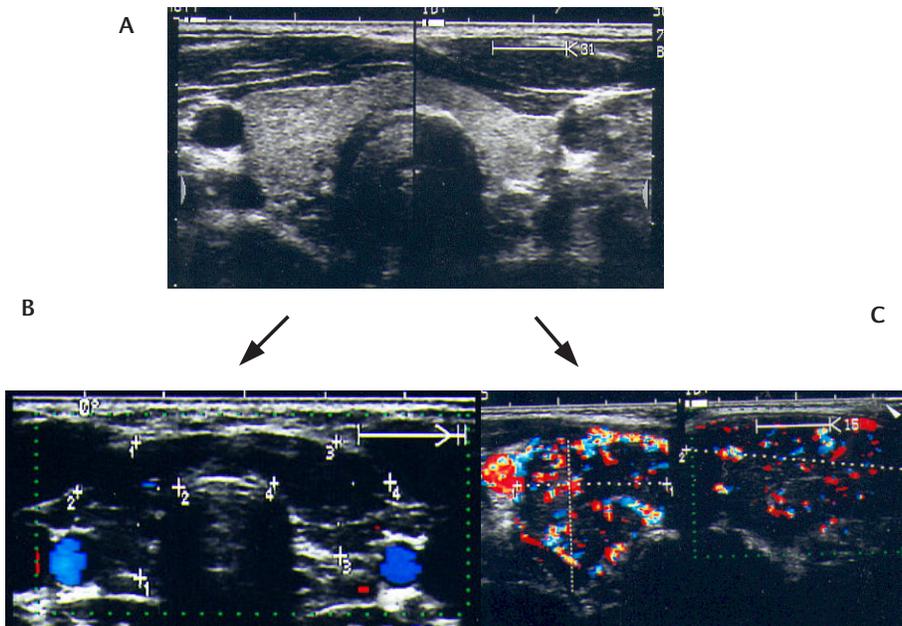


Abb. 1: Sonographisches Bild einer normalen Schilddrüse mit homogenem, echonormalem Schilddrüsenparenchym (A). Im Gegensatz hierzu findet sich typischerweise bei einer Autoimmunthyreoiditis von Hashimoto-Typ eine diffuse Echoarmut. Die atrophische Verlaufsform (B) ist weiterhin gekennzeichnet durch eine Verkleinerung der Gesamt-Schilddrüsengröße (hier 5 ml). Bei der Immunhyperthyreose (Morbus Basedow) findet sich neben der diffusen Echoarmut und dem häufig vergrößerten Schilddrüsenvolumen ein erhöhter Blutfluss (*thyroid storm*), der mittels einer Duplex-Sonographie zur Darstellung gebracht werden kann.

Immunhyperthyreose (Morbus Basedow)

Definitionsgemäß spricht man von einem Morbus Basedow, wenn neben einer Immunhyperthyreose auch eine Augenbeteiligung vorliegt. In der klinischen Routine werden jedoch beide Begriffe häufig synonym benutzt. Die Inzidenz wird mit etwa 40 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben.

Genetik und Umweltfaktoren

Erste Hinweise Krankheits-assoziiertes genetischer Faktoren lieferten Untersuchungen an eineiigen Zwillingen mit einer Konkordanz eines Morbus Basedow von etwa 20 Prozent.⁹ Positive Assoziationen wurden mit den HLA-Molekülen DR3 sowie DQA1*0501 beschrieben. Der Nachweis von HLA-DRB1*0701 scheint protektiv zu sein. Die publizierten Daten zu dieser Assoziation sind jedoch nicht einheitlich. Sowohl für die Hashimoto-Thyreoiditis als auch für den Morbus Basedow wurde eine Assoziation mit dem CTLA-4-Polymorphismus beschrieben. Eine kürzlich erschienene Studie wies auf das erhöhte Risiko eines Morbus Basedow bei Rauchern hin, wobei auch hier eine Dosisabhängigkeit beschrieben wurde.¹⁰

Ätiologie und Pathogenese

Pathogenomisch für die Immunhyperthyreose sind Antikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK), die sich, ähnlich dem TSH, an den Rezeptor binden und zu dessen Stimulation mit resultierender Hyperthyreose führen. Der TSH-Rezeptor (TSHR) stellt somit das Hauptantigen der Immunhyperthyreose dar. Die Ursachen für die Entwicklung dieser Antikörper sind jedoch unklar. Der Rezeptor besteht aus einer großen N-terminalen extrazellulären Domäne, die für die Spezifität der Hormonerkennung und -bindung verantwortlich ist, sowie sieben transmembranösen Regionen, die das Signal zum G-Protein übertragen. Die meisten bisher erschienenen Studien einschließlich neuerer mit monoklonalen Antikörpern weisen auf Epitopregionen in der N-terminalen extrazellulären Domäne des TSH-Rezeptors hin.¹¹

Klinik

Die klassischen Symptome der Immunhyperthyreose – Tachykardie, Exophthalmus und Struma – wurden im Jahre 1840 von Karl von Basedow als Merseburger Trias beschrieben. Aufgrund der TSH-Rezeptor-Stimulation kommt es praktisch immer zu einer Hyperthyreose. In etwa 50 Prozent der Fälle treten zeitgleich mit einer Immunhyperthyreose auch Augensymptome auf. Typische Beschwerden und Symptome sind beispielsweise Exophthalmus, retrobulbäres Druckgefühl, Doppelbilder oder verstärktes Tränen. Ein Teil dieser Symptome ist möglicherweise durch eine Antikörperbindung an den TSHR im retrobulbären Gewebe ausgelöst.¹² Das prätiabiale Myxödem und die Akropachie (derbe Weichteilschwellung der Hände und Füße mit Knochenbeteiligung) sind äußerst seltene Manifestationen mit einer Häufigkeit von circa 1 bis 2 Prozent.

Labordiagnostik

Schilddrüsenhormone

Für die Bestimmung des Ausmaßes der Hyperthyreose ist die Bestimmung des basalen TSH-Wertes, des fT4 und gegebenenfalls auch des fT3 notwendig. Nach Normalisierung der freien Schilddrüsenhormonwerte unter thyreostatischer Therapie kann zur

⁹ Vgl. Brix *et al.* (2001).

¹⁰ Vgl. Holm *et al.* (2005).

¹¹ Vgl. Ando *et al.* (2002), Costagliola *et al.* (2002) sowie Sanders *et al.* (2003).

¹² Vgl. Bahn *et al.* (1998).

weiteren Optimierung der medikamentösen Therapie auf eine alleinige Bestimmung des basalen TSH-Wertes zurückgegriffen werden.

Bestimmung der TSH-Rezeptor-Antikörper zur Diagnosesicherung

Für die routinemäßige Bestimmung der TRAK existieren drei prinzipiell unterschiedliche Assay-Formate. Das alte Testsystem basiert auf einer kompetitiven Bindung von zu messenden Autoantikörpern und radioaktiv markiertem bovines TSH (TBII-Assay) aus einem Homogenisat aus Membranen von Schweine-Thyreozyten. Der Assay wird in U/l angegeben und hat einen Normbereich bis 10 U/l, mit einem Graubereich bis 15 U/l. Mit der Klonierung des humanen TSH-Rezeptors konnte ein neues TRAK-Testsystem etabliert werden.¹³ Von verschiedenen Arbeitsgruppen¹⁴ einschließlich unserer eigenen konnte gezeigt werden, dass dieser Assay eine deutlich höhere Sensitivität aufweist als der Test der ersten Generation ohne Verlust an Spezifität gegenüber gesunden Kontrollen. Ein weiterer Vorteil dieses Assays besteht in einem Abgleich gegenüber einem WHO-Standard, das heißt, die Ergebnisse, werden in IU/l (und nicht in U/l) angegeben. Der *cut-off* liegt bei 1,5 IU/l mit einem Graubereich zwischen 1 und 1,5 IU/l. Auf der Basis dieses Assays kann die Diagnose eines Morbus Basedow mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gestellt werden. Kürzlich wurde ein weltweit neues Assayformat basierend auf einem monoklonalen Antikörper etabliert. In einer multizentrischen Studie, die von Prof. Schott initiiert und geleitet wurde, konnte gezeigt werden, dass dieses neue Assaysystem basierend auf einer automatischen Messung hoch sensitiv und spezifisch für die Diagnostik der Morbus Basedow ist.¹⁵

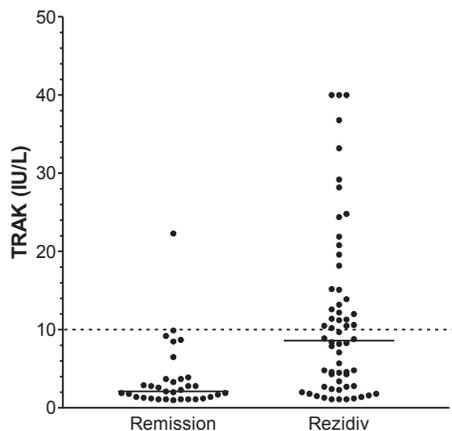


Abb. 2: Prädiktion des Krankheitsverlaufes des Morbus Basedow in Abhängigkeit von den Spiegeln der TSH-Rezeptor-Antikörper sechs Monate nach Erstdiagnose. Bei TRAK-Werten > 10 IU/l ist eine Remission praktisch ausgeschlossen, nur einer von 29 Patienten erreichte in einer eigenen Studie eine Remission (positiver prädiktiver Wert: 96,4 Prozent; $n = 93$ Patienten).¹⁷

¹³ Vgl. Costagliola *et al.* (1999) sowie Morgenthaler (1999).

¹⁴ Vgl. Maugendre *et al.* (2001) sowie Massart *et al.* (2001).

¹⁵ Vgl. Schott *et al.* (2009) sowie Hermsen *et al.* (2009).

¹⁷ Vgl. Schott *et al.* (2004).

TRAK-Bestimmung für die Prognose des Krankheitsverlaufes

Eine auf dem neuen Assay basierende TRAK-Bestimmung kann auch zur Prognoseeinschätzung der Erkrankung genutzt werden. Mit dem Assay der ersten Generation gelang dies nur unzureichend. In einer eigenen Arbeit konnten wir zeigen, dass die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit einer Immunerhyperthyreose mit steigenden TRAK-Werten zunimmt und dass die TRAK-Bestimmung sechs Monate nach Beginn der Immunerhyperthyreose für die Prognosebestimmung entscheidend ist. Dabei schließt ein TRAK-Spiegel von 10 IU/l und darüber eine Remission der Erkrankung praktisch aus (Abb. 2).¹⁸ Dies betraf jedoch nur etwa ein Drittel der untersuchten Personen, bei denen ein positiver prädiktiver Wert von 96,4 Prozent festgestellt wurde. Unterhalb dieses Wertes konnten keine verlässlichen Aussagen zum Krankheitsverlauf gemacht werden. Die Essener Arbeitsgruppe konnte dies für Patienten mit einem 12-monatigen Krankheitsverlauf bestätigen.¹⁹ Auf der Basis dieser Resultate könnte zukünftig schon nach einem Krankheitsverlauf von sechs Monaten die Empfehlung für oder gegen eine vorgezogene definitive Therapie (Radiojodtherapie oder Operation) ausgesprochen werden. Derzeit wird diese Entscheidung erst nach einem Zeitablauf von 12 bis 18 Monaten getroffen.

TRAK zur Prognoseabschätzung der endokrinen Orbitopathie

Ein weiterer Grund für eine TRAK-Bestimmung auf der Basis des neuen Assays ist die Prädiktion des Krankheitsverlaufes einer endokrinen Orbitopathie (EO). In Analogie zur Prognoseevaluation der Schilddrüsenfunktion kann mit steigenden TRAK auch die Wahrscheinlichkeit einer Aggravierung einer EO vorhergesagt werden. Das heißt, dass auch aus augenärztlicher Sicht eine initiale Bestimmung und eine Reevaluation der TRAK im Verlauf sinnvoll ist.²⁰

Stimulierende und blockierende TRAK

Neben der Bestimmung der TRAK mittels der kommerziell erhältlichen Assays besteht auch die Möglichkeit der Bestimmung mittels eines Bioassays.²¹ Hierdurch gelingt die Diskriminierung zwischen stimulierenden und blockierenden TRAK. Dabei wird der cAMP-Gehalt im Kulturmedium von TSH-Rezeptor-transfizierten Zielzellen nach Kultivierung mit den entsprechenden Seren gemessen. Für die stimulierenden TRAK konnten wir zeigen, dass bei einem Stimulationsindex von 10 eine Diskriminierung zwischen Patienten mit Rezidiv beziehungsweise Remission möglich ist. Auch diese Ergebnisse galten für einen Antikörpermessung circa sechs Monate nach Erstdiagnose.²² Für einen späteren Zeitpunkt nach Erstdiagnose konnten diese Unterschiede nicht herausgearbeitet werden.²³ Diese Unterschiede sind am ehesten auf kontinuierlich fallende TRAK-Titer während des Krankheitsverlaufes zurückzuführen. Für die blockierenden TRAK existieren keine Unterschiede innerhalb beider Gruppen. Auf Grund des hohen labortechnischen Aufwandes bleibt diese Bestimmungsmethode jedoch nur wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

¹⁸ Vgl. Schott *et al.* (2004).

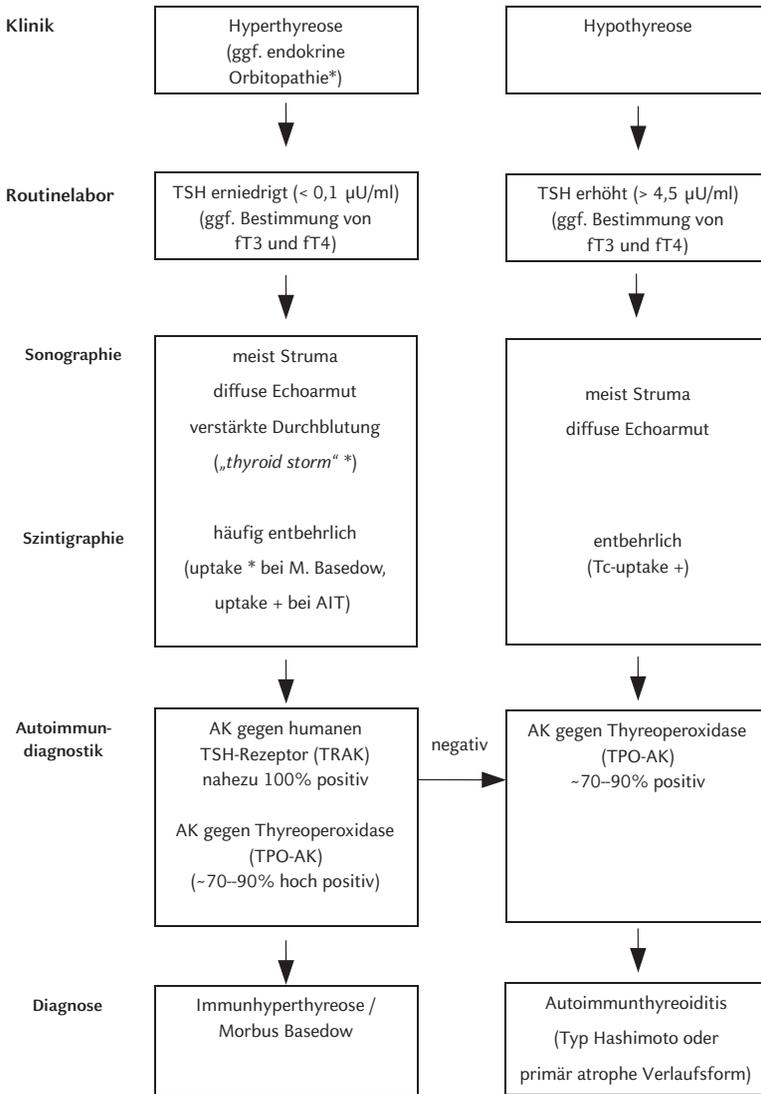
¹⁹ Vgl. Quadbeck *et al.* (2005b).

²⁰ Vgl. Eckstein *et al.* (2004).

²¹ Vgl. Morgenthaler *et al.* (1998).

²² Vgl. Schott *et al.* (2005).

²³ Vgl. Quadbeck *et al.* (2005a).



Legende:

TSH Thyreoid-stimulierendes Hormon

fT3 freies Trijodthyronin

fT4 freies Thyroxin

* Hinweis auf Morbus Basedow

Abb. 3: Diagnostik autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen

Weitere Antikörper beim Morbus Basedow

In 60 bis 80 Prozent der Patienten mit einem Morbus Basedow werden auch positive TPO-Antikörper nachgewiesen. Dies stellt am ehesten ein Sekundär-Phänomen aufgrund einer verstärkter Antigenpräsentation auf den Schilddrüsenzellen dar. Therapeutische Konsequenzen leiten sich aus einer Positivität nicht ab. Zur Diagnosesicherung des Morbus Basedow kann auf eine Bestimmung der TPO-Antikörper verzichtet werden kann. Gleiches gilt für Tg-Antikörper.

Schilddrüsenkarzinome

Einleitung

Parallel zu den Arbeiten zu autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen beschäftigt sich die Arbeitsgruppe Schott ebenfalls mit der Pathogenese und neuen Therapieansätzen für die Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen. Zu den Schilddrüsenkarzinomen gehören die papillären, follikulären, enddifferenzierten/anaplastischen und medullären Schilddrüsenkarzinome. Bei den medullären Schilddrüsenkarzinomen handelt es sich insofern um eine eigene Entität, als dass diese neuroendokrinen Ursprungs ist und von den sogenannten C-Zellen der Schilddrüse abstammt. Hierbei handelt es sich um Calcitonin-sezernierende Zellen, die zwischen den Schilddrüsenfollikeln liegen. Diese sind nicht an der Schilddrüsenhormon-Produktion beteiligt. Calcitonin ist ein 32 Aminosäuren langes Polypeptid-Hormon, das Einfluss auf den Calcium-Haushalt des Körpers hat. Für die metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinome existieren bisher keine kurativen Therapieansätze. Es ist daher zwingend erforderlich, an neuen Therapieformen für diese Patienten zu forschen.

Calcitonin-basierte Immuntherapie beim medullären Schilddrüsenkarzinom

Aus der Pathogenese von Erkrankungen des neuroendokrinen Formenkreises ist bekannt, dass Polypeptid-Hormone auch als Zielstoffe (Antigene) bei Immunreaktionen erkannt werden. Dies ist beispielsweise bekannt für das Insulin beim Typ-1-Diabetes mellitus, wobei auch dort zytotoxische T-Zellen, die das Polypeptidhormon Insulin erkennen, nachgewiesen werden können. In Anlehnung an diese Arbeit konnte eine englische Arbeitsgruppe zeigen,²⁴ dass ein Tumorpatient, der an einem Nebenschilddrüsenkarzinom litt, mit dem Polypeptidhormon Parathormon immunisiert werden konnte und es zu einer Verkleinerung von Metastasen kam. Hierauf basierend konnten wir an einem transgenen Tiermodell zeigen, dass eine Immunisierung mit einem Aminosäureveränderten Calcitonin zu einer Induktion einer Tumorantwort führt. Die Antitumorzellen (Abb. 4A) waren in der Lage, medulläre Schilddrüsenkarzinom-Zellen zu lysieren (Abb. 4B) und zugleich in Tumore einzuwandern (Abb. 4C). Es konnte gezeigt werden, dass die Tumorgröße in der Kontrollgruppe um circa 75 Prozent kleiner war.²⁵ Basierend auf diesen Arbeiten wurden in den vergangenen Jahren zwei Studien bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom durchgeführt. Auch hier kam es zur Induktion einer Anti-Tumor-spezifischen Immunantwort mit Induktion von Tumor-spezifischen

²⁴ Vgl. Bradwell *et al.* (1999).

²⁵ Vgl. Papewalis *et al.* (2008a).

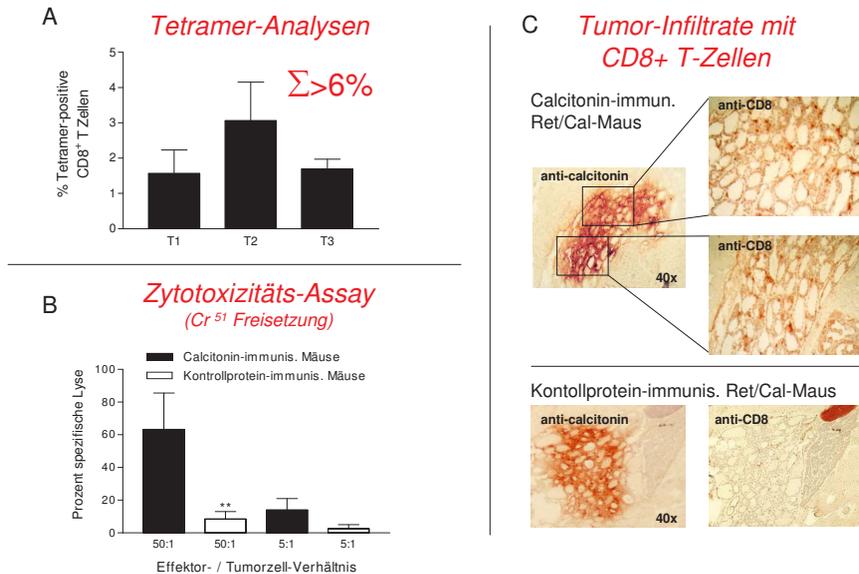


Abb. 4: (A) Tetramer-Analysen, (B) Zytotoxizitäts-Assay, (C) Tumor-Infiltrate aus Papewalis (2008a).

T-Zellen. In einer ersten Studie konnte gezeigt werden, dass bei einem von sieben behandelten Patienten eine Tumor-Regression eintrat.²⁶ In der zweiten Studie konnte im Langzeitverlauf bewiesen werden, dass die Tumore bei zwei von fünf behandelten Patienten nicht an Größe zunahmen (sogenannte *stable disease*).²⁷ Aktuell werden von der Arbeitsgruppe Schott Studien durchgeführt, die die pathogenetischen Faktoren von immuntherapeutischen Ansätzen bei neuroendokrinen Tumoren näher beleuchten sollen. Dies ist essentiell für die Etablierung von neuen Therapieverfahren, wobei auch weiterhin verschiedene transgene Tiermodelle im Mittelpunkt der Forschung stehen.

Literatur

- ANDO, Takao *et al.* (2002). „A monoclonal thyroid-stimulating antibody“, *The Journal of Clinical Investigation* 110, 1667–1674.
- BAHN, Rebecca S. *et al.* (1998) „Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy“, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83, 998–1002.
- BRADWELL, Arthur R. *et al.* (1999). „Control of hypercalcaemia of parathyroid carcinoma by immunization“, *The Lancet* 353, 370–373.
- BRIX, Thomas H. *et al.* (2001). „Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts“, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86, 930–934.

²⁶ Vgl. Schott *et al.* (2001).

²⁷ Vgl. Papewalis *et al.* (2008b).

- COSTAGLIOLA, Sabine *et al.* (1999). „Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease“, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84, 90–97.
- COSTAGLIOLA, Sabine *et al.* (2002). „Generation of a mouse monoclonal TSH receptor antibody with stimulating activity“, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 299, 891–896.
- ECKSTEIN, Anja K. *et al.* (2004). „Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies“, *Clinical Endocrinology* 61, 612–618.
- HERMSEN, Derik *et al.* (2009). „Technical evaluation of the first fully automated assay for the detection of TSH receptor autoantibodies“, *Clinica Chimica Acta* 401, 84–89.
- HEUER, Markus *et al.* (1996). „Different cytokine mRNA profiles in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)“, *Thyroid* 6, 97–106.
- HOLLOWELL, Joseph G. *et al.* (2002). „Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)“, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87, 489–499.
- HOLM, Ingrid A. *et al.* (2005). „Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism“, *Archives of Internal Medicine* 165, 1606–1611.
- IMAIZUMI, Misa *et al.* (2002). „Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum“, *Endocrinology* 143, 247–253.
- LAURBERG, Peter *et al.* (1998). „Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark“, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83, 765–769.
- MARIOTTI, Stefano *et al.* (1992). „Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians“, *The Lancet* 339, 1506–1508.
- MASSART, Catherine *et al.* (2001). „Clinical validity of a new commercial method for detection of TSH-receptor binding antibodies in sera from patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs“, *Clinica Chimica Acta* 304, 39–47.
- MAUGENDRE, Didier *et al.* (2001). „Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow-up of antithyroid drug treated Graves' disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay“, *Clinical Endocrinology* 54, 89–96.
- MORGENTHALER, Nils G. *et al.* (1998). „Application of a bioassay with CHO cells for the routine detection of stimulating and blocking autoantibodies to the TSH-receptor“, *Hormone and Metabolic Research* 30, 162–168.
- MORGENTHALER, Nils G. (1999). „New assay systems for thyrotropin receptor antibodies“, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 6, 251–260.
- PAPEWALIS, Claudia *et al.* (2008a). „Dendritic cell vaccination with xenogenic polypeptide hormone induces tumor rejection in neuroendocrine cancer“, *Clinical Cancer Research* 14, 4298–4305.
- PAPEWALIS, Claudia *et al.* (2008b). „IFN-alpha skews monocytes into CD56+ expressing dendritic cells with potent functional activities in vitro and in vivo“, *The Journal of Immunology* 180, 1462–1470.
- QUADBECK, Beate *et al.* (2005a). „Binding, stimulating and blocking TSH receptor antibodies to the thyrotropin receptor as predictors of relapse of Graves' disease after withdrawal of antithyroid treatment“, *Hormone and Metabolic Research* 37, 745–750.
- QUADBECK, Beate *et al.* (2005b). „Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease“, *Thyroid* 15, 1047–1054.

- QUARATINO, Sonia *et al.* (2004). „Degenerate self-reactive human T-cell receptor causes spontaneous autoimmune disease in mice“, *Nature Medicine* 10, 920–926.
- SANDERS, Jane *et al.* (2003). „Human monoclonal thyroid stimulating autoantibody“, *The Lancet* 362, 126–128.
- SCHOTT, Matthias *et al.* (2000). „Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation“, *Hormone and Metabolic Research* 32, 429–435.
- SCHOTT, Matthias *et al.* (2001). „Immunotherapy for medullary thyroid carcinoma by dendritic cell vaccination“, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86, 4965–4969.
- SCHOTT, Matthias *et al.* (2004). „Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict“, *Hormone and Metabolic Research* 36, 92–96.
- SCHOTT, Matthias *et al.* (2005). „Relevance of TSH receptor stimulating and blocking autoantibody measurement for the prediction of relapse in Graves' disease“, *Hormone and Metabolic Research* 37, 741–744.
- SCHOTT, Matthias *et al.* (2009). „Clinical value of the first automated TSH receptor autoantibody assay for the diagnosis of Graves' disease (GD): an international multicentre trial“, *Clinical Endocrinology* 71, 566–573.
- VANDERPUMP, Mark P. *et al.* (1995). „The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey“, *Clinical Endocrinology* 43, 55–68.

ISBN 978-3-940671-71-4



9 783940 671714