

Technische Universität München
Fakultät für Medizin
Klinikum rechts der Isar

Einfluss von Selen auf den Verlauf der Autoimmunthyreoiditis Hashimoto

Nina Hellwig

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. E. Heufelder
2. Univ.- Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 23.10.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.01.2007 angenommen.

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Immunthyreoiditiden	2
1.1.1	Klassifikation	2
1.1.2	Pathogenese der Immunthyreoiditis Hashimoto	3
1.1.2.1	Allgemeine und spezielle Autoimmunprozesse	3
1.1.2.2	Schilddrüsenautoantikörper	6
1.1.2.3	Genetik und Umweltfaktoren	7
1.1.3	Klinische Aspekte der Immunthyreoiditis Hashimoto	8
1.1.3.1	Klinisches Bild und Verlauf	8
1.1.3.2	Diagnostik	9
1.1.3.3	Therapie	11
1.2	Antioxidantien	12
1.2.1	Oxidativer Stress	13
1.2.2	Biochemische Mechanismen	13
1.2.3	Wirkprofil von Selen	15
2	Problemstellung	18
3	Material und Methoden	20
3.1	Patienten	20
3.2	Methoden	20
3.3	Statistik	21

4 Ergebnisse	23
4.1 Patientenkollektiv	23
4.2 Ausgangssituation	23
4.3 Verlauf der Immunthyreoiditis	26
4.3.1 Stoffwechsellage	26
4.3.2 TPO-Ak-Titer	29
4.3.3 Schilddrüsenvolumina	33
4.4 Selen-Plasmaspiegel	36
4.5 Schilddrüsenhormon-Substitutionsbedarf	39
4.6 Selen-Plasmaspiegel und Stoffwechsellage	43
4.7 Selen-Plasmaspiegel und Schilddrüsenvolumina	46
4.8 Selen-Plasmaspiegel und TPO-Antikörper	50
5 Diskussion	53
5.1 Serologische Marker des intrathyreoidalen Autoimmunprozesses	54
5.2 Schilddrüsenfunktion	56
5.2.1 Stoffwechsellage	56
5.2.2 Schilddrüsenvolumen	58
5.3 Selenstatus und Schilddrüsenfunktion	60
5.4 Langzeitergebnisse	61
6 Zusammenfassung	63
7 Literaturverzeichnis	65

Verzeichnis der Abkürzungen

AIT	Autoimmunthyreoiditis
CTLA-4	Zytotoxisches-T-Lymphozyten-Antigen-4
FasL	Fas-Ligand
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Tetrajodthyronin
GPx	Glutathionperoxidase
HLA	humanes Leukozytenantigen
HT	Thyreoiditis Hashimoto
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
IDI	5`-Jodothyronin-Dejodinase Typ I
IL	Interleukin
IU/ml	internationale Einheiten pro Milliliter
LT ₄	3,5,3`,5`-Tetrajod-L-Thyronin = Tetrajodthyronin = Levothyroxin
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
NIS-Ak	Autoantikörper gegen Natrium-Jodid-Symporter
p	Signifikanzniveau
SD	Schilddrüse
SDH	Schilddrüsenhormon
Se	Selen
Tg	Thyreoglobulin
Tg-Ak	Autoantikörper gegen Thyreoglobulin
TPO	Thyreoidale Peroxidase
TPO-Ak	Autoantikörper gegen Thyreoidale Peroxidase
TR-Ak	Autoantikörper gegen TSH-Rezeptor
TRH	Thyreotropin-releasing Hormon
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon = Thyreotropin
TxR	Thioredoxinreduktase

T3	Trijodthyronin
T4	Tetraiodthyronin

1 EINLEITUNG

Die Schilddrüse zählt zu den wichtigsten endokrinen Organen des menschlichen Körpers. In Abhängigkeit von der Jodaufnahme produziert sie Tetrajodthyronin (T₄) und Trijodthyronin (T₃) in einem Verhältnis von 100:1. Das Prohormon T₄ wird in der Peripherie durch Dejodierung in das biologisch aktivere Hormon T₃ umgewandelt.

Eine übergeordnete Rolle bei der Steuerung der Hormon-Synthese und -Sekretion spielt der hypothalamisch-hypophysäre Regelkreis. Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) wird im Hypothalamus gebildet und regt den Hypophysenvorderlappen zu einer verstärkten Freisetzung von Thyroidea Stimulierendem Hormon (TSH) an. TSH bindet an den TSH-Rezeptor auf der apikalen Zellmembran der Thyreozyten, reguliert zahlreiche Thyreozytenfunktionen und stimuliert die Bildung von T₄ und T₃. Je nach Konzentration der freien Schilddrüsenhormone im Blut wird die Synthese von TRH und TSH gehemmt oder angeregt.

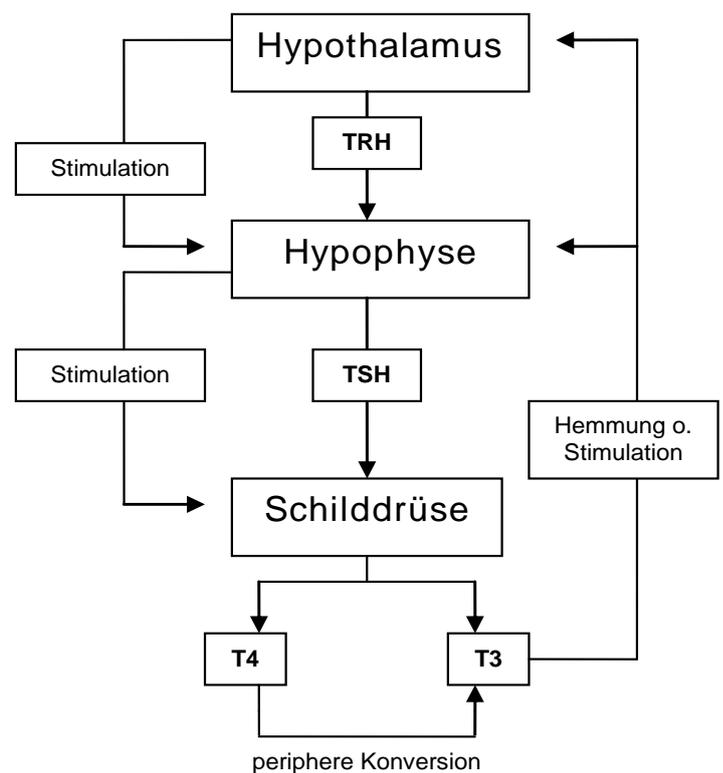


Abbildung 1: Hypothalamisch-hypophysäre Steuerung

Die Schilddrüsenhormone sind für den geregelten Ablauf einer Vielzahl physiologischer Vorgänge im gesamten Körper erforderlich und führen überwiegend zu einer Aktivierung von Stoffwechselprozessen. Neben einer Steigerung von Sauerstoffverbrauch, Energieumsatz und Wärmeproduktion sind sie für ein geregeltes Wachstum und die normale Entwicklung des Gehirns unentbehrlich. Eine Über- oder Unterversorgung des Organismus mit T₃ und T₄ spricht - abhängig von

der Jodzufuhr - für eine Funktionsstörung der Schilddrüse oder der übergeordneten Regulationszentren. Die Immunthyreoiditis Hashimoto stellt eine der häufigsten Ursachen für eine thyreoidale Unterfunktion dar.

1.1 IMMUNTHYREOIDITIDEN

1.1.1 KLASSIFIKATION

Unter dem Sammelbegriff „Thyreoiditiden“ werden die verschiedenen entzündlichen nicht-immunogenen und immunogenen Erkrankungen der Schilddrüse zusammengefasst. Diese weisen variable klinische Symptome auf und umfassen eine Reihe von ätiologisch unterschiedlichen Krankheitsbildern. Entsprechend vielfältig sind die Einteilungsmöglichkeiten. Nach dem klinischen Verlauf können akute, subakute und chronische Thyreoiditiden unterschieden werden. Anhand ihrer Pathogenese lassen sich Entzündungen immunogener oder nicht primär immunogener Ursache abgrenzen (42). Das gemeinsame Charakteristikum der Autoimmunthyreoiditiden ist die Infiltration der Schilddrüse durch autoreaktive Lymphozyten. Neben dem Morbus Basedow stellt die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis die häufigste autoimmune Schilddrüsenerkrankung dar, wobei eine sichere Abgrenzung der beiden Typen manchmal schwierig ist. Autoimmunprozesse der Schilddrüse führen oftmals zu einer Über- oder Unterfunktion des Organs, sie können aber auch ohne Störung der thyreoidalen Funktion auftreten. Klinisches Erscheinungsbild des Morbus Basedow ist die Hyperthyreose mit der klassischen Merseburger Trias Struma, Exophthalmus und Tachykardie (38, 62). Im Verlauf der chronisch lymphozytären Thyreoiditis, die von Hashimoto 1912 erstmals als Struma lymphomatosa beschrieben wurde, resultiert meist eine Hypothyreose. Hier werden zwei Varianten unterschieden: Die klassische, hypertrophe Form Typ Hashimoto mit diffuser, schmerzloser Konsistenzvermehrung und schleichendem Funktionsverlust (hypothyreote Struma), und die atrophische Form mit Organverkleinerung, Fibrose und progredientem Funktionsverlust durch die fortschreitende Apoptose und entzündliche Zerstörung des Schilddrüsengewebes (44).

Varianten immunogener Entzündungen der Schilddrüse sind die postpartale lymphozytäre Thyreoiditis, die chronisch-fibrosierende Thyreoiditis (Riedel-Struma), die zur Hypothyreose führende Amiodaron-induzierte Thyreoiditis und die Zytokin-induzierte Thyreoiditis (42). Gemeinsam ist diesen eine transiente oder permanente Funktionseinschränkung mit der Folge einer thyreoidalen Unterfunktion (66).

1.1.2 PATHOGENESE DER IMMUNTHYREOIDITIS HASHIMOTO

1.1.2.1 Allgemeine und spezielle Aspekte des Autoimmunprozesses

Das Immunsystem schützt den Organismus vor körperfremden Proteinen (Antigenen) und erkennt und toleriert körpereigene Proteine. Ein grundlegender Mechanismus von Autoimmunerkrankungen ist das Versagen der Selbsttoleranz.

T-Zellen reifen im Thymus und werden dort durch positive und negative Selektion geschult, selbst von fremd zu unterscheiden. Entgeht eine autoreaktive CD4-positive T-Zelle (T-Helferzelle) diesem Kontrollmechanismus, so kann eine T-Zell-Population entstehen, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet ist. Ein solcher Molekülkomplex besteht aus Autoantigen, T-Zell-Rezeptor, Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes der Klasse II (MHC-II) (41), sowie kostimulatorisch wirkenden Molekülen.

Im Zentrum des Pathomechanismus steht die Aktivierung autoreaktiver T-Helferzellen, worauf eine polyklonale Immunreaktion folgt. Durch eine Funktionsstörung spezifischer Suppressor-T-Zellen können diese autoreaktiven Zellklone nicht eliminiert werden (62). Wird nun ein Autoantigen zusammen mit MHC-II Molekülen auf einer Zelle des Antigen-präsentierenden-Systems, beispielsweise einer B-Zelle (64) oder einer dendritischen Zelle, angeboten und von einer autoreaktiven CD4 T-Zelle gebunden, so wird diese aktiviert. Die Folge ist der Ablauf einer Kaskade von Reaktionen, die sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort betreffen. B-Zellen und Plasmazellen werden zur Antikörperproduktion angeregt, zytotoxische T-Zellen (CD8) stimuliert und zahlreiche Zytokine ausgeschüttet (25).

Die Apoptose (programmierter Zelltod) stellt einen weiteren, wichtigen Mechanismus in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen dar. Eine Dysregulation der

Signalmechanismen, die der Apoptose zu Grunde liegen, verhindert die Elimination autoreaktiver T-Lymphozyten im Thymus. Eine Autoimmunerkrankung kann die Folge sein (69). Histologisches Korrelat einer Immunthyreoiditis ist die lymphozytäre Infiltration des Schilddrüsengewebes. Die intrazellulären T-Lymphozyten setzen sich hauptsächlich aus zytotoxischen T-Zellen (CD8) zusammen und induzieren einen progressiven Schwund von Follikelzellen durch direkte zellabhängige und Komplement-vermittelte Zytotoxizität oder Apoptose. Auch die Entwicklung und Homöostase der Lymphozyten wird durch den programmierten Zelltod reguliert (14). Die Signaltransduktion durch das Fas/FasL-System stellt - neben einer Reihe anderer - den am meisten erforschten und vermutlich relevantesten Apoptosemechanismus dar. Der Fas-Rezeptor (CD95) auf der Zellmembran wird von einem zugehörigen Liganden, dem Fas-Ligand (CD95L), aktiviert. Die Fas-Zelltod-Domäne (death domain, DD) übermittelt daraufhin das Apoptose-Signal und regt die Caspase-Kaskade an. Diese setzt den programmierten Zelltod intrazellulär in Gang (2).

Fas/FasL- übermittelte Regulation der Apoptose in Thyreozyten

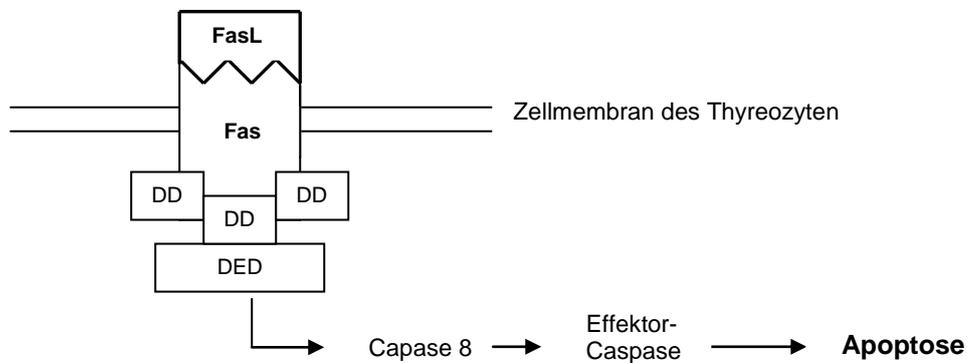


Abbildung 2: Signalkomplex zur Induktion der Apoptose in Thyreozyten; Bindung von Fas-Ligand an Fas-Rezeptor aktiviert Zelltod-Domäne (DD); Zelltod-Effektor-Domäne (death effector domain DED) regt Caspase-Kaskade zur Induktion der intrazellulären Apoptose an; modifiziert nach Andrikoula M. und Tsatsoulis A. (2)

Thyreozyten im Schilddrüsengewebe von Patienten mit Immunthyreoiditis Hashimoto weisen eine vermehrte Expression von Fas- und FasL-Molekülen sowie eine Minderexpression des Anti-Apoptose-Proteins Bcl-2 auf, was für eine erhöhte Apoptoseaktivität des betroffenen Follikelepithels spricht. Die gesteigerte Expression der Fas-Moleküle wird unter anderem auf die vermehrte Zytokinausschüttung im lymphozytär infiltrierten Schilddrüsengewebe zurückgeführt (2, 89, 69). Infiltrierende Lymphozyten überexprimieren Bcl-2 und sind daher Apoptose-resistent (93). Mögliche Ursachen einer Entgleisung der Apoptoseregulation stellen auch Mutationen im Fas-Gen dar (29). Eine genetische Prädisposition in Bezug auf das Fas-Gen und die Entwicklung einer HT ließ sich bislang aber nicht sichern (81). In jüngster Zeit gewinnt die Hypothese einer unregulierten Apoptose als wesentlichem Pathomechanismus bei der HT und der Zerstörung der Schilddrüsenfollikelzellen zunehmend an Bedeutung.

Die Leukozytenmigration wird von Adhäsionsmolekülen gesteuert, welche wiederum unter Zytokinfreisetzung verstärkt exprimiert werden (1). Lymphozytär infiltriertes Schilddrüsengewebe (Thyreozyten, Fibroblasten, Endothelzellen) produziert

zusätzlich eine Reihe weiterer immunologisch aktiver Moleküle wie HLA-Moleküle Klasse I und II, kostimulierende Proteine wie CD40, Komplement-fixierende Proteine und Endothel-aktivierende Proteine. Thyreozyten selbst besitzen vermutlich eine tragende Rolle beim Ingangkommen und bei der Perpetuierung der Autoimmunreaktion (95, 96).

1.1.2.2 Schilddrüsenautoantikörper

Typischerweise lassen sich bei Autoimmunerkrankungen im Serum der Patienten spezifische Antikörper, die gegen körpereigene Proteine gerichtet sind, nachweisen. Sie können mit sensitiven Verfahren oft schon Jahre vor Krankheitsausbruch festgestellt werden und sind teilweise an der Pathogenese beteiligt (77). Charakteristische Marker autoimmuner Thyreoiditiden sind Antikörper gegen die thyreoidalen Hauptantigene Thyreoidale-Peroxidase (TPO-Ak), Thyreoglobulin (Tg-Ak), TSH-Rezeptor (TR-Ak) und Natrium-Jodid-Symporter (NIS-Ak). Beim Morbus Basedow dominieren stimulierende oder blockierende Antikörper gegen TSH-Rezeptoren. Hohe Titer an TPO-Ak und Tg-Ak sowie vereinzelt auch TR-Ak sind typisch für die aktive Hashimoto Thyreoiditis (38).

Antikörper gegen Thyreoglobulin können auch bei Gesunden vorkommen, weisen bei AIT allerdings ein spezifisches Bindungsmuster gegen bestimmte Epitope auf (65). Sie formen sich zu Komplement-aktivierenden Immunkomplexen in Verbindung mit Tg (Tg/Tg-Ak - Komplexe), welche eine Proliferation von B- und CD4-positiven T-Zellen mit autoreaktiven Eigenschaften auslösen können (64). Die antigene Potenz von Tg wird als stärker angenommen als die von TPO (41). Die Schilddrüsenperoxidase ist auf der basolateralen Zellmembran sowie im Zytoplasma exprimiert. Da alle schilddrüsenspezifischen Antigene an der Hormonsynthese beteiligt sind, können Autoantikörper gegen diese Bestandteile die Schilddrüsenhormonproduktion von der Jodaufnahme bis zur Schilddrüsenhormon-Synthese und -Speicherung beeinflussen.

1.1.2.3 Genetik und Umweltfaktoren

Die familiäre Häufung autoimmuner Erkrankungen lässt vermuten, dass genetische Faktoren an deren Entstehung beteiligt sind. Bisher konnten verschiedene Gene im Zusammenhang mit der HT nachgewiesen werden, welche die Immunantwort kontrollieren und die thyreoidale Empfindlichkeit determinieren: der HLA-Komplex, das Cytotoxische-T-Lymphozyten-Antigen-4 (CTLA-4) (95, 7), sowie das Thyreoglobulin-Gen (85). Die MHC-Region liegt auf Chromosom 6 und codiert für MHC-I-Moleküle (HLA-A, HLA-B, und HLA-C), sowie für MHC-II-Moleküle (HLA-DP, HLA-DR, HLA-DQ) (59). Eine genetische Prädisposition für eine Immunthyreopathie wird mit den MHC-II-Allelen HLA-DR3, DR4 und DR5, sowie HLA-DRB1, DRB4 und DRB8 in Verbindung gebracht (45, 83, 56). Das CTLA-4-Gen codiert eine Negativregulation der T-lymphozytären Immunantwort und ist ebenfalls mit der Entwicklung einer AIT assoziiert (35). Interaktionen zwischen HLA-DRB4 und CTLA-4 beeinflussen die Schilddrüsenfunktion (83).

Als Resultat dieser genetischen Basis tritt die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis gehäuft in Assoziation mit anderen endokrinen und nicht-endokrinen Autoimmunkrankheiten auf (47). Die Kombination mit Morbus Addison, Diabetes mellitus, Hypoparathyreoidismus, Hypogonadismus und perniziöser Anämie wird zusammenfassend als polyglanduläres Autoimmunsyndrom bezeichnet. In dieser Konstellation ist die HT am häufigsten mit dem Morbus Addison verbunden (sog. Schmidt-Syndrom), gefolgt vom Typ-I-Diabetes (61). Assoziierte nicht-endokrine Autoimmunerkrankungen sind Vitiligo, Alopecia areata, Zöliakie, perniziöse Anämie, Autoimmunhepatitis und Myasthenia gravis (44, 66). Die AIT ist darüber hinaus mit der systemischen Sklerose, der rheumatoiden Arthritis (46), autoimmunen Darmerkrankungen sowie dem Down Syndrom (49) assoziiert. Die Entwicklung maligner Schilddrüsenlymphome und die Koexistenz eines Schilddrüsenkarzinoms sind zwar selten, müssen aber berücksichtigt werden. Eine Hypothyreose steigert längerfristig außerdem das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und erhöht die Gesamtmortalität (75).

Der Genetik wird zwar große Bedeutung bei der Genese der AIT beigemessen (70), jedoch tragen auch Alter, Geschlecht, Hormondysbalance (gonadale

Steroidhormone, DHEA) und zahlreiche Umweltfaktoren dazu bei. Stress, Rauchen, Jodzufuhr sowie virale und bakterielle Infektionen („Molekulares Mimikry“ von B/T-Zell-Epitopen mit Hüllproteinepitopen von Erregern) werden als Auslöser schon lange vermutet (96, 95). Insbesondere Stress scheint eine tragende Rolle bei der Entstehung einer AIT zu spielen. Das Immunsystem wird durch Stress direkt und indirekt über das Zusammenspiel des sympathoadrenergen Systems und des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises moduliert. Vor allem Hormone, wie z.B. Corticotropin-Releasing-Hormon und Glucocorticoide, sowie Zytokine können Anfälligkeit und Resistenz für autoimmune thyreoidale Erkrankungen beeinflussen (63). Als prädisponierend werden außerdem ein niedriges Geburtsgewicht, Jod- und Selenmangel, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Jahreszeitenwechsel, sowie Allergien und Strahlenschäden der Schilddrüse diskutiert. Medikamente wie Lithium, Interferon-alpha oder Amiodaron können eine Immunthyreoiditis triggern (70, 25). Oftmals manifestiert sich die HT in Phasen der hormonellen Umstellung, wie z.B. nach einer Schwangerschaft, nach Beginn oder Absetzen der Pille und in der Peri- und Postmenopause (68).

1.1.3 KLINISCHE ASPEKTE DER IMMUNTHYREOIDITIS HASHIMOTO

1.1.3.1 Klinisches Bild und Verlauf

Die Hashimoto Thyreoiditis ist die häufigste Ursache einer Hypothyreose und kann in allen Altersgruppen auftreten. Etwa 5% der erwachsenen Bevölkerung entwickeln im Laufe ihres Lebens eine HT-bedingte Unterfunktion, typischerweise sind Frauen im mittleren Lebensalter betroffen (88, 58). Im Initialstadium der Krankheit kann gelegentlich auch eine kürzere Phase der Hyperthyreose ablaufen, die in ihrer Ausprägung meist milde ist oder gänzlich unbemerkt bleibt. Diese so genannte „Hashitoxikose“ kann sich vorübergehend in Nervosität, Schlaflosigkeit, Neigung zum Schwitzen und Tachykardie äußern. Ursächlich können passager vorhandene TSH-Rezeptor-stimulierende Antikörper oder eine zytotoxisch bedingte, gesteigerte Schilddrüsenhormon-Freisetzung beteiligt sein. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zum Morbus Basedow ist in diesem Stadium manchmal schwierig. Im weiteren Verlauf der HT entwickelt sich charakteristischerweise eine Unterfunktion.

Von einer euthyreoten Stoffwechsellage ausgehend, wird zunächst eine subklinische Hypothyreose (TSH erhöht, fT4 und fT3 noch im Normbereich) beobachtet, die meist asymptomatisch verläuft. Als Folge der schleichenden, progredienten Zerstörung bzw. Apoptose der Schilddrüsenfollikel ist der Übergang in eine klinisch manifeste Hypothyreose (TSH erhöht, fT4 und fT3 vermindert) fließend. Als typische Unterfunktionssymptome werden Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Lethargie, mentale Verlangsamung, Depression, Kälteintoleranz, Heiserkeit, trockene Haut, vermindertes Schwitzen, Arthralgien, Gewichtszunahme, Obstipation und Menstruationsstörungen beobachtet (66). Klinische Zeichen können verlangsamte Motorik, Heiserkeit, Bradykardie, Myxödem, Hyporeflexie und eine verlängerte Relaxationszeit sein (62). Auch Hyperprolaktinämie, Hypercholesterinämie, Hyperhomocysteinämie und Hyponatriämie können auftreten. Häufig verläuft die Hypothyreose zunächst oligo- oder asymptomatisch. Aufgrund des langsamen, progredienten Verlaufs wird sie oftmals lange übersehen oder erst bei der laborchemischen Blutuntersuchung zufällig festgestellt. Unbehandelt kann sie zu Herzversagen, zur Psychose und zum Koma führen (75). Stark positive Titer für schilddrüsenpezifische Antikörper, vor allem hochtitrige TPO-Ak, verbunden mit steigenden TSH-Serumspiegeln signalisieren ein erhöhtes Risiko für die Manifestation einer Hypothyreose.

1.1.3.2 Diagnostik

Die thyreoidale Funktionsstörung zeigt sich in Form einer Schilddrüsenunterfunktion, selten einer passageren Überfunktion. Im Vordergrund steht zunächst die laborchemische Bestimmung des Thyreotropins und der freien Schilddrüsenhormone. Ein erhöhter TSH-Wert mit noch normalem fT4 signalisiert eine subklinische Hypothyreose (88), ein erhöhtes TSH bei erniedrigtem fT4 und/oder fT3 dokumentiert eine manifeste Hypothyreose.

Wegweiser zur Diagnose einer autoimmunen Genese ist die Bestimmung der thyreoidalen Antikörper. Hohe Titer an TPO-Ak und Tg-Ak im Serum sind für eine Hashimoto Thyreoiditis charakteristisch. Der erhöhte TPO-Ak wird als der sensitivere

Parameter angesehen. Mitunter lassen sich auch TSH-Rezeptor-Ak nachweisen (77, 88, 58, 41).

Eine ebenso sensitive Maßnahme in der Schilddrüsendiagnostik ist die sonographische Untersuchung. Die diffuse, mitunter auch inhomogene Echoarmut des Parenchyms bei der Autoimmunthyreoiditis korreliert mit den einzelnen klinischen Stadien (60), sowie mit der Höhe des TPO-Antikörpertiters (79). Dieser Befund reflektiert die zelluläre Infiltration des glandulären Gewebes. Zusätzlich kann die Organgröße sonographisch bestimmt werden. Die sonographische Volumetrie der Schilddrüse ist den herkömmlichen Verfahren zur Größenbestimmung (Tastbefund, Messung des Halsumfanges, planimetrische Flächenberechnung bei der Szintigraphie) überlegen. Das Schilddrüsenvolumen wird aus der Summe der beiden Schilddrüsenlappen errechnet, das Volumen eines Lappens nach dem Modell eines Rotationsellipsoids (Volumen (ml) = Länge (cm) x Breite (cm) x Höhe (cm) x 0,5) (44). Bei einer HT reicht das Spektrum von einer Vergrößerung der Schilddrüse im Sinne einer Struma (klassische Variante der HT), bis zu einer Verkleinerung aufgrund einer Organatrophie (atrophische Variante der HT).

Zur sicheren Diagnose einer AIT sind biochemische Tests (TSH, fT4, fT3, TPO-Ak) und Ultraschall der Schilddrüse meist ausreichend. In der sonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion mit Entnahme einer Aspirationszytologie können zahlreiche Lymphozyten, darunter aktivierte Zellformen und Plasmazellen, sowie onkozytär veränderte Follikelzellen nachgewiesen werden. Dieses Verfahren zählt allerdings nicht zur Routinediagnostik, sondern ist nur bei unklaren Fällen indiziert.

Die Farbduplexsonographie zeigt bei immunologisch hochaktiver Thyreoiditis meist eine diffuse Hypervaskularisation, ähnlich (wenngleich meist weniger ausgeprägt) dem Morbus Basedow.

1.1.3.3 Therapie

Die Standardtherapie einer latenten oder manifesten Hypothyreose besteht in der funktionsadaptierten Substitution von Levothyroxin. Eine frühzeitige Behandlung mindert nicht nur die klinischen Symptome und das assoziierte Risiko einer Dyslipidämie und einer koronaren Herzkrankheit (58), sondern hat auch positiven Einfluss auf den intrathyreoidalen Autoimmunprozeß (41, 97). Ziel der Substitution ist die Rückführung des TSH-Serumspiegels in den unteren bis mittleren Referenzbereich (TSH 0,4 - 1,5 mU/l). Eine individuelle Dosisanpassung ist hierbei erforderlich. Der durchschnittliche Schilddrüsenhormonbedarf eines Erwachsenen beträgt 2,2 µg/kg/Tag. Vor Substitutionsbeginn muss eine Nebenniereninsuffizienz ausgeschlossen bzw. hinreichend behandelt sein. Initial wird bei asymptomatischer latenter oder manifester Hypothyreose mit einer Dosis von 25-50 µg L-Thyroxin pro Tag morgens nüchtern begonnen. Der individuell erforderliche Bedarf steigt allerdings mit progredientem Krankheitsverlauf, so dass häufig eine lebenslange Substitutionsdosis von ca. 75-150 µg/Tag erforderlich ist (42, 44). Die Levothyroxinsubstitution gilt als sehr effektiv und sicher, unerwünschte Wirkungen der Behandlung resultieren meist aus einer unzureichenden Dosisanpassung (75). Schwangere Frauen weisen eine erhöhte Inzidenz autoimmuner Thyreoiditiden auf. Ihr Schilddrüsenhormonbedarf kann mit fortschreitender Schwangerschaft um bis zu 50 % steigen. Da eine Hypothyroxinämie der Mutter zur Unterentwicklung des fetalen Gehirns mit bleibender geistiger Retardierung führen kann, sollte der Hormonersatz bei Schwangeren frühzeitig begonnen und genau überwacht werden (68, 58). Eine kausale Therapie der HT und der ihr zu Grunde liegenden Autoimmunprozesse existierte bisher nicht, innovative Ansätze werden jedoch diskutiert. Zum Beispiel wurde in einer Studie in Anbetracht der Beteiligung von Jod an der Entstehung einer HT durch eine vollständige Jod-Karenz als alleinige Therapiemaßnahme eine Euthyreose ohne Hormonsubstitution erreicht (100). Die operative Entfernung der Schilddrüse ist nur in Ausnahmefällen, wie zum Beispiel bei der seltenen Form der schmerzhaften Hashimoto Thyreoiditis (55) oder bei Malignomverdacht indiziert.

Eine weitere neue Therapieoption bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen stellt die Behandlung mit Antioxidantien dar. Nach Erkenntnissen aus Studien der letzten Jahre erwies sich die Substitution von Selen als effektiv und gut verträglich (30, 37, 36). Möglicherweise lässt sich durch Gabe von Selen und gegebenenfalls anderer Antioxidantien auch kausal auf die zu Grunde liegende Immundysregulation Einfluss nehmen und damit der Krankheitsverlauf nachhaltig modifizieren.

1.2 ANTIOXIDANTIEN

Freie Radikale und oxidative Prozesse sind allgemein an Entzündungsreaktionen, Immunprozessen und der Apoptoseregulation im Organismus beteiligt. Dies gilt in besonderer Weise auch für Immunthyreopathien (50, 74, 17, 80). Ein körpereigenes Schutzsystem gegen diese Radikalschäden stellen antioxidativ wirksame Substanzen und enzymatische Systeme dar. Zu ihnen zählen Enzyme, Vitamine und Spurenelemente, die zum Teil von den Körperzellen selbst produziert oder mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Zu den wichtigsten exogenen antioxidativen Substanzen zählen Wirkstoffe wie die Vitamine C, E, B, Polyphenole und Flavonoide, N-Acetyl-Cystein, Alpha-Liponsäure, Nicotinamid, Bioflavonoide, Omega-3-Fettsäuren, Zink und Selen. Die Substitution einzelner oder mehrerer dieser Wirkstoffe könnte dazu beitragen, die gestörte Immunbalance wieder herzustellen und den Entzündungs- und Apoptoseprozess bei der Autoimmunthyreoiditis (AIT) abzuschwächen.

1.2.1 OXIDATIVER STRESS

Bei der Synthese der Schilddrüsenhormone T3 und T4 fällt physiologischerweise das potentiell zytotoxische Wasserstoffperoxid (H_2O_2) als Nebenprodukt an. Es wird an der basolateralen Zellmembran der Follikelzellen gebildet und bei der Hormonproduktion wieder verwertet. Damit ein Überschuss an H_2O_2 intrazellulär nicht zytotoxisch/proapoptotisch wirkt, muss es von potenten antioxidativen Schutzsystemen wie dem selenabhängigen Enzym Glutathionperoxidase (GPx) neutralisiert werden. Selenmangel kann die Sensitivität gegenüber oxidativem Stress erhöhen und durch Limitierung der antioxidativen Schutzsysteme zu einem vermehrten Anfall reaktiver Sauerstoffspezies führen, was unmittelbare Folgen für den Hormonmetabolismus, die Immunbalance und die Apoptoseregulation nach sich zieht (86, 26). Auch ein Mangel an Jod kann oxidativen Stress in der Schilddrüse induzieren. Darüber hinaus stimuliert ein erhöhter TSH-Spiegel die Produktion von H_2O_2 , welches in Abwesenheit von ausreichend Jodid aber nicht für die Hormonsynthese verwertet wird und zytotoxische Effekte entfalten kann (80).

Für die Neutralisation von Sauerstoffradikalen sind antioxidative Schutzsysteme essentiell (74, 24, 83). Die in Europa gegebene Unterversorgung mit Selen, Jod und anderen Nährstoffen erhöht den Bedarf an antioxidativer Kapazität (73).

1.2.2 BIOCHEMISCHE MECHANISMEN

Die menschliche Schilddrüse hat von allen Organen den höchsten Selengehalt (0,72 $\mu\text{g/g}$). Neben Jod und Eisen ist Selen das wichtigste Spurenelement für eine optimale SD-Funktion. Bisher wurden über 20 eukaryote und 15 prokaryote Selenoproteine identifiziert, die zahlreiche wichtige Stoffwechselfunktionen regulieren. In Form von Selenocystein sind sie an antioxidativen Schutzsystemen, an der Schilddrüsenhormonsynthese und an der Immunregulation beteiligt (5, 52, 10). Nach derzeitigem Kenntnisstand werden mindestens vier Selenoproteine in der Schilddrüse wirksam: die Glutathionperoxidase (GPx), die Typ-I-Thyroxin-5'-Dejodinase (IDI), die Thioreduxin-Reduktase (TxR) und das Selenoprotein P (16, 18, 54).

Als elementarer Bestandteil des Oxidationsschutzes kommt die GPx zu etwa 2/3 im Zytosol und zu 1/3 in den Mitochondrien vor. Ihre Bedeutung liegt unter anderem in der Eliminierung von Lipidperoxiden, die durch Protonierung von organischen Dioxyl-Radikalen entstehen (59). Darüber hinaus katalysiert die GPx die chemische Umwandlung von schädigenden Hydroperoxiden. Bei Selenmangel sinkt die Enzymaktivität, was zytotoxische Effekte durch unbalancierten oxidativen Stress begünstigt (98, 71, 10).

Funktion der Glutathion-Peroxidase

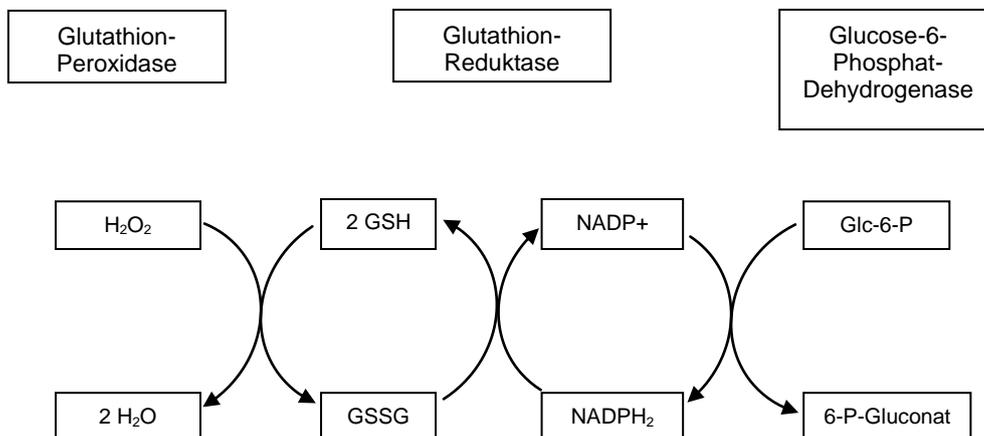


Abbildung 3: Funktion der Glutathionperoxidase bei der Metabolisierung von H_2O_2 ; Hilfsenzyme: Glutathionreduktase für die Glutathionregenerierung, Glu-6-P-DH für die NADPH-Regenerierung. GSH: reduziertes Glutathion, GSSG: Glutathiondisulfid; modifiziert nach Löffler, Petrides (59)

Auch die TxR weist antioxidative Effekte auf. Sie katalysiert die NADPH-abhängige Reduktion von oxidiertem Thioredoxin und reguliert somit die Redox-Balance (Reduktion/Oxidation) im Organismus. Ein optimaler Redox-Status ist die Voraussetzung für eine ungestörte Signaltransduktion bei Zelldifferenzierung und Zelltod (Apoptose) (99, 10). Gemeinsam mit der GPx verhindert die TxR die Bildung freier Radikale und kann auch andere schädigende Peroxide, wie z.B. Lipid- und

Nukleotidperoxide sowie Steroidhydroperoxide, neutralisieren. Die Effekte beeinflussen die zelluläre Immunantwort, sowie bestimmte B-Zell-Funktionen (37). Selenoprotein P wirkt ebenfalls antioxidativ und ist am Selentransport beteiligt (16, 18). Die 5'-Dejodinase Typ I (IDI) überführt das Prohormon Thyroxin (T4) in das biologisch aktivere Trijodthyronin (T3). Bei der 5'-Monodejodierung von T4 kann aber auch inaktives fT3 entstehen, welches zu 40 % in dieser Form im Gewebe gespeichert wird. Die Aktivierung von T4 wird von der Dejodinase Typ I und möglicherweise auch vom Typ II übernommen, die Inaktivierung vom Typ I und III (53, 57). Gesicherte Funktionen in Bezug auf den Hormonmetabolismus hat allerdings vor allem die Dejodinase I (101). Sie spielt bei der Biosynthese sowie bei der Aktivierung der Schilddrüsenhormone eine zentrale Rolle (5, 53).

Basierend auf den biochemischen Grundlagen wird deutlich, dass Selen aufgrund seiner katalysierenden Eigenschaften von entscheidender Bedeutung ist für den thyreoidalen Hormonhaushalt, den Schutz der Schilddrüsenfollikelzellen vor oxidativem Stress, sowie für intrathyreoidale, aber auch für systemische Immunfunktionen (6, 12, 54, 103).

1.2.3 WIRKPROFIL VON SELEN

Neben der Redox-Regulation des Stoffwechsels und protektiven sowie regulativer Effekte auf die Schilddrüse hat Selen noch weitere wesentliche Funktionen im Organismus. Eine Vielzahl an Studien belegt, dass in Abhängigkeit von der Selenaufnahme die Spermatogenese, die Onkogenese und die Artherogenese beeinflusst werden. Darüber hinaus existieren Befunde, denen zufolge das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Atherosklerose, aber auch für Morbus Alzheimer, Arthritis, Katarakt und Fehlgeburten durch eine Selensubstitution gesenkt werden kann (73, 82, 34, 9, 12). Zusätzlich spielt Selen eine Schlüsselrolle bei Virusinfektionen. Es konnte gezeigt werden, dass höhere Selenspiegel mit einer verlangsamten Progression des HIV, sowie einer Abschwächung der Virulenz des Cocksackie- und des Influenza-Virus assoziiert sind (72). Ein hoher Plasmaselengehalt fördert die Produktion von Interferon-gamma und anderen Zytokinen, stimuliert die Proliferation von T-Zellen und T-Helferzellen und stärkt so die Immunabwehr (15, 33). Ferner hat Selen günstige psychotrope Effekte (98, 78).

In Gebieten mit kombiniertem endemischem Selen- und Jodmangel führte die alleinige Jodsubstitution zu Myxödem und Kretinismus. Beide Krankheitsbilder manifestieren sich als fetale und darüber hinaus persistierende Hypothyreose (20, 11). Die Schilddrüse dieser Patienten ist klein und fest, was auf einen fibrotischen Umbau des geschädigten thyreoidalen Gewebes schließen lässt (22). Erhöhte H_2O_2 -Konzentrationen und die Produktion von TGF-beta können zur Zerstörung durch Fibrose führen (21, 23). Inwiefern die Zerstörung der Schilddrüsenzellen ihrerseits an der Entstehung und Perpetuierung der autoimmunen Thyreoiditis beteiligt ist, bleibt unklar.

In Europa werden pro Person täglich im Durchschnitt nur etwa 50 µg Selen mit der Nahrung aufgenommen. Die tägliche Selenzufuhr variiert regional je nach Ernährungsweise und verfügbarem Selengehalt im Boden. Für eine ausreichende Aktivität der Selenoenzyme müssten dem Körper aber mehr als 95 µg pro Tag (72) bzw. mindestens 1 µg/kg Körpergewicht (16) zugeführt werden. Da die europäische Kost den Selenbedarf kaum decken kann, wird eine Nahrungsergänzung mit Selen empfohlen. Die optimale Dosis liegt bei 100-200 µg/d (72, 73). Um eine bestmögliche Wirkung zu erzielen, sollte sie weder unterschritten (< 100 µg/d), noch bei Gesunden weit überschritten werden (15, 28). Nur bei einer längerfristigen Zufuhr von über 500-1000 µg pro Tag kann Selen auch negative Auswirkungen haben. Folgen einer chronischen Intoxikation (> 2000 µg/d) sind dermatologische Erscheinungen wie Haar- und Nagelausfall, Müdigkeit, sowie gastrointestinale Beschwerden (92, 72). Weiter kann eine Selenintoxikation nephrotoxisch oder hepatotoxisch wirken. Bei unphysiologisch hoch dosierter Selengabe kann sogar eine Hypothyreose ausgelöst werden (40, 43).

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass Selenmethionin bei einer Substitution von täglich 200 µg vom Körper sehr gut absorbiert und schnell in seine aktive Form umgewandelt wird (30).

Unklar ist bislang, ob und in wie weit der Serumselengehalt repräsentativ für die thyreoidale Selenversorgung ist (86, 87, 31). Ein niedriger Selenspiegel im Blut muss bei genügend hohem intrathyreoidalen Selengehalt nicht zwangsläufig Einfluss auf den Hormonstatus oder die Enzymaktivität haben (102, 84, 19, 76). Allerdings besteht nach bisherigen Erkenntnissen eine gute Korrelation zwischen Selenstatus

und dem Schilddrüsenvolumen sowie der Echostruktur der SD. Dies könnte auf eine protektive Funktion von Selen im Rahmen einer AIT hinweisen (27).

Aufgrund seiner pleiotropen Effekte eignet sich die Substitution von Selen zur Behandlung einer Reihe unterschiedlicher Krankheitsbilder. Beispielsweise sind die Phenylketonurie und die Hyperphenylalaninämie mit einer proteinarmen Diät verbunden, die einen Selenmangel zur Folge haben kann. Hier konnten günstige Auswirkungen einer Selensubstitution in Form steigender T3- und T4-Spiegel und erhöhter Aktivität antioxidativer Enzyme im Blut der Patienten erreicht werden (90). Bei anderen nicht-thyreoidalen Erkrankungen, die mit einem verminderten Plasma-Selengehalt einhergehen, hat die Selensubstitution allerdings nicht zwangsläufig einen direkten Effekt auf die Schilddrüsenhormone. So verbesserte die Selensubstitution bei Patienten mit septischem Schock zwar die Mortalität, beeinflusste die Schilddrüsenfunktionsparameter aber nicht (3), bei Patienten mit SIRS trat mittels Selensubstitution eine Verbesserung der Klinik ein (4). Bei Typ-2-Diabetikern wurde unter Selensubstitution eine Reduktion der für vaskuläre Komplikationen verantwortlichen, ungebremsten proinflammatorischen Effekte (NFκB, nuclear-factor-kappa-B) festgestellt und damit ein kardiovaskulärer Schutz postuliert (32).

2 PROBLEMSTELLUNG

Bisher ist die symptomatische, meist lebenslange LT₄-Substitution nach partieller oder vollständiger Zerstörung und Funktionsverlust der Schilddrüse die einzige etablierte Behandlungsoption bei der Hashimoto Thyreoiditis. Eine gesicherte kausale Therapie existiert bis zum heutigen Zeitpunkt nicht.

Antioxidantien und Selen können einer Reihe von Prozessen, die im Rahmen einer unregulierten Apoptose und Zytotoxizität in der Schilddrüse ablaufen, entgegenwirken. Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist daher, ob und in wie weit eine Substitution von Selen den zugrunde liegenden Autoimmunprozess der HT abschwächen, die Funktion der Schilddrüse wiederherstellen bzw. erhalten, und damit die Progredienz der Erkrankung eingrenzen kann.

Eine ähnliche Fragestellung wurde unlängst in zwei Studien untersucht. Unter drei- bzw. sechsmonatiger Selensubstitution in Kombination mit LT₄ wurde bei Patienten mit HT eine signifikante Senkung der TPO-Antikörper-Titer beobachtet (30, 37).

Eine Substitution von Selen könnte bei der Hashimoto Thyreoiditis aber nicht nur die Antikörperbildung als Epiphänomen, sondern den zu Grunde liegenden Immunprozess beeinflussen. Diese Hypothese wird in der vorliegenden Arbeit überprüft, wobei erstmals Langzeitergebnisse über 12 Monate vorgelegt werden. Eine wichtige Frage ist, ob Patienten mit HT von einer Selensubstitution auch längerfristig profitieren und ob relevante Endpunkte beeinflusst werden. In diesem Zusammenhang sind insbesondere das Schilddrüsenvolumen, die Schilddrüsenfunktion ohne LT₄-Substitution und der sich ergebende längerfristige LT₄-Substitutionsbedarf von Interesse. Die Befunde der vorliegenden Studie liefern somit erstmals Erkenntnisse, ob durch eine frühzeitige Selensubstitution eine Remission der Thyreoiditis erreicht, das Auftreten einer Hypothyreose verhindert oder hinausgezögert und der gegebenenfalls erforderliche LT₄-Substitutionsbedarf reduziert werden können.

In der vorliegenden Arbeit werden die Auswirkungen einer Selensubstitution auf den intrathyreoidalen Autoimmunprozess, auf die Funktion und auf das Volumen der Schilddrüse überprüft. Das Studienprotokoll war darauf ausgelegt, die Fragestellung

prospektiv und anhand randomisierter Placebo-kontrolliert erhobener Daten mit genügender statistischer Aussagekraft zu beantworten.

3 MATERIAL UND METHODIK

3.1 PATIENTEN

In die Studie wurden insgesamt 56 deutsche Patienten, überwiegend Bewohner von Süddeutschland und Hessen, eingeschlossen, bei denen im Rahmen einer internistischen oder endokrinologischen Diagnostik signifikant erhöhte TPO-Antikörpertiter bei normaler Schilddrüsenfunktion festgestellt wurden. Eine normale Schilddrüsenfunktion war in Abwesenheit hypophysärer Vorerkrankungen als das Vorliegen eines TSH-Serumspiegels zwischen 0,4 und 2,5 mU/L bei euthyreoten peripheren Schilddrüsenfunktionsparametern (fT3, fT4) definiert. Als signifikant erhöhter TPO-Antikörpertiter war eine mindestens dreifache Erhöhung oberhalb des oberen Normbereiches gefordert. Alle Patienten waren klinisch euthyreot und wiesen keine schwerwiegenden Erkrankungen auf. Jeweils 2 Patienten in der Verum- und in der Placebogruppe wiesen eine Vitiligo auf, die sich über weniger als 10% der Körperoberfläche erstreckte. Drei Patienten (1 in der Verumgruppe und 2 in der Placebogruppe) wiesen niedrig-titrige ANA-Antikörpertiter (>1:320 U/ml) auf. Keiner der Studienteilnehmer nahm bei Studienbeginn Schilddrüsenhormone, sonstige Hormone, Entzündungshemmer, Psychopharmaka oder Selen-haltige Nahrungsergänzungsmittel ein. Mit Ausnahme von 6 Patienten (2 in der Verumgruppe, 4 in der Placebogruppe) wiesen alle Studienteilnehmer bei Studienbeginn ein typisch echoarmes Parenchymmuster im Ultraschall der Schilddrüse auf. Diese Patienten zeigten jedoch stark erhöhte TPO-Antikörpertiter (> 10fach über dem oberen Normbereich) als Dokumentation ihrer Immunthyreoiditis.

3.2 METHODEN

Es erfolgte eine randomisierte Aufteilung des Patientenkollektivs in zwei Gruppen. Gruppe 1 umfasste 30 Patienten und wurde zwölf Monate täglich mit 200 µg Natriumselenit substituiert. Gruppe 2, bestehend aus 26 Patienten, erhielt Placebo.

Blutentnahmen (jeweils morgens nüchtern) erfolgten bei Studienbeginn sowie nach 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten. Die Bestimmung von TSH (Assay der dritten Generation), fT3, fT4, sowie der TPO-Antikörper erfolgte vollautomatisch mit dem Immulite-System der Firma Biermann, Bad Nauheim. Die Spezifität für die Immunthyreoiditis Hashimoto im TPO-Assay liegt bei > 92% bei signifikanter Erhöhung des TPO-Antikörpers. Die Selen-Plasmaspiegel wurden mittels Atom-Absorptionsspektrometrie mit Zeeman-Hintergrundkorrektur gemessen.

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchungen erfolgten zu den Studienzeitpunkten 0, nach 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten, mit hochauflösenden 7,5 MHz-Schallköpfen an High-End-Ultraschallgeräten (Sonoline Elegra, Siemens; Logiq 500 MD General Electric). Echogenität und Farbduplex-Befunde wurden nach standardisierten Protokollen erhoben.

Sowohl das Laborpersonal als auch die erfahrenen ärztlichen Ultraschall-Untersucher arbeiteten unabhängig und ohne Kenntnis des Studienprotokolls bzw. der Randomisierung.

Als zentrale Endpunkte der Studie waren festgelegt der Verlauf der TPO-Antikörper, der Verlauf der Schilddrüsenvolumina sowie der Bedarf an Schilddrüsenhormon zur Aufrechterhaltung einer euthyreoten Stoffwechsellage.

3.3 STATISTIK

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS 11.5 für Windows.

Die Verteilung der Parameter Patientenalter, TSH-Serumspiegel, TPO-Ak- und Tg-Ak-Titer sowie Schilddrüsenvolumen und Plasmaselenengehalt wurde deskriptiv unter Angabe von Minimum, Maximum, sowie Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Die Untersuchung auf statistische Signifikanz bestimmter Untersuchungsparameter (TPO-Antikörpertiter, TSH-Spiegel, Schilddrüsenvolumen und Se-Plasmaspiegel) zu

unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zu den Ausgangswerten erfolgte über den Vergleich der Mittelwerte mit dem t-Test für gepaarte Stichproben.

Die Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen zwei verschiedenen Gruppen im Vergleich der Mittelwerte für die Messgrößen TPO-Antikörpertiter, TSH-Spiegel und Schilddrüsenvolumen erfolgte mit dem t-Test für unverbundene Stichproben.

Der Schilddrüsenhormonbedarf sowie die LT_4 -Substitutionsdosis der beiden Patientengruppen wurden zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.

Die Korrelationsprüfung für Datenpaare erfolgte durch Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten.

Der internationalen Konvention entsprechend wurde ein Signifikanzniveau $\alpha < 5\%$ angenommen. Die Nullhypothese konnte bei $p < 0,05$ verworfen werden. Bei der Testung mehrerer Hypothesen wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni korrigiert ($\alpha/\text{Anzahl der Hypothesen}$).

4 ERGEBNISSE

4.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Alter und Geschlecht

Die Selen­gruppe (Gruppe 1, n = 30) umfasste 24 Frauen und 6 Männer. Das Alter lag zwischen 17 und 61 Jahren mit einem Mittelwert von 40,7 Jahren. Die Patientengruppe 2 (n = 26), die Placebogruppe, bestand aus 20 Frauen und 6 Männern. Hier erstreckte sich das Alter von 26 bis 63 Jahren, mit einem Mittelwert von 45,0 Jahren. Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,780$ im Chi-Quadrat-Test), mit jeweils signifikant mehr weiblichen als männlichen Patienten ($p = 0,001$ in Gruppe 1, $p = 0,006$ in Gruppe 2). Der Vergleich der Mittelwerte der Altersverteilung in beiden Gruppen ergab im t-Test für unverbundene Stichproben keine signifikanten Altersunterschiede ($p = 0,144$).

4.2 AUSGANGSSITUATION

TSH-Serumkonzentrationen:

Das gesamte Studienkollektiv war bei Behandlungsbeginn euthyreot, die TSH-Werte lagen alle innerhalb des Referenzbereichs von 0,4-3,0 $\mu\text{IU/ml}$.

Bei den Patienten der Gruppe 1 (n =30) lagen die initialen TSH-Spiegel zwischen 0,50 und 2,40 $\mu\text{IU/ml}$, der Mittelwert betrug 1,48 $\mu\text{IU/ml}$.

Die TSH-Werte der Gruppe 2 (n = 26) lagen zwischen 0,60 und 2,40 $\mu\text{IU/ml}$, mit einem Mittelwert von 1,31 $\mu\text{IU/ml}$.

Zwischen den TSH-Spiegeln der beiden Gruppen bestand vor Studienbeginn kein signifikanter Unterschied ($p = 0,252$; Tabelle 3).

Thyreoperoxidase-Autoantikörper (TPO-Ak):

Alle Patienten wiesen deutlich erhöhte TPO-Ak auf (Normbereich < 100 mIU/ml).

In Gruppe 1 variierten die TPO-Ak-Titer zwischen 276 und 2765 mIU/ml mit einem Mittelwert von 891,2 mIU/ml.

Patienten der Gruppe 2 wiesen TPO-Ak-Titer zwischen 238 und 2561 mIU/ml auf, der Mittelwert der Verteilung betrug 784,7 mIU/ml.

Zwischen den TPO-Ak-Titern der beiden Gruppen bestand vor Studienbeginn kein signifikanter Unterschied ($p = 0,518$; Tabelle 5).

Sonographischer Befund:

Die sonographisch ermittelten Schilddrüsenvolumina zeigten bei Patienten vor Beginn der Substitution ein normal großes bis mäßig vergrößertes Organ (Obergrenze der Referenzwerte: 18 ml bei Frauen, 25 ml bei Männern).

Die Mittelwerte der Schilddrüsenvolumina der Gruppe 1 lagen bei 16,8 ml mit minimal 8 ml und maximal 31 ml. Die Organvolumina der Gruppe 2 schwankten zwischen 8 und 26 ml mit einem Mittelwert von 16,2 ml.

Zwischen den Schilddrüsenvolumina der beiden Gruppen bestand vor Studienbeginn kein signifikanter Unterschied ($p = 0,620$; Tabelle 7).

Selenstatus

Der Plasmaselengehalt betrug bei allen Patienten im Mittel 67,0 $\mu\text{g/l}$, mit einem Minimum von 36 $\mu\text{g/l}$ und einem Maximum von 102 $\mu\text{g/l}$. In Gruppe 1 ergab sich ein Mittelwert von 65,8 $\mu\text{g/l}$, Minimum 36 $\mu\text{g/l}$, Maximum 91 $\mu\text{g/l}$. Patienten der Gruppe 2 wiesen Serumselenspiegel zwischen 41 $\mu\text{g/l}$ und 102 $\mu\text{g/l}$ auf, der Mittelwert betrug 68,4 $\mu\text{g/l}$.

Zwischen dem Selenstatus der beiden Gruppen bestand vor Studienbeginn kein signifikanter Unterschied ($p = 0,516$; Tabelle 9).

Substitutionssituation

Alle Patienten waren bei Beginn der Selen- oder Placebogabe spontan euthyreot, bei keinem war eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen erforderlich.

Tabelle 1: Übersicht über die einzelnen Untersuchungsparameter vor Beginn der Behandlung mit Selen oder Placebo (Zeitpunkt 0)

		TSH [μ IU/ml]	TPO-AK [mIU/ml]	SD-Vol. [ml]	Selen- gehalt [μ g/l]
Gruppe 1 (Selen)	Mittelwert	1,48	891,20	16,80	65,80
	n	30	30	30	30
	Standardabweichung	0,58	612,60	5,20	13,51
	Minimum	0,50	276	8	36
	Maximum	2,40	2765	31	91
Gruppe 2 (Placebo)	Mittelwert	1,31	784,69	16,15	68,42
	n	26	26	26	26
	Standardabweichung	0,55	608,46	4,38	16,49
	Minimum	0,60	238	8	41
	Maximum	2,40	2561	26	102
Gesamtkollektiv	Mittelwert	1,40	841,75	16,50	67,02
	n	56	56	56	56
	Standardabweichung	0,57	607,48	4,81	14,88
	Minimum	0,50	238	8	36
	Maximum	2,40	2765	31	102

4.3 VERLAUF DER IMMUNTHYREOIDITIS

Um Aussagen über den Verlauf der Parameter TPO-Ak-Titer, TSH-Serumspiegel und Schilddrüsenvolumen in Abhängigkeit vom Studienzeitraum machen zu können, wurden die Untersuchungsbefunde der Verumgruppe mit denen der Placebogruppe vor Substitutionsbeginn, nach drei Monaten, sechs Monaten und nach zwölf Monaten verglichen.

4.3.1 STOFFWECHSELLAGE

Die mittlere TSH-Serumkonzentration in Gruppe 1 stieg drei Monate nach Behandlungsbeginn von $1,48 \pm 0,58 \mu\text{IU/ml}$ auf $1,82 \pm 0,95 \mu\text{IU/ml}$ und nach weiteren drei Monaten auf $1,78 \pm 1,09 \mu\text{IU/ml}$ an. Nach 12 monatiger Selen substitution lag sie mit $1,51 \pm 0,54 \mu\text{IU/ml}$ nur knapp über dem Ausgangswert. Gruppe 2 zeigte zu Beginn der Studie einen TSH-Mittelwert von $1,31 \pm 0,55 \mu\text{IU/ml}$. Nach drei Monaten unter Placebo lag der mittlere TSH-Spiegel bei $2,76 \pm 1,81 \mu\text{IU/ml}$, nach sechs Monaten bei $3,05 \pm 1,65 \mu\text{IU/ml}$. Nach zwölf Monaten betrug der mittlere TSH-Wert $2,72 \pm 1,16 \mu\text{IU/ml}$.

Mit Hilfe des t-Tests für gepaarte Stichproben wurden nach drei-, sechs- und zwölfmonatiger Selen- versus Placebogabe die Unterschiede der TSH-Serumkonzentrationen zum jeweiligen Ausgangswert bestimmt. Nach Bonferroni wurde das Signifikanzniveau von 0,05 korrigiert und bei $\alpha/3 = 0,017$ festgelegt. In Gruppe 1 konnte unter Selenzufuhr kein signifikanter Unterschied zwischen den TSH-Spiegeln im Zeitverlauf festgestellt werden ($p > 0,017$). In der Placebogruppe stieg der TSH-Wert nach drei, sechs und zwölf Monaten signifikant im Vergleich zum Ausgangswert an ($p < 0,001$) (Tabelle 2).

Tabelle 2: TSH-Serumkonzentrationen ($\mu\text{U/ml}$) in Gruppe 1 (Selen) und Gruppe 2 (Placebo) vor Beginn der Behandlung (Zeitpunkt 0), sowie nach 3, 6 und 12 Monaten Selen- oder Placebogabe; Vergleich der Werte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten mit dem Ausgangswert (Signifikanz bei $p < 0,017$).

Gruppe	TSH [$\mu\text{U/ml}$]	n	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert Zeitpunkt 0 vs. 3/6/12 Monate
1 (Selen)	TSH Zeitpunkt 0	30	1,483	0,5814	
	TSH 3 Monate	30	1,823	0,9467	0,053
	TSH 6 Monate	30	1,780	1,0962	0,251
	TSH 12 Monate	30	1,513	0,5355	0,834
2 (Placebo)	TSH Zeitpunkt 0	26	1,308	0,5491	
	TSH 3 Monate	26	2,762	1,8093	< 0,001
	TSH 6 Monate	26	3,054	1,6510	< 0,001
	TSH 12 Monate	26	2,727	1,1602	< 0,001

TSH-Serumkonzentrationen (Mittelwerte) im zeitlichen Verlauf

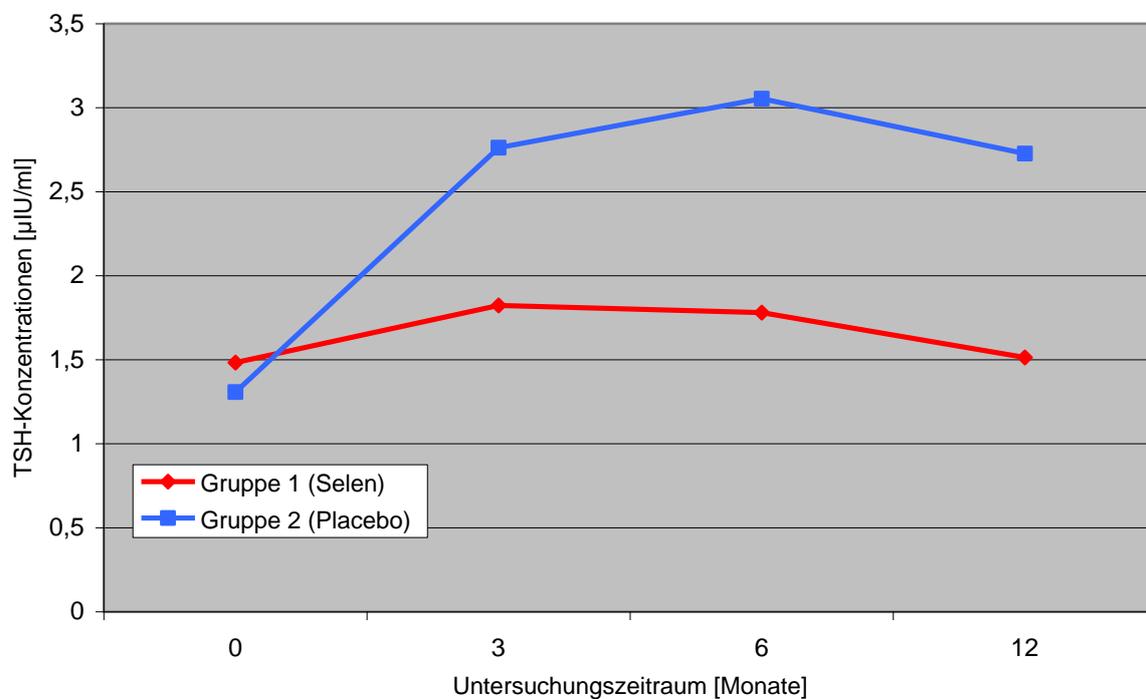


Abbildung 4: TSH-Serumkonzentrationen in der Placebogruppe und in der Selengruppe über den Zeitraum von 12 Monaten

Beim Vergleich der TSH-Mittelwerte der beiden Patientengruppen ergab der t-Test für unverbundene Stichproben nach drei Monaten einen p-Wert von 0,016. Die Nullhypothese konnte bereits zu diesem Zeitpunkt verworfen werden, die Alternativhypothese blieb signifikant auf dem Niveau $\alpha = 5\%$. Vor Substitutionsbeginn bestand noch Mittelwertgleichheit ($p = 0,252$; $\alpha = 25,2\%$). Nach sechs Monaten lag der p-Wert bei 0,001, nach zwölf Monaten bei $< 0,001$. Dieses Ergebnis zeigt, dass sich die TSH-Werte in der Selengruppe nicht signifikant veränderten, während sie in der Placebogruppe signifikant anstiegen (Tabelle 3).

t-Test für unabhängige Stichproben

	t-Test für Mittelwertgleichheit p-Wert
TSH [μ IU/ml] Zeitpunkt 0	0,252
TSH [μ IU/ml] 3 Monate	0,016
TSH [μ IU/ml] 6 Monate	0,001
TSH [μ IU/ml] 12 Monate	< 0,001

Tabelle 3: Vergleich der Mittelwerte der TSH-Spiegel zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2.

TSH-Serumkonzentrationen nach 12 Monaten

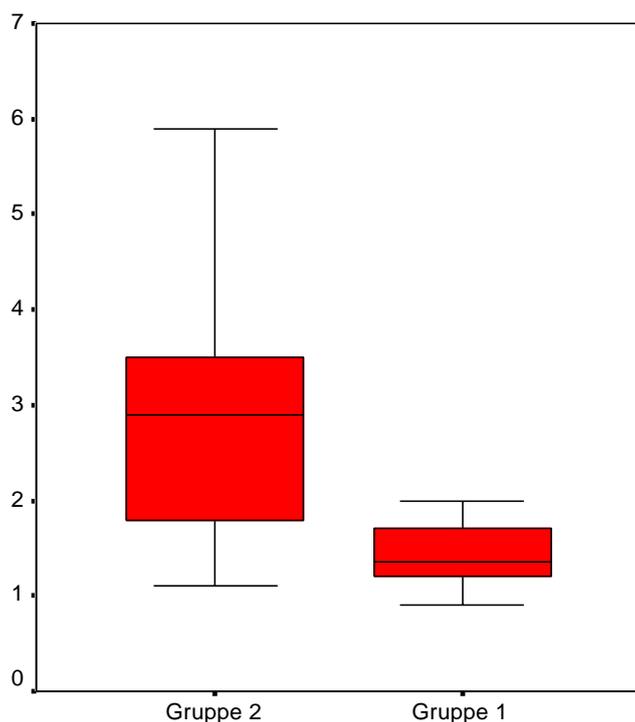


Abbildung 5: Effekt einer zwölfmonatigen Selen- versus Placebogabe bei Patienten mit HT auf die Höhe des TSH-Spiegels. Die Boxplotgrafik zeigt jeweils den Median, die 1. und 3. Quartile, sowie die 10. und 90. Perzentile.

Gruppe 2: Placebo

Gruppe 1: Selen

4.3.2 TPO-AK-TITER

Im Vergleich zu den Ausgangsbefunden wurde in Gruppe 1 (Selen) nach drei Monaten ein signifikanter Abfall der TPO-Ak-Titer um 42,4 % von 891 ± 613 mIU/ml auf 514 ± 286 mIU/ml, nach sechs Monaten um 65,4 % auf 308 ± 214 mIU/ml beobachtet. Nach zwölf Monaten konnte ein Rückgang der TPO-Ak-Werte um 78,5 % auf 191 ± 206 mIU/ml verzeichnet werden. Bei 7/30 (23 %) Patienten kam es nach einem halben Jahr zur vollständigen Normalisierung der Antikörpertiter (TPO-Ak < 100 mIU/ml), bei 11/30 (36,6 %) nach einem Jahr.

In der Placebogruppe (Gruppe 2) sanken die TPO-Ak-Konzentrationen in den ersten drei Monaten um 4,1 % von im Mittel 784 ± 609 auf 752 ± 497 mIU/ml. Nach sechs Monaten war im Vergleich zum Ausgangswert ein Anstieg um 10,3 % auf 866 ± 597 mIU/ml, nach zwölf Monaten ein Anstieg um 16,7 % auf 916 ± 674 mIU/ml zu beobachten.

Mit Hilfe des t-Tests für gepaarte Stichproben wurden die Unterschiede der einzelnen Untersuchungsparameter im Vergleich zum Ausgangswert in der jeweiligen Gruppe

geprüft. Das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert und auf $\alpha/3 = 0,017$ festgelegt.

In Gruppe 1 fielen die TPO-Ak-Titer nach dreimonatiger Selensubstitution signifikant zum Ausgangswert ($p < 0,001$). Nach sechs und nach zwölf Monaten waren die TPO-Spiegel jeweils signifikant niedriger als zu Beginn der Studie ($p < 0,001$).

In Gruppe 2 war kein signifikanter Unterschied der TPO-Antikörpertiter zu Beginn und zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten festzustellen ($p > 0,017$) (Tabelle 4).

Tabelle 4: TPO-Ak-Konzentrationen (mIU/ml) in Gruppe 1 (Selen) und Gruppe 2 (Placebo) vor Beginn der Behandlung (Zeitpunkt 0), sowie nach 3, 6 und 12 Monaten Selen- oder Placebogabe; Vergleich der Werte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten mit dem Ausgangswert (Signifikanz bei $p < 0,017$).

Gruppe	TPO-Ak [mIU/ml]	n	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert Zeitpunkt 0 vs. 3/6/12 Monate
1 (Selen)	TPO-Ak Zeitpunkt 0	30	891,20	612,60	
	TPO-Ak 3 Monate	30	513,37	285,49	< 0,001
	TPO-Ak 6 Monate	30	308,17	213,70	< 0,001
	TPO-Ak 12 Monate	30	191,40	205,95	< 0,001
2 (Placebo)	TPO-Ak Zeitpunkt 0	26	784,69	608,46	
	TPO-Ak 3 Monate	26	752,27	597,27	0,608
	TPO-Ak 6 Monate	26	865,58	597,27	0,183
	TPO-Ak 12 Monate	26	915,58	673,53	0,180

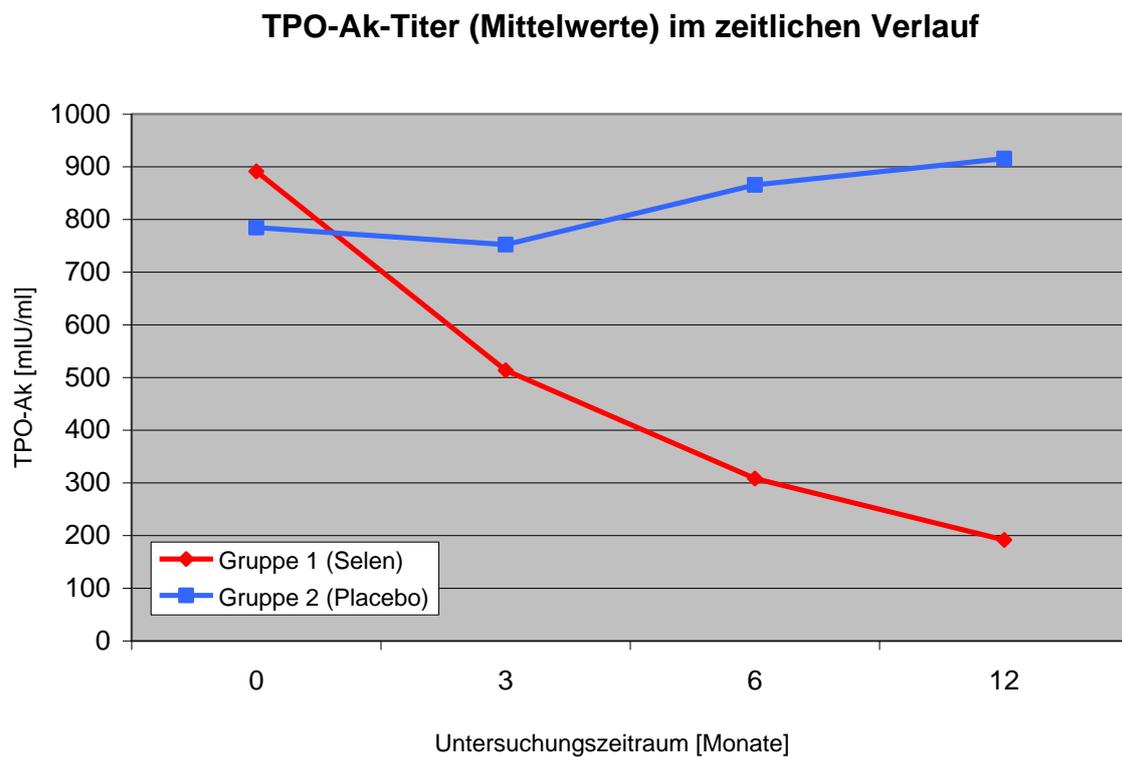


Abbildung 6: TPO-Ak-Titer in der Placebogruppe und in der Selengruppe über den Zeitraum von 12 Monaten

Die Mittelwerte der TPO-Ak-Titer wurden mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben beider Gruppen verglichen, das Signifikanzniveau α wurde auf $< 5\%$ bzw. $p < 0,05$ festgelegt. Zum Zeitpunkt 0, also vor Substitutionsbeginn, betrug der p-Wert 0,52. Nach drei Monaten konnte die Nullhypothese (gleiche TPO-Ak-Spiegel in beiden Gruppen) verworfen ($p = 0,029$) und die Alternativhypothese (ungleiche TPO-Ak-Spiegel) angenommen werden. Nach sechsmonatiger und zwölfmonatiger Selensubstitution ergab sich ein p-Wert von unter 0,001 (Tabelle 5).

t-Test für unabhängige Stichproben

	t-Test für Mittelwertgleichheit
	p-Wert
TPO-Ak [mIU/ml] Zeitpunkt 0	0,518
TPO-Ak [mIU/ml] 3 Monate	0,029
TPO-Ak [mIU/ml] 6 Monate	< 0,001
TPO-Ak [mIU/ml] 12 Monate	< 0,001

Tabelle 5: Vergleich der Mittelwerte der TPO-Ak-Titer zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2.

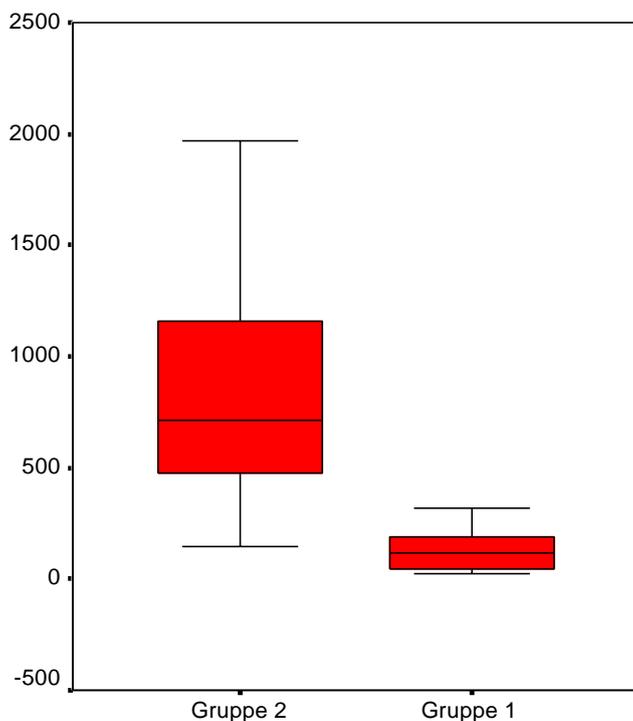
TPO-Ak-Titer nach 12 Monaten

Abbildung 7: Effekt einer zwölfmonatigen Selen- versus Placebogabe bei Patienten mit HT auf die Höhe des TPO-Ak-Titers. Die Boxplotgrafik zeigt jeweils den Median, die 1. und 3. Quartile, sowie die 10. und 90. Perzentile.

Gruppe 2: Placebo

Gruppe 1: Selen

4.3.3 SCHILDDRÜSENVOLUMINA

Gruppe 1 wies vor Behandlungsbeginn im Mittel ein Schilddrüsenvolumen von $16,8 \pm 5,2$ ml auf. Drei Monate nach Beginn der Selensubstitution lag das mittlere Schilddrüsenvolumen bei $17,4 \pm 5,0$ ml ($p = 0,022$). Nach sechs Monaten lag das Volumen bei $17,7 \pm 4,4$ ml ($p = 0,017$) und nach einem Jahr bei $17,9 \pm 4,7$ ml ($p = 0,004$). Mit einem mittleren Anstieg um 6,9 % gegenüber dem Ausgangswert zeigte das Schilddrüsenvolumen in der Selengruppe keine wesentliche Veränderung.

In der Gruppe 2 nahm das Schilddrüsenvolumen unter Placebo ausgehend von $16,2 \pm 4,4$ ml auf $15,3 \pm 4,3$ ml nach drei Monaten ab ($p < 0,001$). Nach sechs Monaten betrug das mittlere Schilddrüsenvolumen $13,1 \pm 4,3$ ml ($p < 0,001$), nach einem Jahr $11,9 \pm 3,8$ ml ($p < 0,001$). Insgesamt war binnen zwölf Monaten unter Placebo eine Abnahme des Schilddrüsenvolumens um 26,6 % zu verzeichnen ($p < 0,017$ für alle Untersuchungszeitpunkte) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Schilddrüsenvolumina (ml) in Gruppe 1 (Selen) und Gruppe 2 (Placebo) vor Beginn der Behandlung (Zeitpunkt 0), sowie nach 3, 6 und 12 Monaten Selen- oder Placebogabe; Vergleich (Signifikanz bei $p < 0,017$) der Werte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zum Ausgangswert.

Gruppe	SD-Volumen [ml]	n	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert Zeitpunkt 0 vs. 3/6/12 Monate
1 (Selen)	SD-Vol. Zeitpunkt 0	30	16,80	5,20	
	SD-Vol. 3 Monate	30	17,37	5,00	0,022
	SD-Vol. 6 Monate	30	17,73	4,35	0,017
	SD-Vol. 12 Monate	30	17,97	4,76	0,004
2 (Placebo)	SD-Vol. Zeitpunkt 0	26	16,15	4,38	
	SD-Vol. 3 Monate	26	15,31	4,26	< 0,001
	SD-Vol. 6 Monate	26	13,08	4,29	< 0,001
	SD-Vol. 12 Monate	26	11,92	3,75	< 0,001

Schilddrüsenvolumina (Mittelwerte) im zeitlichen Verlauf

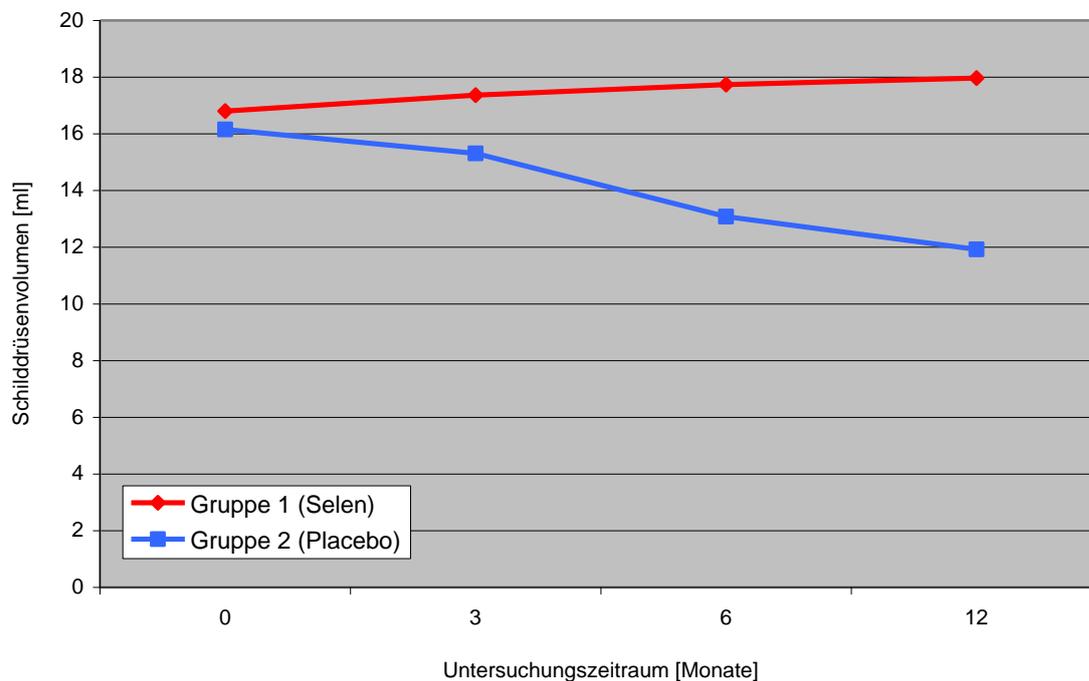


Abbildung 8: Schilddrüsenvolumina in der Placebogruppe und in der Selengruppe über den Zeitraum von 12 Monaten

Zum Vergleich der Mittelwerte der beiden Gruppen wurde ein t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzniveau α wurde auf 5 % festgelegt. Zu Beginn der Studie lag der p-Wert bei 0,620, nach drei Monaten Placebo- oder Selengabe war noch kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten zu beobachten ($p = 0,106$; $\alpha = 10,6$ %). Nach sechs Monaten Behandlung konnte die Nullhypothese verworfen werden ($p < 0,001$), auch nach zwölf Monaten war das Ergebnis hochsignifikant ($p < 0,001$). Die Schilddrüsenvolumina der Patienten blieben unter Selenzufuhr somit weitgehend unverändert, während unter Placebo eine deutliche Volumenabnahme der Schilddrüse eintrat (Tabelle 7).

t-Test für unabhängige Stichproben

	t-Test für Mittelwertgleichheit
	p-Wert
SD-Volumen [ml] Zeitpunkt 0	0,620
SD-Volumen [ml] 3 Monate	0,106
SD-Volumen [ml] 6 Monate	< 0,001
SD-Volumen [ml] 12 Monate	< 0,001

Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte der Schilddrüsenvolumina zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2.

SD-Volumen nach 12 Monaten

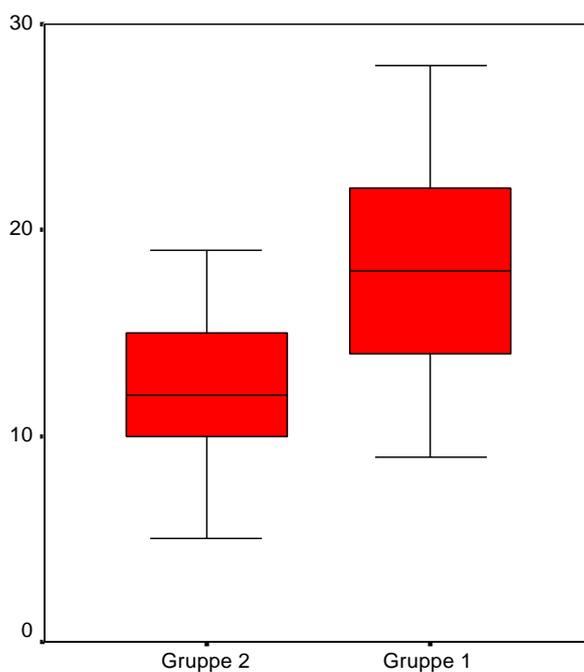


Abbildung 9: Effekt einer zwölfmonatigen Selen- bzw. Placebogabe bei Patienten mit HT auf das Volumen der Schilddrüse. Die Boxplotgrafik zeigt jeweils den Median, der 1. und 3. Quartile, sowie der 10. und 90. Perzentile.
Gruppe 2: Placebo
Gruppe 1: Selen

4.4 SELEN-PLASMASPIEGEL

Der Selenstatus der Patienten wurde vor Beginn, nach drei- und nach zwölfmonatiger Selenzufuhr gemessen. Initial betrug der Mittelwert des Plasmaselengehalts $65,8 \pm 13,5 \mu\text{g/l}$ in Gruppe 1. Nach dreimonatiger Einnahme von $200 \mu\text{g}$ Selenmethionin pro Tag stieg der Selenspiegel auf im Mittel $102,6 \pm 12,7 \mu\text{g/l}$ ($p < 0,001$) und änderte sich im weiteren Studienverlauf nicht mehr signifikant ($103,3 \pm 12,3 \mu\text{g/l}$ nach zwölf Monaten mit $p = 0,588$). Im Unterschied hierzu betrug der Selenspiegel in der Gruppe 2 (Placebo) initial $68,4 \pm 16,5 \mu\text{g/l}$, nach drei Monaten $66,0 \pm 12,1 \mu\text{g/l}$ ($p = 0,141$) und nach zwölf Monaten bei $69,3 \pm 13,5 \mu\text{g/l}$ ($p = 0,598$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Selen-Plasmagehalt [$\mu\text{g/l}$] in Gruppe 1 (Selen) und Gruppe 2 (Placebo) vor Beginn, nach dreimonatiger und nach zwölfmonatiger Selen- oder Placebobehandlung; Vergleich der Mittelwerte (Signifikanz bei $p < 0,05$)

Gruppe	Selengehalt [$\mu\text{g/l}$]	n	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert Zeitpunkt 0 vs. 3 u. 12 Monate	p-Wert 3 Monate vs. 12 Monate
1 (Selen)	Zeitpunkt 0	30	65,80	13,510		
	3 Monate	30	102,60	12,697	< 0,001	
	12 Monate	30	103,33	12,338	< 0,001	0,588
2 (Placebo)	Zeitpunkt 0	26	68,42	16,486		
	3 Monate	26	66,04	12,121	0,141	
	12 Monate	26	69,31	13,555	0,598	0,074

t-Test für unabhängige Stichproben

	t-Test für Mittelwertgleichheit p-Wert
Selengehalt [$\mu\text{g/l}$] Zeitpunkt 0	0,516
Selengehalt [$\mu\text{g/l}$] 3 Monate	< 0,001
Selengehalt [$\mu\text{g/l}$] 12 Monate	< 0,001

Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte des Selenstatus zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2.

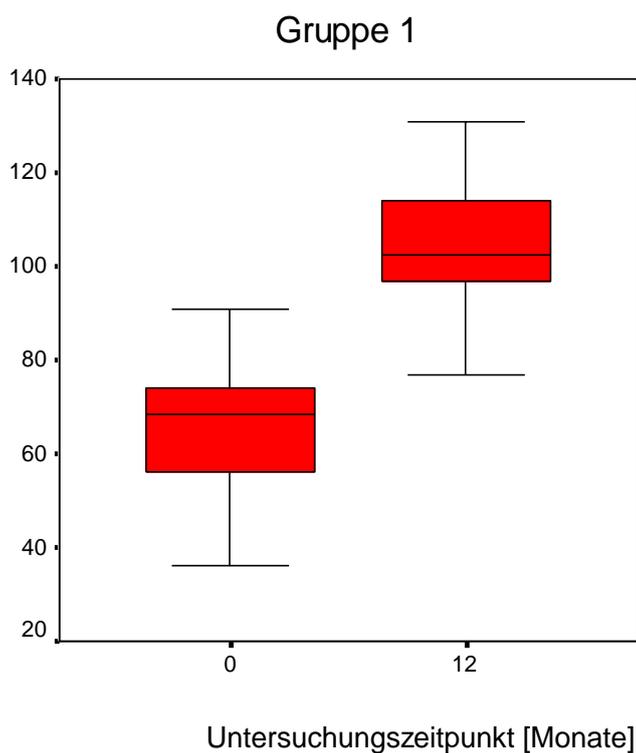


Abbildung 10: Selen-Plasmagehalt vor und nach zwölfmonatiger Selengabe (Gruppe 1, $n = 30$). Die Boxplotgrafik zeigt jeweils den Median, die 1. und 3. Quartile, sowie die 10. und 90. Perzentile.

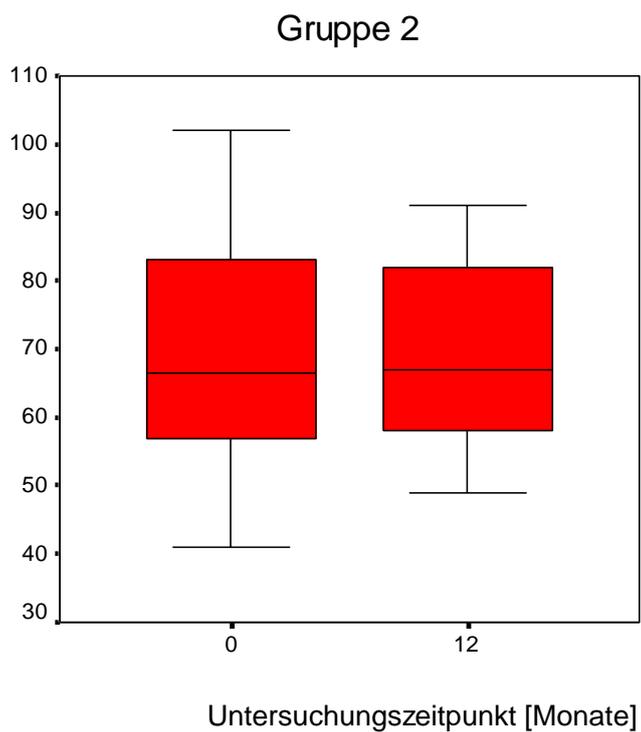


Abbildung 11: Selen-Plasmagehalt vor und nach zwölfmonatiger Placebogabe (Gruppe 2, n = 26). Die Boxplotgrafik zeigt jeweils den Median, die 1. und 3. Quartile, sowie die 10. und 90. Perzentile.

4.5 SCHILDDRÜSENHORMON-SUBSTITUTIONSBEDARF

Zu Beginn der Studie wiesen alle Patienten eine spontan euthyreote Stoffwechsellage auf, keiner wurde mit Schilddrüsenhormonen behandelt. Im Laufe eines Jahres stellte sich bei einer Reihe von Patienten eine Hypothyreose ein: Zur Aufrechterhaltung einer euthyreoten Stoffwechsellage musste deshalb bei einem Teil der Patienten eine LT₄-Substitution begonnen werden. Um den TSH-Spiegel im euthyreoten Bereich zu halten, wurden die betroffenen Patienten mit 25, 50, 75 oder 100 µg Levothyroxin substituiert.

Drei Monate nach Studienbeginn war bei zwei von dreißig (2/30) Patienten in der Selengruppe (Gruppe 1) eine Dosis von 25 µg und bei 2/30 eine Dosis von 50 µg L-Thyroxin erforderlich, um eine euthyreote Stoffwechsellage aufrecht zu erhalten. Die durchschnittliche Substitutionsdosis betrug 5,0 µg LT₄. Nach sechsmonatiger Selengabe bedurften 3/30 Patienten einer Substitution mit 25 µg und 4/30 mit 50 µg L-Thyroxin. Der mittlere Substitutionsbedarf lag bei 9,2 µg/l. Nach einjähriger Studiendauer wurden 1/30 Patienten mit 25 µg LT₄, 3/30 Patienten mit 50 µg und 1/30 mit 75 µg L-Thyroxin substituiert. Im Mittel wurden 8,3 µg L-Thyroxin pro Tag benötigt. 25/30 Patienten (83 %) benötigten unter Gabe von 200 µg Natriumselenit keine hormonelle Unterstützung zur Aufrechterhaltung einer Euthyreose.

In Gruppe 2 mussten nach dreimonatiger Placeboeinnahme 2/26 Patienten mit 25 µg Schilddrüsenhormon und 7/26 mit 50 µg substituiert werden. Dies entspricht einem mittleren Hormonbedarf von 15,4 µg LT₄. Sechs Monate nach Studienbeginn betrug bei 2/26 die Substitutionsdosis 25 µg, bei 9/26 Patienten 50 µg, bei 4/26 75 µg und im Mittel 31,7 µg LT₄. Nach zwölf Monaten war bei 1/26 Patienten eine Substitutionsdosis von 25 µg, bei 8/26 Patienten von 50 µg, bei 6/26 Patienten von 75 µg und bei 5/26 Patienten von 100 µg L-Thyroxin erforderlich. Die durchschnittliche LT₄-Substitutionsdosis betrug 52,9 µg. Bei 6/26 Patienten (23 %) der Gruppe 2 war über den gesamten Studienzeitraum von zwölf Monaten keine Hormonsubstitution erforderlich (Tabelle 10).

Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab drei Monate nach Substitutionsbeginn noch keinen signifikanten Unterschied im Schilddrüsenhormonbedarf zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,111$). Nach sechsmonatiger Selen- oder Placebogabe benötigten Patienten der

Gruppe 2 signifikant mehr LT_4 als Patienten der Gruppe 1 ($p = 0,013$). Auch nach zwölf Monaten hatte die Placebogruppe einen signifikant höheren Hormonsubstitutionsbedarf als die Selengruppe ($p < 0,001$).

Für den LT_4 -Substitutionsbedarf gab es unter Selen- oder Placebozufuhr bei einer Dosis von 25 μg zu keinem Untersuchungszeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Ab einer Dosis von 50 μg LT_4 konnte die Nullhypothese verworfen werden ($p = 0,011$ nach drei Monaten, $p = 0,028$ nach sechs Monaten, $p = 0,001$ nach zwölf Monaten). Die Anzahl der Patienten, die einen Thyroxinbedarf von 25 μg überschritten, also mit 50, 75 oder 100 μg substituiert werden mussten, war in Gruppe 2 signifikant höher als in Gruppe 1 (Tabelle 11).

Tabelle 10: Mittlerer LT_4 -Substitutionsbedarf in Gruppe 1 und Gruppe 2 nach 3, 6 und 12 Monaten

Gruppe		LT_4 [μg] 3 Monate	LT_4 [μg] 6 Monate	LT_4 [μg] 12 Monate
1 (Selen)	Mittelwert	5,0	9,2	8,3
	Median	0,0	0,0	0,0
2 (Placebo)	Mittelwert	15,4	31,7	52,9
	Median	0,0	37,5	50,0

Tabelle 11: Signifikanzniveau des unterschiedlichen LT_4 -Substitutionsbedarfs in Abhängigkeit von der Selen- oder Placebosubstitution zu den Untersuchungszeitpunkten 3, 6 und 12 Monate (ermittelt im Chi-Quadrat-Test)

Dosis LT_4 [μg]	p-Wert 3 Monate	p-Wert 6 Monate	p-Wert 12 Monate
25	0,683	0,346	0,304
50	0,011	0,028	0,001
75	--	0,007	0,001
100	--	--	< 0,001

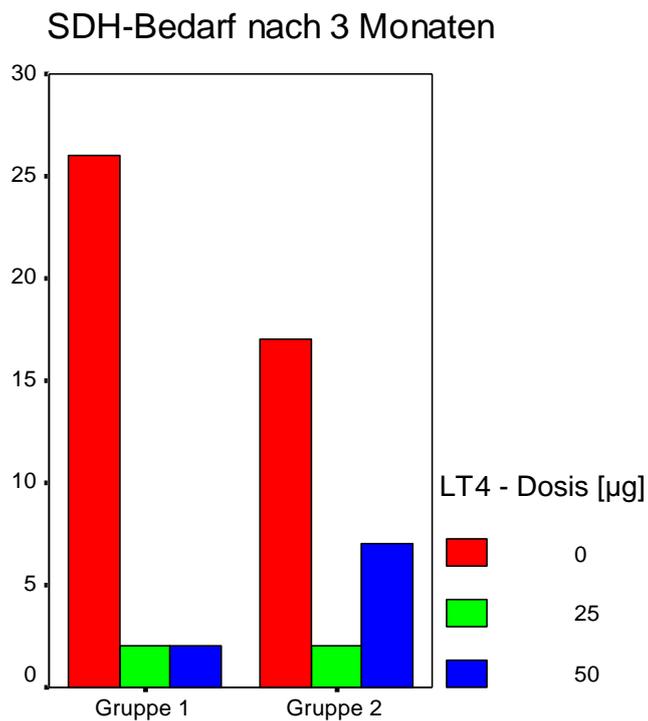


Abbildung 12: Anzahl der Patienten, die nach 3 Monaten Selensubstitution (Gruppe 1) oder Placebosubstitution (Gruppe 2) zur Aufrechterhaltung eines TSH-Serumspiegels im Normbereich mit unterschiedlichen Dosen Schilddrüsenhormon substituiert werden mussten.

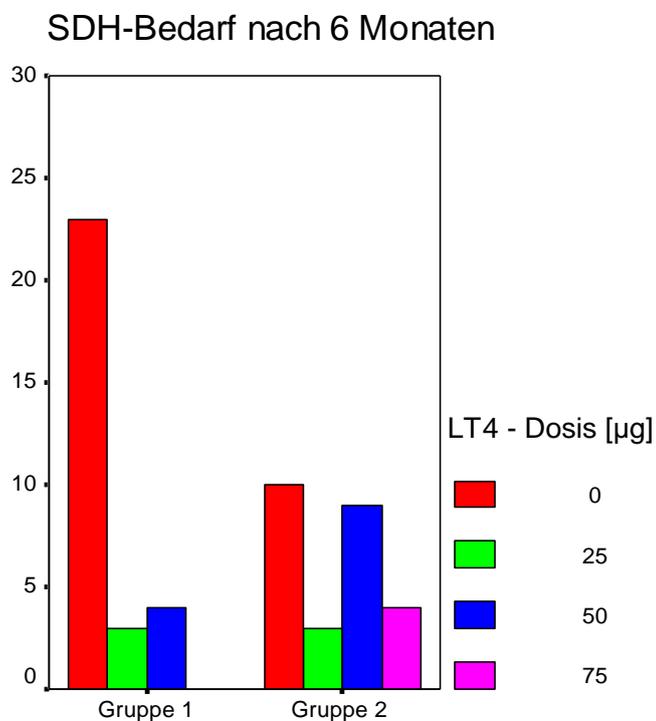


Abbildung 13: Anzahl der Patienten, die nach 6 Monaten Selensubstitution (Gruppe 1) oder Placebosubstitution (Gruppe 2) zur Aufrechterhaltung eines TSH-Serumspiegels im Normbereich mit unterschiedlichen Dosen Schilddrüsenhormon substituiert werden mussten.

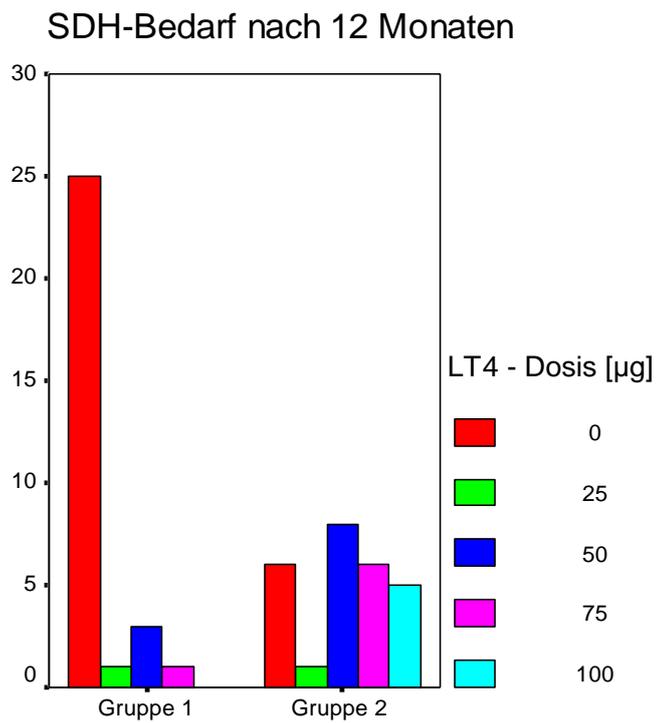


Abbildung 14: Anzahl der Patienten, die nach 12 Monaten Selensubstitution (Gruppe 1) oder Placebosubstitution (Gruppe 2) zur Aufrechterhaltung eines TSH-Serumspiegels im Normbereich mit unterschiedlichen Dosen Schilddrüsenhormon substituiert werden mussten.

4.6 SELENPLASMASPIEGEL UND STOFFWECHSELLAGE

Die Zufuhr von 200 µg Natriumselenit täglich führte zu einer deutlichen Anhebung der Plasmaselenpiegel. Es wurde ein Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ festgelegt.

Nach drei Monaten Selengabe zeigte sich in Gruppe 1 noch keine signifikante Korrelation von Selenstatus und TSH-Serumkonzentration ($p = 0,822$). Nach sechsmonatiger Selensubstitution ergab sich eine signifikante, negative Korrelation zwischen Selengehalt und TSH-Spiegel ($p = 0,024$), nach zwölf Monaten lag das Signifikanzniveau bei $p < 0,001$. Höhere Selen-Plasmaspiegel (bei identischer Substitutionsdosis von täglich 200 µg Natriumselenit) waren dabei mit niedrigeren TSH-Spiegeln verknüpft (Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse der Korrelationsprüfung in Gruppe 1 ($n = 30$) zwischen TSH-Serumkonzentration und Selenstatus. Statistische Signifikanz gilt ab $p < 0,05$.

Parameter 1	Parameter 2	Pearson-Korrelations-Koeffizient	Testung der Nullhypothese: p-Wert
Selenstatus [µg/l] 3 Monate	TSH-Spiegel [µIU/ml] 3 Monate	- 0,043	0,822
Selenstatus [µg/l] 12 Monate	TSH-Spiegel [µIU/ml] 6 Monate	- 0,410	0,024
Selenstatus [µg/l] 12 Monate	TSH-Spiegel [µIU/ml] 12 Monate	- 0,640	< 0,001

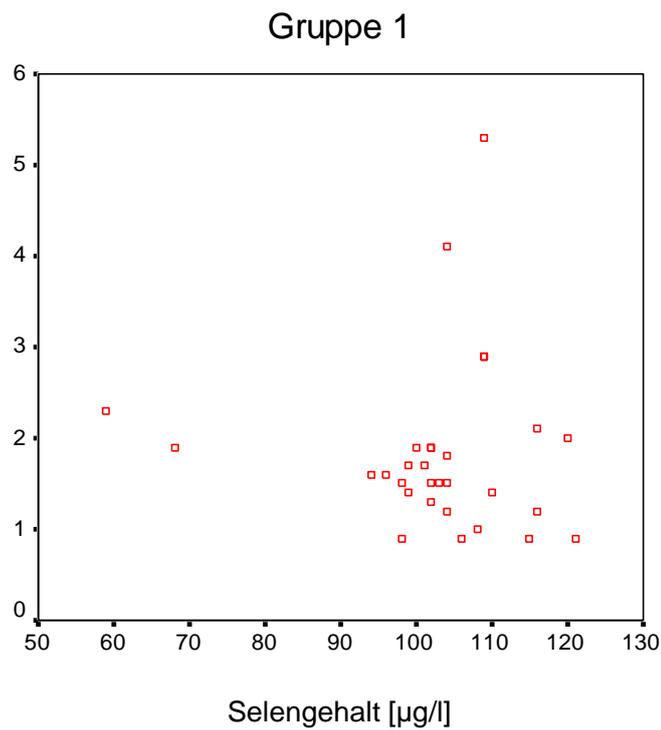


Abbildung 15: Darstellung der Korrelation zwischen Selengehalt und TSH-Serumspiegeln in Gruppe 1 nach 3 Monaten. Mit $p = 0,822$ wurde das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nicht erreicht.

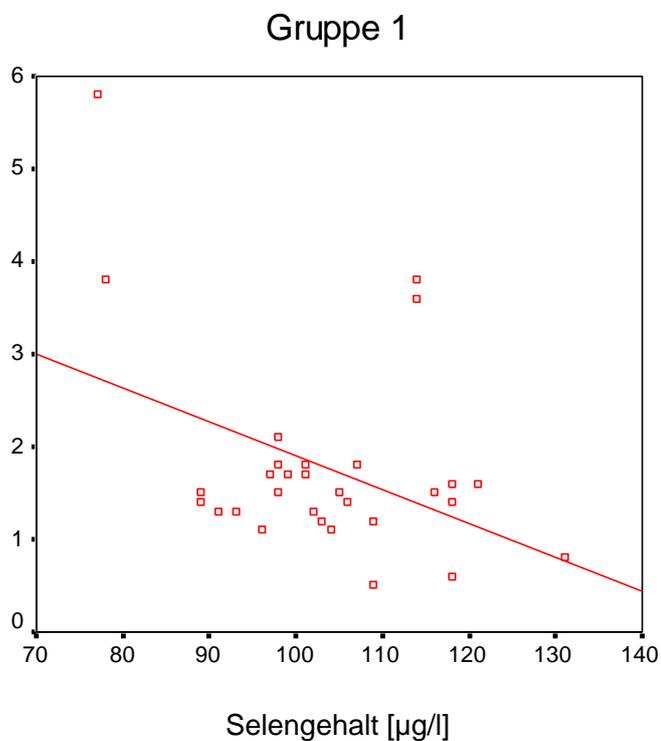


Abbildung 16: Darstellung der Korrelation zwischen Selengehalt und TSH-Serumspiegel in Gruppe 1 nach 6 Monaten mit $p = 0,024$. Zur Verdeutlichung wurde zusätzlich die lineare Regressionsgerade abgebildet.

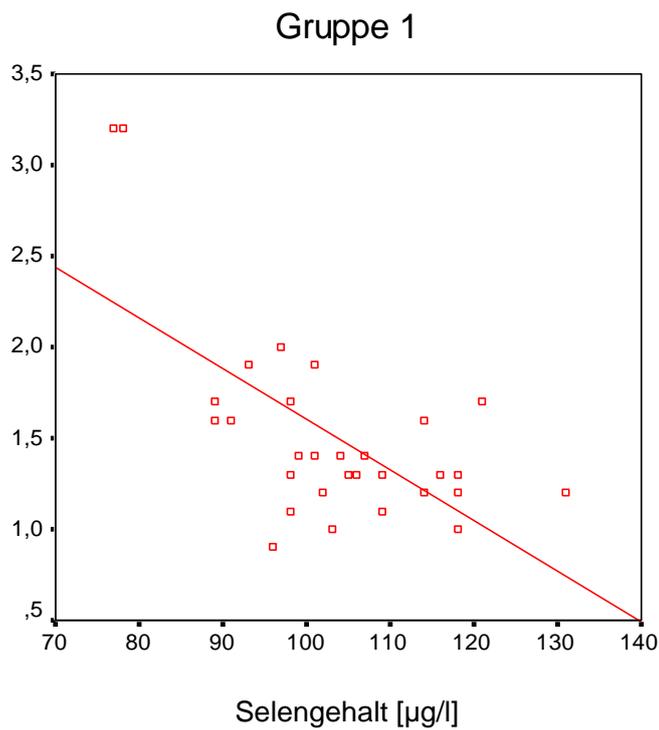


Abbildung 17: Darstellung der Korrelation zwischen Selengehalt und TSH-Serumspiegeln in Gruppe 1 nach 12 Monaten mit $p < 0,001$. Zur Verdeutlichung wurde zusätzlich die lineare Regressionsgerade abgebildet.

Unter Placebo (Gruppe 2) konnte für die TSH-Serumspiegel zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation mit dem Selenstatus gezeigt werden.

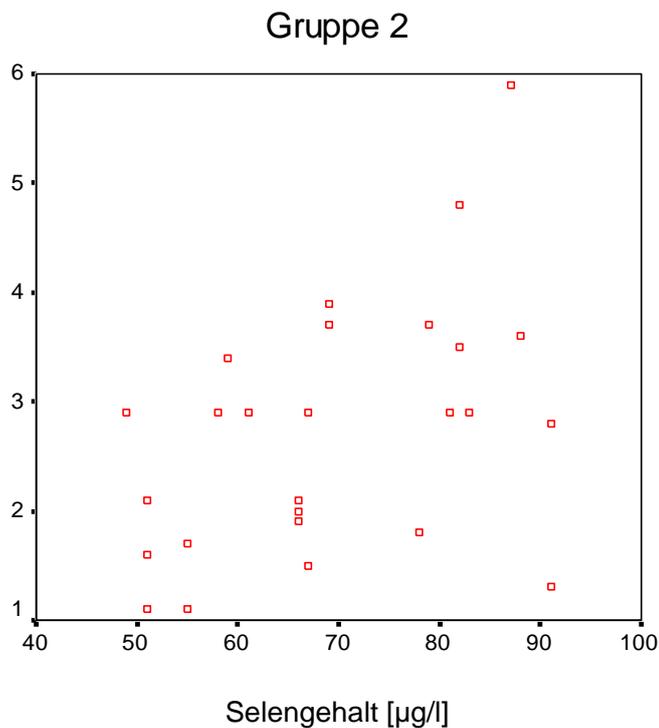


Abbildung 18: Darstellung der Korrelation zwischen Selengehalt und TSH-Serumspiegeln in Gruppe 2 nach 12 Monaten. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde nicht erreicht.

4.7 SELENPLASMASPIEGEL UND SCHILDDRÜSENVOLUMINA

In Gruppe 1 war nach dreimonatiger Selenzufuhr ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Schilddrüsenvolumen und Selenstatus festzustellen ($p = 0,028$). Auch nach sechsmonatiger Substitution von 200 μg Selen zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den beiden Parametern ($p = 0,022$). Nach zwölf Monaten betrug der p - Wert 0,024. Höhere Plasmaselenpiegel waren signifikant mit höheren (i.e. weniger stark geschrumpften) Schilddrüsenvolumina verknüpft (Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse der Korrelationsprüfung zwischen Schilddrüsenvolumen und Selenstatus und in Gruppe 1 ($n = 30$). Statistische Signifikanz gilt ab $p < 0,05$.

Parameter 1	Parameter 2	Pearson-Korrelations-Koeffizient	Testung der Nullhypothese: p-Wert
Selenstatus [$\mu\text{g/l}$] 3 Monate	SD-Volumen [ml] 3 Monate	0,401	0,028
Selenstatus [$\mu\text{g/l}$] 12 Monate	SD-Volumen [ml] 6 Monate	0,418	0,022
Selenstatus [$\mu\text{g/l}$] 12 Monate	SD-Volumen [ml] 12 Monate	0,412	0,024

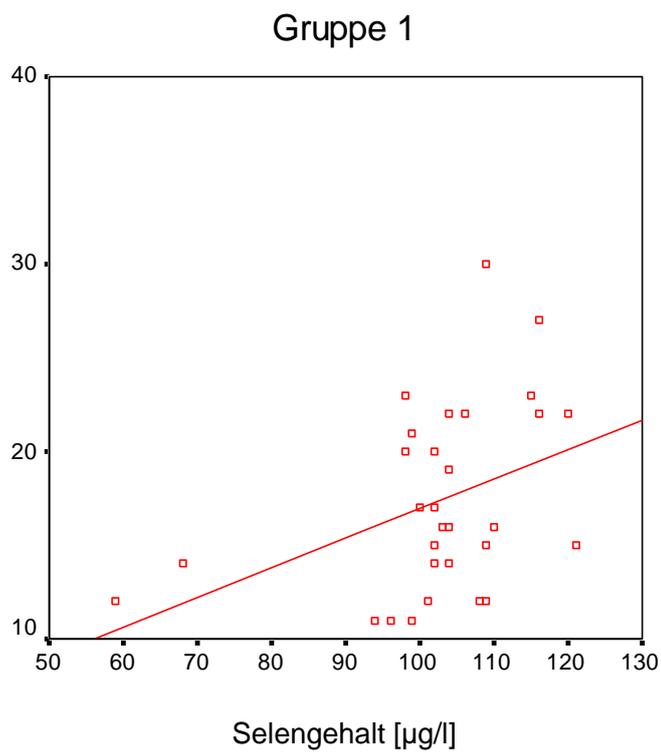


Abbildung 19: Darstellung der Korrelation zwischen Selengehalt und Schilddrüsenvolumina in Gruppe 1 nach 3 Monaten mit $p = 0,028$. Zur Verdeutlichung wurde zusätzlich die lineare Regressionsgerade abgebildet.

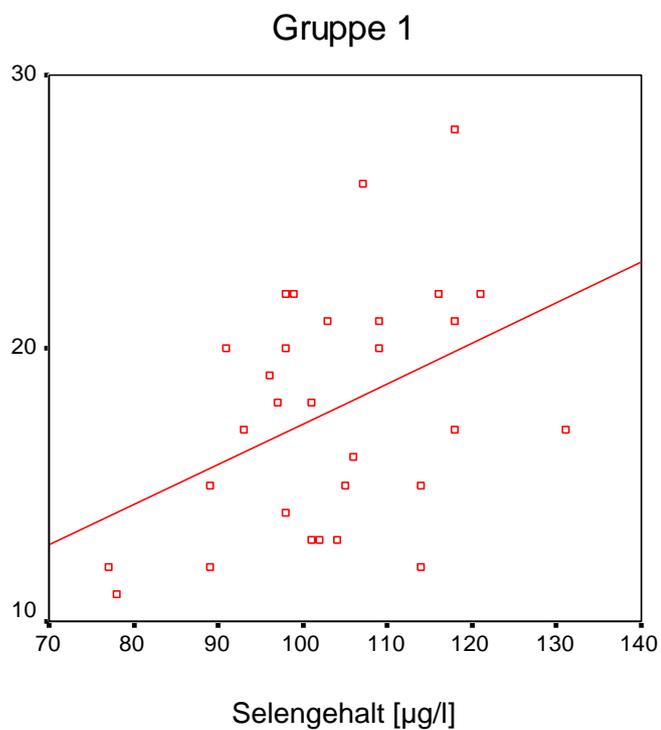


Abbildung 20: Darstellung der Korrelation zwischen Selengehalt und Schilddrüsenvolumina in Gruppe 1 nach 6 Monaten mit $p = 0,022$. Zur Verdeutlichung wurde zusätzlich die lineare Regressionsgerade abgebildet.

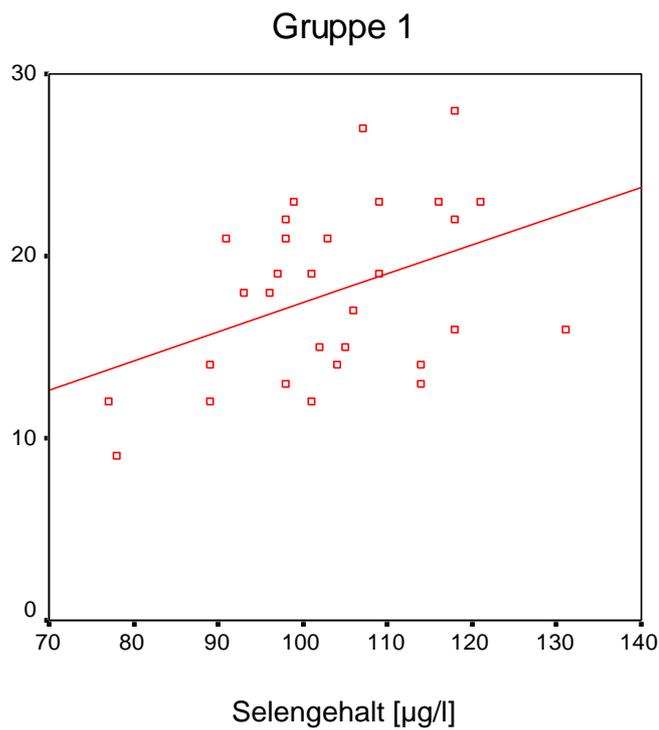


Abbildung 21: Darstellung der Korrelation zwischen Selengehalt und Schilddrüsenvolumina in Gruppe 1 nach 12 Monaten mit $p = 0,024$. Zur Verdeutlichung wurde zusätzlich die lineare Regressionsgerade abgebildet.

In der Placebogruppe zeigte sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine Korrelation zwischen Schilddrüsenvolumen und Se-Plasmakonzentration.

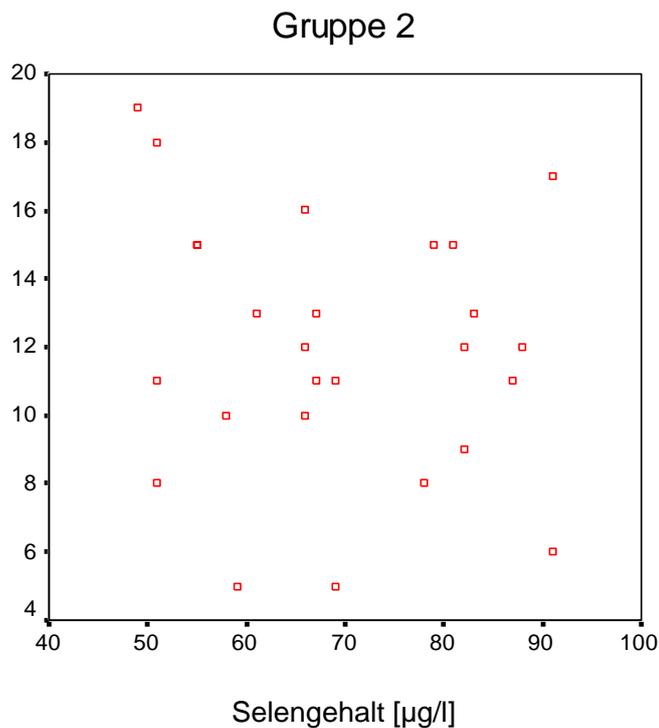


Abbildung 22: Darstellung der Korrelation zwischen Selengehalt und Schilddrüsenvolumina in Gruppe 2 nach 12 Monaten. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde nicht erreicht.

4.8 SELENPLASMASPIEGEL UND TPO-ANTIKÖRPER

Für den TPO-Ak-Titer konnte unter Zusammenfassung aller Messdaten keine signifikante Korrelation mit dem Plasmaselengehalt gezeigt werden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Ergebnisse der Korrelationsprüfung zwischen TPO-Ak-Titer und Selenstatus in Gruppe 1 (n = 30) und Gruppe 2 (n = 26) nach zwölfmonatiger Selensubstitution. Statistische Signifikanz gilt ab $p < 0,05$.

Parameter 1	Parameter 2	Pearson-Korrelations-Koeffizient	Testung der Nullhypothese: p-Wert
Selenstatus [µg/l] 12 Monate	TPO-Ak [mIU/ml] Gruppe 1	-0,198	0,295
Selenstatus [µg/l] 12 Monate	TPO-Ak [mIU/ml] Gruppe 2	0,065	0,753

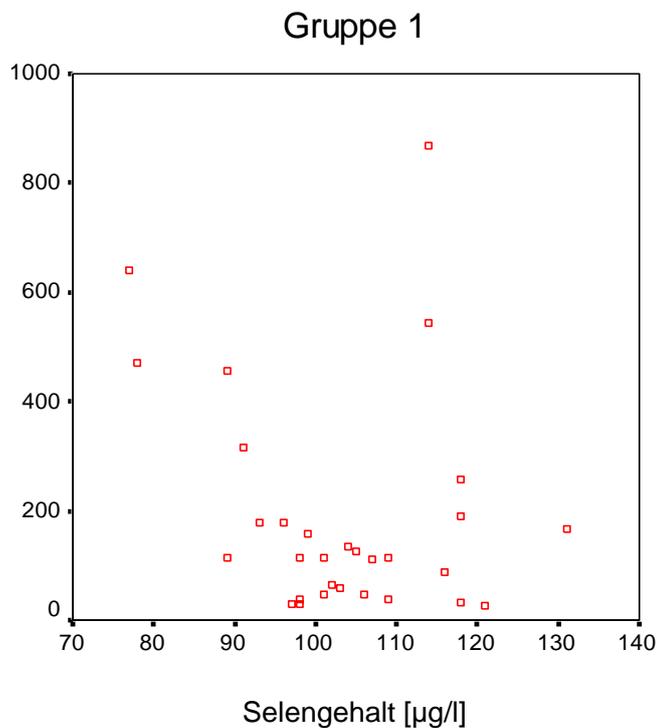


Abbildung 23: Darstellung der Korrelation zwischen Selengehalt und TPO-Antikörpertiter in Gruppe 1 nach 12 Monaten. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde nicht erreicht.

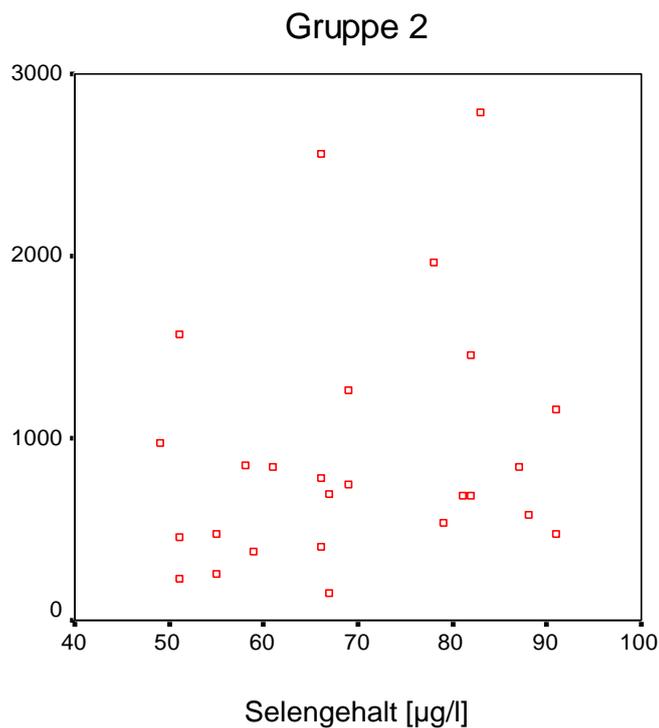


Abbildung 24: Darstellung der Korrelation zwischen Selengehalt und TPO-Antikörpertiter in Gruppe 2 nach 12 Monaten. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde nicht erreicht.

Zwischen der Änderung der TPO-Ak-Titer und der Änderung der Plasmaselenspiegel in beiden Gruppen konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Differenz der TPO-Ak-Konzentrationen zum Untersuchungszeitpunkt 12 Monate und vor Substitutionsbeginn (Δ TPO-Ak = TPO-Ak 12 Monate – TPO-Ak Zeitpunkt 0) und der Differenz des Selenstatus der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt 12 Monate und vor Substitutionsbeginn (Δ Se = Se 12 Monate – Se Zeitpunkt 0). Das Signifikanzniveau $p = 0,05$ wurde nicht erreicht (Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse der Korrelationsprüfung zwischen TPO-Ak-Änderung und Selenstatus in Gruppe 1 (n = 30) und in Gruppe 2 (n = 26). Statistische Signifikanz gilt ab $p < 0,05$.

Parameter 1	Parameter 2	Pearson-Korrelations-Koeffizient	Testung der Nullhypothese: p-Wert
Δ Se [$\mu\text{g/l}$] Gruppe 1	Δ TPO-Ak [mIU/ml] Gruppe 1	0,089	0,639
Δ Se [$\mu\text{g/l}$] Gruppe 2	Δ TPO-Ak [mIU/ml] Gruppe 2	0,146	0,477

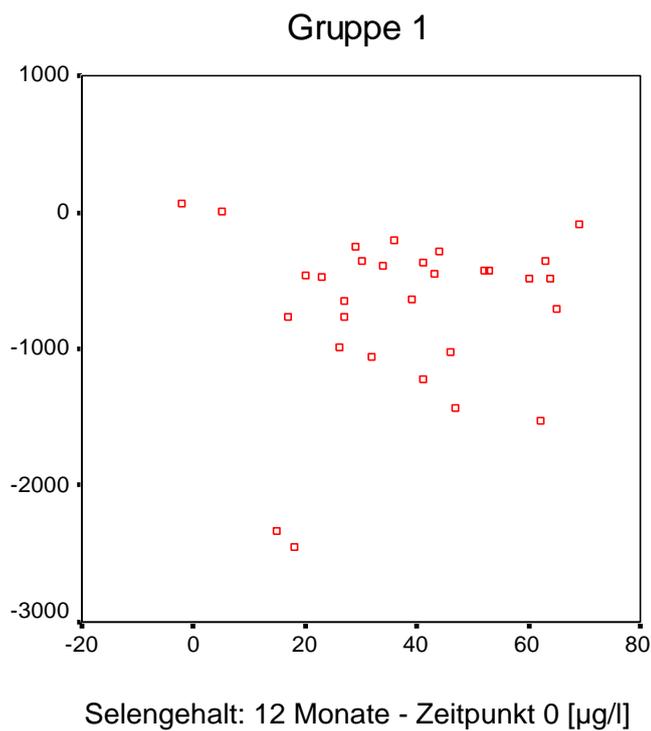


Abbildung 25: Darstellung der Korrelation zwischen Δ Selengehalt und Δ TPO-Antikörper in Gruppe 1. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde nicht erreicht.

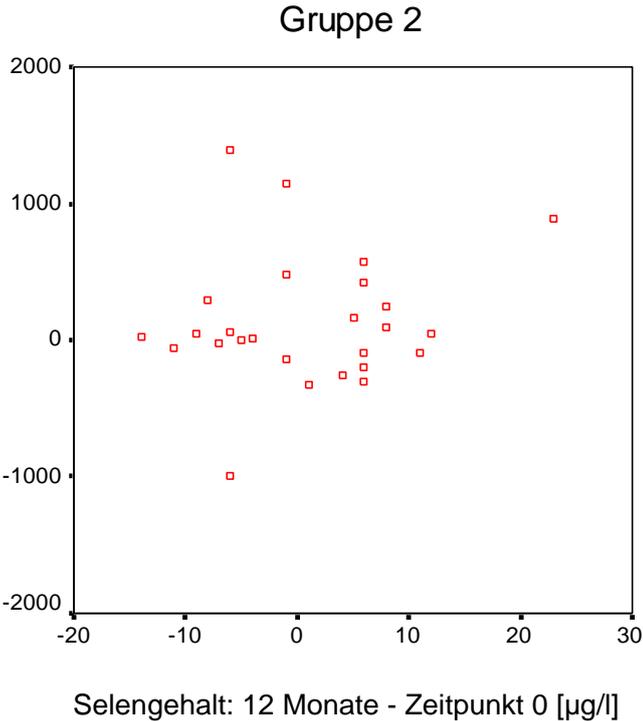


Abbildung 26: Darstellung der Korrelation zwischen Δ Selengehalt und Δ TPO-Antikörper in Gruppe 2. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde nicht erreicht.

5 DISKUSSION

Eine der häufigsten Ursachen für eine Hypothyreose ist die Autoimmun-Thyreoiditis Hashimoto. Die einzige Therapieoption stellt bislang die symptomatische Substitution von L-Thyroxin dar, da eine ursächliche Behandlung derzeit noch nicht greifbar ist. Es bestehen allerdings Hinweise, dass oxidativer Stress eine zentrale Rolle im Pathomechanismus der Erkrankung mit dem Korrelat einer unzureichenden Schilddrüsenhormonsynthese spielt. Da die antioxidative Therapie mit Selen einen möglichen kausalen und kurativen Behandlungsansatz darstellen könnte, haben wir dessen Einfluss auf den Verlauf der Hashimoto Thyreoiditis untersucht.

Im Zentrum der vorliegenden Studie stand die Frage, ob durch die Gabe von Selen im Vergleich zur LT_4 -Substitution nicht nur eine euthyreote Stoffwechsellage aufrechterhalten, sondern die Schilddrüsenfunktion auch längerfristig wiederhergestellt oder erhalten werden kann, und ob Selen in den zugrunde liegenden Autoimmunprozess eingreifen, die immunogene Aktivität abschwächen und damit Progredienz und Ausmaß der Erkrankung abschwächen kann.

In einer randomisierten, prospektiven Studie wurden 30 von insgesamt 56 Patienten mit HT über ein Jahr hinweg mit 200 µg Natriumselenit behandelt. Alle Patienten wiesen initial deutlich erhöhte TPO-Ak-Titer (> 350 mIU/ml), ein mittleres Schilddrüsenvolumen im oberen Normbereich (Mittelwert: 16,5 ml) sowie eine spontan euthyreote Stoffwechsellage (TSH: 0,5-2,5 µIU/ml) auf. Keiner der Patienten wurde zu Studienbeginn mit Schilddrüsenhormonen substituiert. Die Patienten wiesen mit Selen-Serumspiegeln von durchschnittlich 67,0 µg/l einen deutlichen Selenmangel auf.

Unter Selensubstitution stiegen die Selenspiegel im Mittel auf 103,3 µg/l an. Die TPO-Ak sanken innerhalb eines Jahres um 78,5 %, das Schilddrüsenvolumen blieb weitgehend konstant. Nur fünf von dreißig Patienten entwickelten eine Hypothyreose und mussten mit bis zu 75 µg LT_4 substituiert werden.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse unserer Studie unterstützen die Arbeitshypothese, dass Selen einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der

lymphozytären Thyreoiditis Hashimoto hat. Unter Selenzufuhr wurde – erkennbar am Absinken der TPO-Antikörper - die immunogene Aktivität abgeschwächt. Darüber hinaus wurde durch die Selensubstitution auch die Zerstörung/Atrophie von Schilddrüsengewebe sowie die fortschreitende Schilddrüsenfunktionseinbuße vermindert bzw. verhindert, die in der Placebogruppe mit zunehmender Volumenabnahme und L-Thyroxin-Substitutionspflicht offenkundig war.

Zwei publizierte Studien behandelten kürzlich eine ähnliche Thematik. So konnte bei 36 von 70 Patienten mit HT im moderaten Jod- und Selenmangelgebiet München durch eine dreimonatige Substitution von 200 µg Natriumselenit in Kombination mit LT₄ eine Abschwächung der immunologischen Aktivität in Form einer signifikanten Senkung des TPO-Ak-Spiegels um 37,7 % erreicht werden (37). Die Autoren beobachteten neben einem geringfügigen Abfall der Tg-Ak-Titer eine Zunahme der Echogenität der Schilddrüse und eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (37). Diese Studie wurde nachfolgend über insgesamt sechs Monate weiter geführt, wobei sich die Parameter weiter verbesserten und nach Absetzen von Selen eine Verschlechterung auftrat (36). In einer zweiten Studie an einer mit Jod und Selen besser versorgten Bevölkerung (Athen, Griechenland) wurden ebenfalls günstige Effekte einer Selensubstitution auf die immunogene Aktivität der Immunthyreoiditis beobachtet. Hier wurden 34 der insgesamt 65 Patienten über sechs Monate mit 200 µg Selenmethionin behandelt. Die TPO-Ak-Titer sanken nach drei Monaten um 46,0 % und nach sechs Monaten um 55,6 %. Auch in dieser Studie waren alle Patienten mit LT₄ substituiert, um die TSH-Werte in einem Bereich zwischen 0,3 und 2,0 mU/l zu halten (30).

5.1 SEROLOGISCHE MARKER DES INTRATHYREOIDALEN AUTOIMMUNPROZESSES

Autoantikörper sind charakteristische Marker einer Autoimmunerkrankung, die oftmals schon lange vor der klinischen Manifestation der Krankheit nachgewiesen werden können (77). Erhöhte TPO-Ak-Titer sind ein typisches serologisches Kennzeichen einer aktiven HT (42). Der TPO-Antikörperverlauf wird durch die

symptomatische Gabe von Schilddrüsenhormon kaum beeinflusst. Die Höhe der TPO-Ak-Titer kann als Maß für die immunogene Aktivität der Krankheit angesehen werden (72, 34). Eine signifikante Veränderung der TPO-Antikörperkonzentration kann als repräsentativ für die immunologischen und antioxidativen Effekte der Selen substitution gelten und auf eine kausale Wirkung von Selen bei der HT hinweisen.

In der vorliegenden Arbeit sanken die Antikörperspiegel unter Selengabe im Laufe eines Jahres stetig und signifikant (42,4 % nach 3 Monaten, 65,4 % nach 6 Monaten, 78,5 % nach 12 Monaten bei $p < 0,001$). Bei 37 % der Patienten konnte sogar eine vollständige Normalisierung erreicht werden. Die signifikante Absenkung der TPO-Ak-Titer über ein Jahr hinweg signalisiert einen anhaltenden günstigen Einfluss der Selen substitution auf die immunogene Aktivität der Hashimoto Thyreoiditis.

Diese Befunde bestätigen die von Gärtner et al. (37) und Duntas et al. (30) mitgeteilten Daten. Der Abfall der TPO-Ak-Titer fiel in unserer Studie zum gleichen Untersuchungszeitpunkt jeweils etwas größer aus (37, 30). Dies könnte an der weniger weit fortgeschrittenen Schilddrüsenzerstörung aufgrund des frühzeitigeren Therapiebeginns in unserer Studie, sowie - bezüglich der Studie aus Griechenland - am unterschiedlichen Selengehalt der Ernährung liegen. Möglicherweise ist auch der Einfluss einer parallel laufenden LT_4 -Substitution in den beiden anderen Arbeiten zu berücksichtigen.

Pathogenetisch liegt der Hashimoto-Thyreoiditis ein Thyreozytenverlust durch zytotoxische Effekte und Apoptose zugrunde. Über zytotoxische CD8-Zellen löst das lymphozytäre Infiltrat die Destruktion der Schilddrüsenfollikelzellen aus. Die Fas/FasL-Signaltransduktion spielt bei der immun-vermittelten Apoptose und der Regulation des Immunsystems eine entscheidende Rolle. Bei der HT wurden apoptotische Follikelzellen in der Peripherie der intrathyreoidalen Lymphozyteninfiltrate nachgewiesen (2). Die Schilddrüse produziert im Rahmen der Hormonsynthese H_2O_2 , welches für eine optimale metabolische Funktion erforderlich ist. H_2O_2 passiert die Apikalmembran der Schilddrüse zur luminalen Seite, wo es von der thyreoidalen Peroxidase für die Iodierung von Thyreoglobulin benötigt wird. Potentiell wirkt Wasserstoffperoxid allerdings toxisch. Unreguliert hohe Konzentrationen an H_2O_2 könnten nicht nur die Biosynthese der

Schilddrüsenhormone beeinträchtigen, sondern auch die Zellzerstörung in Form von Apoptose und Nekrose (26, 80) induzieren. Oxidativer Stress spielt in der Pathogenese der Hypo- und Hyperthyreose, aber auch bei der Strumaentstehung eine wichtige Rolle (50).

Die im Schilddrüsengewebe stark exprimierten selenabhängigen Enzyme Glutathionperoxidase (GPx) und Thioredoxin-Reduktase (TxR) wirken zytoprotektiv, antioxidativ und antiinflammatorisch, indem sie H_2O_2 neutralisieren und damit unschädlich machen (16, 103). Bei manifestem Selenmangel sinkt die Aktivität der GPx ab, so dass ein Überschuss an H_2O_2 nicht ausreichend neutralisiert werden kann (73). TxR gehört zur Gruppe der regulativen Proteine des Redox-Systems. Die Redox-Regulation ist entscheidend an Zelldifferenzierung und Apoptose beteiligt und trägt zur Neutralisierung reaktiver Sauerstoffspezies bei (99). Die maximale TxR-Aktivität ist selenabhängig und für die Verminderung bzw. die Abschwächung immunogener Schilddrüsenerkrankungen bedeutsam.

5.2 SCHILDDRÜSENFUNKTION

5.2.1 STOFFWECHSELLAGE

Folge des Apoptose-fördernden und destruierenden intrathyreoidalen Autoimmunprozesses ist der zunehmende Zell- und Funktionsverlust der Schilddrüse. Im Serum der Patienten dokumentiert sich dies in erhöhten TPO-Ak-Titern bei nachfolgend allmählich ansteigenden TSH-Werten. Sonographisch wird eine Volumenabnahme des Schilddrüsenparenchyms beobachtet. Das klinisch manifeste Bild der HT zeigt sich in Form einer Hypothyreose, welche durch erhöhte TSH-Spiegel und niedrig-normale oder erniedrigte fT4- und fT3-Werte charakterisiert ist. Bisher wurde die spontane Entwicklung der Schilddrüsenfunktion bei der HT im Zusammenhang mit der Selensubstitution noch nicht näher betrachtet, da alle Patienten in den bisherigen Studien alle Patienten bereits mit LT_4 substituiert waren, und sich somit in weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien befanden (30, 37).

Im Vergleich zu den Ausgangswerten änderte sich in der Selengruppe der TSH-Serumspiegel über den gesamten Untersuchungszeitraum nur geringfügig ($p > 0,05$). In der Placebogruppe konnte dagegen bereits nach drei Monaten ein signifikanter Anstieg der TSH-Konzentrationen beobachtet werden, welcher sich über den Studienverlauf weiter fortsetzte ($p < 0,001$). Im Vergleich der beiden Patientengruppen zeigten sich die TSH-Spiegel bereits nach dreimonatiger Selengabe im Vergleich zu Placebo signifikant unterschiedlich ($p < 0,016$). Die Differenz zwischen beiden Gruppen trat im weiteren Studienverlauf noch deutlicher hervor ($p < 0,001$ nach 12 Monaten). Zu berücksichtigen ist hierbei, dass sich die beobachteten Veränderungen nur innerhalb des TSH-Normbereiches abspielen konnten, da auf ein weiteres Ansteigen von TSH entsprechend dem Studienprotokoll mit der Substitution von Schilddrüsenhormon reagiert wurde.

Im analysierten Gesamtkollektiv ($n = 56$) wurde zu Beginn der Studie keiner der Patienten mit LT_4 substituiert, alle Patienten waren spontan euthyreot. Unter Selensubstitution blieben bei 83 % der Patienten die TSH-Spiegel ohne Hormonsubstitution im Normbereich halten, 13,3 % mussten nach drei Monaten und insgesamt 23,3 % nach sechs Monaten mit 25 bis 50 μg LT_4 substituiert werden. Im Gegensatz hierzu konnten in der Placebogruppe nur 19,2 % der Patienten einen euthyreoten Status über ein Jahr aufrechterhalten, während bei 80% eine Substitution von LT_4 zur Normalisierung von TSH notwendig wurde. Der Bedarf an 25 μg L-Thyroxin war in beiden Gruppen in etwa gleich ($p > 0,05$), jedoch mussten signifikant mehr Patienten unter Placebo eine Dosis von 50, 75 bzw. 100 μg LT_4 einnehmen als unter Selensubstitution ($p < 0,05$).

Selen ist maßgeblich am thyreoidalen Hormonmetabolismus in der Schilddrüse selbst und auch in der Peripherie beteiligt. Das Selenoenzym Thyroxin-5'-Dejodinase Typ I (IDI) katalysiert die Umwandlung von T4 in T3, sowie den Abbau von T3 (16, 18, 57, 51). Im Gegensatz zur GPx ist die Enzymaktivität allerdings weniger vom Selengehalt abhängig, benötigt das Spurenelement aber für eine optimale Funktion (91, 28, 17, 19). Bei Patienten mit massivem Selenmangel wie z.B. bei der Phenylketonurie und bei Kindern mit Hypothyreose und geringem Selen-Plasmaspiegel konnte durch Selensubstitution eine Normalisierung des

Schilddrüsenstoffwechsels erreicht werden (90, 67). Bei Küken war ein verringertes Wachstum die Folge niedriger Plasma-T3-Spiegeln bei Selenmangel (48). In drei Studien erreichten Patienten mit Morbus Basedow durch eine kombinierte Gabe von Selen und Methimazol schneller eine Euthyreose als ohne Selen (8, 39, 94). Bei einigen hyperthyreoten, nur mit Selen behandelten Patienten gelang dies sogar ohne Thyreostatika. Eine Mitursache der Schilddrüsenüberfunktion wurde auf die mit erhöhtem oxidativem Stress verbundene Abnahme der antioxidativen Kapazität und die immunologisch unreguliert stimulierte SD-Hormonsynthese zurückgeführt (13).

Wird fT4 in der Peripherie mit Hilfe der IDI vermehrt in fT3 umgewandelt, so bremst dies aufgrund des regulativen Rückkopplungsmechanismus von der Schilddrüse zum ZNS die hypophysäre Bildung und Freisetzung von TSH. Dieser Effekt erfolgt bei Hypothyreose und geringer Selenzufuhr unzureichend. Erhöhte TSH-Spiegel können im Thyreozyten die Produktion von Wasserstoffperoxid stimulieren. Unzureichende H₂O₂-Neutralisation durch die GPx und die TxR bei Selenmangel könnten somit eine Schädigung der Follikelzellen bewirken und zu einem Nachlassen der Schilddrüsenfunktion führen (54, 80).

Die statistisch signifikanten Ergebnisse unserer Studie lassen auf eine Abhängigkeit der Stoffwechsellage von der Funktionsfähigkeit und von der Aktivität des Selenoenzyms IDI schließen. Die TSH-Serumspiegel änderten sich während der einjährigen Selensubstitution kaum. Eine Schilddrüsenhormonsubstitution war in der Selengruppe im Gegensatz zur Placebogruppe oftmals nicht erforderlich. Bei Patienten mit spontan euthyreoter Immunthyreoiditis begünstigte Selen die Aufrechterhaltung von Schilddrüsenfunktion und -volumen.

5.2.2 SCHILDDRÜSENVOLUMEN

Der spontane Verlauf der HT zeichnet sich meist durch eine Organverkleinerung und Funktionsminderung als Folge der fortschreitenden apoptotischen bzw. entzündlich/zytotoxischen Zerstörung des Schilddrüsengewebes aus (atrophische Immunthyreoiditis, primäres Myxödem). Durch den progredienten, stummen Verlust

von Schilddrüsenparenchym schrumpft das Organ, bis schließlich das Stadium der Atrophie erreicht ist (42).

Da das schwindende Volumen der Schilddrüse ein wichtiges Merkmal der HT darstellt und für die nachlassende Schilddrüsenfunktion mitverantwortlich ist, erschien es sinnvoll, Änderungen des Schilddrüsenvolumens unter der einjährigen Selensubstitution zu verfolgen. Bisher wurden lediglich die sonographischen Veränderungen der Echogenität bei der HT im Zusammenhang mit Selen betrachtet (37).

Initial wiesen alle Patienten der vorliegenden Studie Schilddrüsenvolumina im mittleren bis oberen Normbereich auf (Mittelwert: 16,5 ml). Unter Selensubstitution war keine Organschrumpfung zu beobachten, das mittlere Organvolumen nahm im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb eines Jahres sogar um 6,9 % ($p < 0,05$) zu. In der Placebogruppe dagegen wurde nach einem Jahr eine signifikante Volumenabnahme der Schilddrüse um insgesamt 26,2 % ($p < 0,001$) gegenüber dem Ausgangswert beobachtet, das mittlere Schilddrüsenvolumen betrug bei Studienende 11,9 ml.

Da der durch Fas/FasL vermittelte programmierte Zelltod erheblichen Einfluss auf die Gewebemöostase, d.h. auf den Parenchymverlust und die Parenchymregeneration nimmt, dürften Veränderungen der Expression von Fas und FasL im Vergleich zu gesundem Schilddrüsenparenchym an der Strumaentwicklung bzw. der Organatrophie beteiligt sein. In der Umgebung der Lymphozyteninfiltrate in der Schilddrüse von Patienten mit HT wurde eine vermehrte Fas-Expression beobachtet (69). Zytotoxische T-Zellen eliminieren ihre Zielzellen durch Apoptose, die über den Fas-Rezeptor und Caspasen vermittelt wird. FasL wird auf der Zelloberfläche aktivierter zytotoxischer T-Zellen exprimiert, bindet an den Fas-Rezeptor auf Thyreozyten und induziert deren Zelltod über die Aktivierung der intrazellulären Caspase-Kaskade (2). Die Caspase-3-abhängige Apoptose kann auch direkt durch H_2O_2 hervorgerufen werden, wie kürzlich *in vitro* an Schweinethyreozyten nachgewiesen wurde (26). Die antioxidativen Eigenschaften der bereits beschriebenen Selenoenzyme könnten für eine Neutralisation und

Abschwächung dieser zytotoxischen und proapoptischen Effekte verantwortlich sein (80).

Unter der Selensubstitution war in der vorliegenden Studie eine weit reichende Erhaltung des Schilddrüsengewebes bei überwiegend intakt gebliebener Organfunktion festzustellen. Weiterführende, insbesondere zelluläre und immunologische Untersuchungen sind erforderlich, um die zu Grunde liegenden Pathomechanismen im Detail nachvollziehbar zu machen. Klinisch kann die Selensubstitution als effektive kausale und präventive Behandlungsoption bei der HT angesehen werden.

5.4 SELENSTATUS UND SCHILDDRÜSENFUNKTION

Der Selenspiegel der Gruppe 1 nach dreimonatiger Selensubstitution stieg signifikant um 64,1% ($p < 0,001$) und nach zwölf Monaten um insgesamt 63,7 % ($p < 0,001$). Es stellte sich die Frage, ob eine Korrelation zwischen den einzelnen Messgrößen und dem Plasmaselengehalt zu verzeichnen war.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit HT bereits nach dreimonatiger Selensubstitution eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen TSH-Spiegel und Selenstatus ($p = 0,024$, nach 12 Monaten $p < 0,001$) sowie eine positive Korrelation zwischen Schilddrüsenvolumen und Se-Plasmagehalt ($p = 0,028$, nach 12 Monaten $p = 0,024$) bestand. Höherer Selengehalt war mit niedrigeren TSH-Spiegeln und größerem Schilddrüsenvolumen assoziiert. Für die Wahrung von Schilddrüsenfunktion und Organerhaltung dürfte eine ausreichend hohe Selenzufuhr somit wesentlich sein. Ein Zusammenhang zwischen Selenstatus und TPO-Ak-Spiegel bzw. TPO-Ak-Änderung im Behandlungsverlauf blieb allerdings ohne Signifikanz. Dieses Ergebnis unterstreicht die seit längerem bekannte und oftmals diskutierte Rolle des Selenspiegels als Determinante des intrathyreoidalen oxidativen Stresses, der Aktivität und der Funktionsfähigkeit der Selenoenzyme (102, 87, 31, 86, 27, 49).

Eine kausale Beziehung zwischen Selenverfügbarkeit und Schilddrüsenfunktion bzw. immunologischer Aktivität bei HT ist angesichts des eindrucksvollen Verlaufs der Untersuchungsparameter wahrscheinlich. Bei Aufrechterhaltung einer optimalen Schilddrüsenfunktion und normaler Organgröße sowie als Schutz vor Autoimmunprozessen bei prädisponierten Individuen könnte Selen eine maßgebliche Rolle spielen. Möglicherweise ist der hohe Selengehalt des Schilddrüsenorgans eine von der Natur eingerichtete, aber durch moderne Umwelteinflüsse nicht immer sichergestellte Voraussetzung (54).

5.5 LANGZEITERGEBNISSE

Die hier vorgestellte Studie erstreckte sich über den Zeitraum eines Jahres. Im Abstand von jeweils drei Monaten wurden die einzelnen Untersuchungsparameter dokumentiert, um den längerfristigen Einfluss von Selen auf den Verlauf der Immunthyreoiditis zu beobachten. Bisher publizierte Ergebnisse erstrecken sich über einen Zeitraum von drei (37) bzw. sechs Monaten (30).

Zu den unterschiedlichen oben genannten Untersuchungszeitpunkten konnten die Ergebnisse der bereits publizierten Studien weitgehend bestätigt werden (30, 37). Eine signifikante Absenkung der TPO-Ak-Titer nach drei und nach sechs Monaten wurde auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt.

Alle untersuchten Einflussgrößen (TPO-Ak-Titer, TSH-Spiegel und Schilddrüsenvolumen) zeigten in unserer Studie bereits nach drei Monaten eine deutliche Veränderung. Zum Untersuchungszeitpunkt nach einem halben Jahr war bezüglich aller Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Selengruppe und der Placebogruppe zu verzeichnen. Am Ende der einjährigen Selensubstitution ergaben sich zwischen den beiden Patientengruppen noch ausgeprägtere, signifikante Unterschiede.

Eine signifikante Korrelation zwischen Selenstatus und dem TSH-Spiegel als sensitivsten Marker einer Hypothyreose zeigte sich nach dreimonatiger Selensubstitution und setzte sich im weiteren Studienverlauf fort. Die Relevanz einer

längerfristigen Selensubstitution wird unter diesem Aspekt und im Hinblick auf die kontinuierlich rückläufigen TPO-Antikörper bestätigt.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass eine Selensubstitution (200 µg täglich) bei spontan euthyreoten Patienten mit HT einen nachhaltig positiven Einfluss auf den Verlauf der Krankheit, insbesondere die immunogene Aktivität und auf die Erhaltung von Funktion und Volumen der Schilddrüse hat. Angesichts dreier unabhängiger Studien mit ähnlichen Resultaten halten wir die Empfehlung einer Selensubstitution bei Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis für gerechtfertigt. Da die erhobenen Befunde bei Patienten mit noch spontan euthyreoter HT besonders eindrucksvoll ausfielen, erscheint ein möglichst frühzeitiger Einsatz von Selen sinnvoll. Ob die hier dargestellten Resultate auch für HT-Patienten in besser mit Selen versorgten Populationen Relevanz besitzen, bedarf weiterer Untersuchungen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die häufigste Ursache einer primären Hypothyreose ist neben dem Jodmangel die Immunthyreoiditis Hashimoto. Pathogenetisch basiert die Erkrankung auf einem chronisch progredienten Autoimmunprozess, der gegen Schilddrüsenantigene gerichtet ist und die allmähliche Zerstörung des Organs und dessen Funktionsverlust zur Folge hat.

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu überprüfen, in wie weit Selen in therapeutischer Dosierung den Verlauf einer Autoimmunthyreoiditis beeinflussen kann. Dabei dienten die im Serum gemessenen TPO-Autoantikörpertiter, der TSH-Spiegel und das Schilddrüsenvolumen als wesentliche Marker für die immunogene Aktivität und die Funktionsfähigkeit der Schilddrüse.

Ein Gesamtkollektiv von 56 Patienten (44 Frauen und 12 Männer, Durchschnittsalter 43 Jahre) mit der klinischen und biochemischen Diagnose HT wurde randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 umfasste 30 Patienten und wurde zwölf Monate täglich mit 200 µg Natriumselenit substituiert. Gruppe 2, bestehend aus 26 Patienten, erhielt Placebo. Zu Beginn der Studie waren alle Patienten spontan euthyreot, keiner wurde mit LT₄ therapiert. Die Untersuchung der oben genannten Messgrößen erfolgte in Abständen von jeweils drei Monaten.

Unter einjähriger Selensubstitution sackten die TPO-Ak-Titer signifikant ab, während die TSH-Spiegel im Normbereich verblieben und eine Atrophie des Schilddrüsenengewebes vermieden wurde. Über den gesamten Studienzeitraum hinweg mussten in der Selengruppe nur wenige Patienten zusätzlich mit einer geringen Dosis an Schilddrüsenhormon behandelt werden. Der Plasmaselengehalt korrelierte signifikant mit den TSH-Werten und dem Schilddrüsenvolumen.

Diese Ergebnisse dürften sich auf die antioxidativen, immunmodulierenden und die den thyreoidalen Hormonmetabolismus regulierenden Eigenschaften von Selen zurückführen lassen. Durch die Neutralisierung von oxidativem Stress wirkt Selen in der Schilddrüse antiinflammatorisch und auch antiapoptotisch. Die selenabhängigen Enzyme erlangen nur bei ausreichend hoher Selenversorgung ihre volle Aktivität und damit ihre volle antioxidative und protektive Wirksamkeit.

Der hier erbrachte Nachweis eines längerfristigen positiven Einflusses von Selen auf den intrathyreoidalen Autoimmunprozess, sowie der damit verbundenen Aufrechterhaltung von Funktion und Volumen der Schilddrüse bei Patienten mit HT hat angesichts der hohen Prävalenz dieser Erkrankung in der Bevölkerung enorme Bedeutung und rechtfertigt eine größer angelegte Studie. Von besonderem Interesse ist die Frage, ob durch ein TPO-Ak-Screening und durch eine frühzeitige, langfristige Verbesserung der Selenzufuhr die Remission der HT und die Aufrechterhaltung einer spontan euthyreoten Stoffwechsellage erreicht, sowie die Inzidenz der Erkrankung bei Risikopersonen vermindert werden kann.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. **Ajian RA, Weetman AP.** Cytokines in thyroid autoimmunity. *Autoimmunity.* 2003 Sep-Nov;36(6-7):351-9.
2. **Andrikoula M, Tsatsoulis A.** The role of Fas-mediated apoptosis in thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2001 Jun;144(6):561-8.
3. **Angstwurm MW, Schopohl J, Gärtner R.** Selenium substitution has no direct effect on thyroid hormone metabolism in critically ill patients. *Eur J Endocrinol.* 2004 Jul;151(1):47-54.
4. **Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R.** Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med.* 1999 Sep;27(9):1807-13.
5. **Arthur JR, Beckett GJ.** Thyroid function. *Br Med Bull.* 1999;55(3):658-68.
6. **Arthur JR.** Selenium supplementation: does soil supplementation help and why? *Proc Nutr Soc.* 2003 May;62(2):393-7.
7. **Ayadi H, Kacem HH, Rebai A, Farid NR.** The genetics of autoimmune thyroid disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2004 Jul;15(5):234-9.
8. **BAClc VRCA V, Skreb F, Cepelak I, Mayer L.** Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease: the effect on the extracellular antioxidative parameters. *Acta Pharm.* 2004 Jun;54(2):79-89.
9. **Bartlett H, Eperjesi F.** An ideal ocular nutritional supplement? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2004 Jul;24(4):339-49.
10. **Beckett GJ, Arthur JR.** Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol.* 2005 Mar;184(3):455-65.
11. **Beckett GJ, Peterson FE, Choudhury K, Rae PW, Nicol F, Wu PS, Toft AD, Smith AF, Arthur JR.** Inter-relationships between selenium and thyroid hormone metabolism in the rat and man. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1991 Dec;5(4):265-7.
12. **Berger MM.** Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr.* 2005 Apr;24(2):172-83.
13. **Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi AM, Melchior N, Marchesini G.** Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res.* 1999 Nov;31(11):620-4.
14. **Borgerson KL, Bretz JD, Baker JR Jr.** The role of Fas-mediated apoptosis in thyroid autoimmune disease. *Autoimmunity.* 1999;30(4):251-64.

15. **Broome CS, McArdle F, Kyle JA, Andrews F, Lowe NM, Hart CA, Arthur JR, Jackson MJ.** An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr.* 2004 Jul;80(1):154-62.
16. **Brown KM, Arthur JR.** Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr.* 2001 Apr;4(2B):593-9.
17. **Brzezinska-Slebodzinska E.** Fever induced oxidative stress: the effect on thyroid status and the 5'-monodeiodinase activity, protective role of selenium and vitamin E. *J Physiol Pharmacol.* 2001 Jun;52(2):275-84.
18. **Burk RF, Hill KE, Motley AK.** Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *J Nutr.* 2003 May;133(5 Suppl 1):1517S-20S.
19. **Chadio SE, Kotseampasi BM, Menegatos JG, Zervas GP, Kologiannis DG.** Effect of selenium supplementation on thyroid hormone levels and selenoenzyme activities in growing lambs. *Biol Trace Elem Res.* 2006 Feb;109(2):145-54.
20. **Chanoine JP.** Selenium and thyroid function in infants, children and adolescents. *Biofactors.* 2003;19(3-4):137-43.
21. **Contempre B, de Escobar GM, Deneff JF, Dumont JE, Many MC.** Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium- and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in central Africa. *Endocrinology.* 2004 Feb;145(2):994-1002. Epub 2003 Sep 18.
22. **Contempre B, Dumont JE, Deneff JF, Many MC.** Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur J Endocrinol.* 1995 Jul;133(1):99-109.
23. **Contempre B, Le Moine O, Dumont JE, Deneff JF, Many MC.** Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF-beta). *Mol Cell Endocrinol.* 1996 Nov 29;124(1-2):7-15.
24. **Das K, Chainy GB.** Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta.* 2001 Jul 27;1537(1):1-13.
25. **Dayan CM, Daniels GH.** Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996 Jul 11;335(2):99-107.
26. **Demelash A, Karlsson JO, Nilsson M, Bjorkman U.** Selenium has a protective role in caspase-3-dependent apoptosis induced by H₂O₂ in primary cultured pig thyrocytes. *Eur J Endocrinol.* 2004 Jun;150(6):841-9.
27. **Derumeaux H, Valeix P, Castlebon K, Bensimon M, Boutron-Ruault MC, Arnaud J, Hercberg S.** Association of selenium with thyroid volume and

- echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol.* 2003 Mar;148(3):309-15.
28. **Dhingra S, Singh U, Bansal MP.** Effect of selenium depletion and supplementation on the kinetics of type I 5'-iodothyronine deiodinase and T3/T4 in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2004 Jan;97(1):95-104.
 29. **Dong Z, Takakuwa T, Takayama H, Luo WJ, Takano T, Amino N, Matsuzuka F, Aozasa K.** Fas and Fas ligand gene mutations in Hashimoto's thyroiditis. *Lab Invest.* 2002 Dec;82(12):1611-6.
 30. **Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA.** Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2003 Apr;148(4):389-93.
 31. **Ericsson UB, Erfurth EM, Schutz A.** Serum selenium concentrations in patients with autoimmune thyroiditis and non-toxic nodular goiter. *Thyroidology.* 1993 Apr;5(1):21-4.
 32. **Faure P, Ramon O, Favier A, Halimi S.** Selenium supplementation decreases nuclear factor-kappa B activity in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004 Jul;34(7):475-81.
 33. **Ferencik M, Ebringer L.** Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system. *Folia Microbiol (Praha).* 2003;48(3):417-26.
 34. **Flohe L, Andreesen JR, Brigelius-Flohe R, Maiorino M, Ursini F.** Selenium, the element of the moon, in life on earth. *IUBMB Life.* 2000 May;49(5):411-20.
 35. **Furugaki K, Shirasawa S, Ishikawa N, Ito K, Kubota S, Kuma , Tamai H, Akamizu T, Hiratani H, Tanaka M, Sasazuki T.** Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with Graves' disease and autoimmune thyroid disease in the Japanese. *J Hum Genet.* 2004;49(3):166-8. Epub 2004 Feb 20.
 36. **Gärtner R, Gasnier BC.** Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *Biofactors.* 2003;19(3-4):165-70.
 37. **Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW.** Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1687-91.
 38. **Geenen V, Warzee E, Moutschen M, Legros JJ.** Autoimmune Thyreoiditis. *Rev Med Liege.* 2001 Feb;56(2):72-8.
 39. **Guerra LN, Moiguer S, Karner M, de Molina MC, Sreider CM, Burdman JA.** Antioxidants in the treatment of Graves disease. *IUBMB Life.* 2001 Feb;51(2):105-9.
 40. **Hawkes WC, Keim NL.** Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. *J Nutr.* 2003 Nov;133(11):3443-8.

41. **Heller K.** (1999), Einfluß einer frühzeitigen Levothyroxin-Therapie auf immunologische Parameter bei euthyreoten Patienten mit Thyreoiditis Hashimoto. Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main 1999; S.5,14-15.
42. **Heufelder AE, Hofbauer LC.** Die Thyreoiditiden - Aktueller Stand der Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt 1998; 95: A-466-476 (Heft 9).
43. **Hofbauer LC, Spitzweg C, Magerstadt RA, Heufelder AE.** Selenium-induced thyroid dysfunction. Postgrad Med J. 1997 Feb;73(856):103-4.
44. **Horn A, Vosberg H, Wagner H.** Schilddrüse konkret (1999). 2. neubearbeitete Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, New York 1999;S.25-26,134-137.
45. **Hunt PJ, Marshall SE, Weetman AP, Bunce M, Bell JI, Wass JA, Welsh KI.** Histocompatibility leucocyte antigens and closely linked immunomodulatory genes in autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Oct;55(4):491-9.
46. **Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS.** Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. Medicina (B Aires). 2004; 64(3):227-30.
47. **Jenkins RC, Weetman AP.** Disease associations with autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2002 Nov;12(11):977-88.
48. **Jianhua H, Ohtsuka A, Hayashi K.** Selenium influences growth via thyroid hormone status in broiler chickens. Br J Nutr. 2000 Nov;84(5):727-32.
49. **Kanavin OJ, Aaseth J, Birketvedt GS.** Thyroid hypofunction in Down's syndrome: is it related to oxidative stress? Biol Trace Elem Res. 2000 Winter;78(1-3):35-42.
50. **Karbownik M, Lewinski A.** The role of oxidative stress in physiological and pathological processes in the thyroid gland; possible involvement in pineal-thyroid interactions. Neuro Endocrinol Lett. 2003 Oct;24(5):293-303.
51. **Kelly GS.** Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. Altern Med Rev. 2000 Aug;5(4):306-33.
52. **Kohrl J, Brigelius-Flohe R, Bock A, Gartner R, Meyer O, Flohe L.** Selenium in biology: facts and medical perspectives. Biol Chem. 2000 Sep-Oct;381(9-10):849-64.
53. **Kohrle J.** The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. Cell Mol Life Sci. 2000 Dec;57(13-14):1853-63.
54. **Kohrle J.** The trace element selenium and the thyroid gland. Biochimie. 1999 May;81(5):527-33.

-
55. **Kon YC, DeGroot LJ.** Painful Hashimoto's thyroiditis as an indication for thyroidectomy: clinical characteristics and outcome in seven patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2667-72.
 56. **Kong YC, Flynn JC, Wan Q, David CS.** HLA and H2 class II transgenic mouse models to study susceptibility and protection in autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity.* 2003 Sep-Nov;36(6-7):397-404.
 57. **Kvicala J, Zamrazil V.** Effect of iodine and selenium upon thyroid function. *Cent Eur J Public Health.* 2003 Jun;11(2):107-13.
 58. **Lahner H, Quadbeck B, Janssen OE, Mann K.** Diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis] *MMW Fortschr Med.* 2004 Feb 5;146(6):28-30.
 59. **Löffler G, Petrides PE.** *Biochemie und Pathobiochemie.* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2003, 7. Auflage, 716-1126.
 60. **Loy M, Cianchetti ME, Cardia F, Melis A, Boi F, Marotti S.** Correlation of computerized gray-scale sonographic findings with thyroid function and thyroid autoimmune activity in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound.* 2004 Mar-Apr;32(3):136-40.
 61. **McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, Kramer MK, Burke JP, Libman A, Swan JS, Steenkiste AR, Mccarthy BJ, Trucco M, Dorman JS.** Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1548-1551.
 62. **Meng W.** *Die Krankheiten der Schilddrüse (1999).* Urban und Fischer Verlag Jena 1999;S.48,86.
 63. **Mizokami T, Wu Li A, El-Kaissi S, Wall JR.** Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2004 Dec;14(12):1047-55.
 64. **Nielsen CH, Hegedus L, Leslie RG.** Autoantibodies in autoimmune thyroid disease promote immune complex formation with self antigens and increase B cell and CD4+ T cell proliferation in response to self antigens. *Eur J Immunol.* 2004 Jan;34(1):263-72.
 65. **Okosieme OE, Parkes AB, Premawardhana LD, Evans C, Lazarus JH.** Thyroglobulin: current aspects of its role in autoimmune thyroid disease and thyroid cancer. *Minerva Med.* 2003 Oct;94(5):319-30.
 66. **Pertuch I.** (2001). *Die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis, Typ Hashimoto.* Dissertation, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf 2001;S.23-30.
 67. **Pizzulli A, Ranjbar A.** Selenium deficiency and hypothyroidism: a new etiology in the differential diagnosis of hypothyroidism in children. *Biol Trace Elem Res.* 2000 Dec;77(3):199-208.

-
68. **Poppe K, Glinoeer D.** Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003 Mar-Apr;9(2):149-61.
 69. **Prasad KV, Prabhakar BS.** Apoptosis and autoimmune disorders. *Autoimmunity.* 2003 Sep-Nov;36(6-7):323-30.
 70. **Prummel MF, Strieder T, Wiersinga MW.** The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 2004 May;150(5):605-18.
 71. **Rahaman SO, Ghosh S, Mohanakumar KP, Das S, Sarkar PK.** Hypothyroidism in the developing rat brain is associated with marked oxidative stress and aberrant intraneuronal accumulation of neurofilaments. *Neurosci Res.* 2001 Jul;40(3):273-9.
 72. **Rayman MP, Rayman MP.** The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc.* 2002 May;61(2):203-15.
 73. **Rayman MP.** The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):233-41.
 74. **Resch U, Helsel G, Tatzber F, Sinzinger H.** Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Nov;40(11):1132-4.
 75. **Roberts CG, Ladenson PW.** Hypothyroidism. *Lancet.* 2004 Mar 6;363(9411):793-803.
 76. **SchomburgL, Riese C, Michaelis M, Griebert E, Klein MO, Sapin R, Schweizer U, Kohrle J.** Synthesis and metabolism of thyroid hormones is preferentially maintained in selenium-deficient transgenic mice. *Endocrinology.* 2006 Mar;147(3):1306-13. Epub 2005 Dec 1.
 77. **Scofield RH.** Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet.* 2004 May 8;363(9420):1544-6.
 78. **Sher L.** Role of thyroid hormones in the effects of selenium on mood, behavior, and cognitive function. *Med Hypotheses.* 2001 Oct;57(4):480-3.
 79. **Smutek D, Sara R, Sucharda P.** Relation between quantitative description of ultrasonographic image and clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Endocr Regul.* 2003 Sep;37(3):181-7.
 80. **Smyth PP.** Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. *Biofactors.* 2003;19(3-4):121-30.
 81. **Stuck BJ, Pani MA, Besrouf F, Segni M, Krause M, Usadel KH, Badenhoop K.** No association of two Fas gene polymorphisms with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2003 Nov;149(5):393-6.

82. **Tappel A, Tappel A.** Oxidant free radical initiated chain polymerization of protein and other biomolecules and its relationship to diseases. *Med Hypotheses.* 2004;63(1):98-9.
83. **Terauchi M, Yanagawa T, Ishikawa N, Ito K, Fukazawa T, Maruyan H, Saruta T.** Interactions of HLA-DRB4 and CTLA-4 genes influence thyroid function in Hashimoto's thyroiditis in Japanese population. *J Endocrinol Invest.* 2003 Dec;26(12):1208-12.
84. **Thomson CD.** Selenium and iodine interactions with thyroid status. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003;12 Suppl:S14.
85. **Tomer Y, Greenberg D.** The thyroglobulin gene as the first thyroid-specific susceptibility gene for autoimmune thyroid disease. *Trends Mol Med.* 2004 Jul;10(7):306-8.
86. **Tong YJ, Teng WP, Jin Y, Guan HX, Wang WB, Gao TS, Teng XC, Yang F, Shi XG, Chen W, Man N, Li Z, Guo XJ.** An epidemiological study on the relationship between selenium and thyroid function in areas with different iodine intake] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003 Dec 10;83(23):2036-9.
87. **Tong YJ, Teng WP, Jin Y, Li YS, Guan HX, Wang WB, Gao TS, Ter Xc, Yang F, Shi XG, Chen W, Man N, Li Z, Guo XJ.** [An epidemiological study on the relationship between selenium and thyroid function in areas with different iodine intake] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003 Dec 10;83(23):2036-9.
88. **Topliss DJ, Eastman CJ.** 5: Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Med J Aust.* 2004 Feb 16;180 (4):186-93.
89. **Tsatsoulis A.** The role of apoptosis in thyroid disease. *Minerva Med.* 2002 Jun;93(3):169-80.
90. **van Bakel MM, Printzen G, Wermuth B, Wiesmann UN.** Antioxidant and thyroid hormone status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients. *Am J Clin Nutr.* 2000 Oct;72(4):976-81.
91. **Villette S, Bermano G, Arthur JR, Hesketh JE.** Thyroid stimulating hormone and selenium supply interact to regulate selenoenzyme gene expression in thyroid cells (FRTL-5) in culture. *FEBS Lett.* 1998 Oct 30;438(1-2):81-4.
92. **Vinceti M, Wei ET, Malagoli C, Bergomi M, Vivoli G.** Adverse health effects of selenium in humans. *Rev Environ Health.* 2001 Jul-Sep;16(4):233-51.
93. **Vlaeminck-Guillem V, d'Herbomez-Boidein M, Decoulx M, Wemeau JL.** Apoptosis and the thyroid: the Fas pathway. *Presse Med.* 2001 Jan 20;30(2):74-80.
94. **Vrca VB, Skreb F, Cepelak I, Romicc Z, Mayer L.** Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione

- peroxidase activity and concentration of selenium. *Clin Chim Acta*. 2004 Mar;341(1-2):55-63.
95. **Weetman AP**. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol*. 2003 Jan;148(1):1-9.
96. **Weetman AP**. New aspects of thyroid immunity. *Horm Res*. 1997;48 Suppl 4:51-4.
97. **Wemeau JI, d'Herbomez-Boidein M**. Autoimmune hypothyroidism: *Rev Prat*. 1998 Nov 15;48(18):2006-12.
98. **Whanger PD**. Selenium and the brain: a review. *Nutr Neurosci*. 2001;4(2):81-97.
99. **Yodoi J, Masutani H, Nakamura H**. Redox regulation by the human thioredoxin system. *Biofactors*. 2001; 15:107-111.
100. **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*. 2003 Apr 30;44(2):227-35.
101. **Yu S, Howard KA, Wedekind KJ, Morris JG, Rogers QR**. A low-selenium diet increases thyroxine and decreases 3,5,3'triiodothyronine in the plasma of kittens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2002 Feb;86(1-2):36-41.
102. **Zagrodzki P, Nicol F, Arthur JR, Slowiaczek M**. Selenoproteins in human thyroid tissues. *Biofactors*. 2001;14(1-4):223-7.
103. **Zimmermann MB, Kohrle J**. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid*. 2002 Oct;12(10):867-78.

Dankvermerk

Für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Dissertation bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Armin Heufelder, der mich bei der Umsetzung der vorliegenden Arbeit mit großer Hilfsbereitschaft, Geduld und Freundlichkeit begleitete.

Meiner Mutter Dorothee Hellwig und meinem Bruder Florian Hellwig danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Verwirklichung meiner Doktorarbeit.

Für die Beratung in Fragen der statistischen Datenverarbeitung danke ich Frau Sylvia Merk aus der Abteilung für Biomathematik.

Dr. med. Heidi Trapmann und Dr. med. Heinrich Trapmann gebührt mein besonderer Dank für ihre herzliche und vielseitige Unterstützung während meiner gesamten studentischen Laufbahn.