

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Kinderheilkunde III mit Poliklinik
Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie, Diabetologie,
Endokrinologie, Sozialpädiatrie

**Häufigkeitsverteilung und Zeitpunkt des Auftretens
einer Hashimoto-Thyreoiditis bei Kindern und
Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Majer, David Philipp

2026

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Schweizer

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Artunc

Tag der Disputation: 12.02.2026

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
1.1 Diabetes mellitus Typ 1.....	9
1.1.1 Ätiologie und Pathogenese.....	9
1.1.2 Diagnosekriterien.....	9
1.1.3 Epidemiologie.....	10
1.1.4 Therapie.....	11
1.1.5 Autoimmune Komorbiditäten.....	11
1.2 Hashimoto-Thyreoiditis.....	12
1.3 Stand der Forschung.....	14
1.4 Fragestellung der Doktorarbeit.....	16
2. Material und Methoden	18
2.1 Studienaufbau.....	18
2.2 Einwilligung und Datenspeicherung.....	20
2.3 Dokumentation.....	20
2.4 Antikörperbestimmung.....	21
2.5 Statistische Analyse.....	22
3. Ergebnisse	24
3.1 Kohortenanalyse.....	24
3.2 Diabetesspezifische Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit T1D ..	25
3.2.1 Verteilung diabetesspezifischer Antikörper bei Manifestation.....	25
3.2.2 Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der diabetesspezifischen Antikörper.....	27
3.2.3 Anzahl der diabetesspezifischen Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis.....	29
3.3 Zusätzliche Autoimmunerkrankungen.....	30
3.3.1 Häufigkeit von Schilddrüsenspezifischen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen mit T1D.....	32
3.3.2 Zeitpunkt des Nachweises von schilddrüsenspezifischen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen mit T1D.....	33
3.4 Screening auf Hashimoto-Thyreoiditis.....	34
3.4.1 Beschreibung der Gruppe mit Hashimoto-Thyreoiditis.....	34
3.4.2 Pubertätseintitt bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Hashimoto-Thyreoiditis.....	36
3.4.3 Screening auf schilddrüsenspezifische Antikörper.....	40

3.4.4 Diagnose Hashimoto-Thyreoiditis.....	44
3.4.5 Zeitliche Dynamik der Schilddrüsenautoantikörper.....	46
3.4.6 Hypothetisches TSH-Screening bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis.....	50
4. Diskussion.....	54
4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur.....	55
4.2 Schilddrüsen-spezifische Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Hashimoto-Thyreoiditis.....	56
4.3 Beschreibung der Kohorte mit Hashimoto-Thyreoiditis.....	57
4.3.1 Epidemiologische Daten der Kinder und Jugendlichen mit zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis.....	57
4.4 Schilddrüsen-spezifische Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis.....	58
4.4.1 Alter beim Nachweis von schilddrüsen-spezifischem Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis.....	58
4.4.2 Zeitliche Dynamik der schilddrüsen-spezifischen Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis.....	58
4.5 Screening auf Hashimoto-Thyreoiditis bei Kindern und Jugendlichen mit T1D.....	61
4.5.1 Screeningempfehlungen der aktuellen Fachgesellschaften.....	61
4.5.2 hypothetische Screeningvarianten bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis.....	62
4.6 Schwächen und Stärken dieser Promotionsarbeit.....	66
4.7 Schlussfolgerung.....	68
5. Zusammenfassung.....	70
6. Literaturverzeichnis.....	72
7. Anhang.....	77
7.1 Erklärung zum Eigenanteil.....	77
7.2 Stammdaten und Verlauf, Sprechstundenbogen der kinderdiabetologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingens.....	78
8. Danksagung.....	82

Abkürzungsverzeichnis:

ADA	American Diabetes Association
AK	Antikörper
ca.	circa
IPSAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
CSII	kontinuierliche subkutane Insulininfusion
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPV-Register	Deutsches Diabetes-Patienten Verlaufsdokumentationssystem
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	freies Tetrajodthyronin (Thyroxin)
GADA	Glutamatdecarboxylase-Antikörper
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	High-Density Lipoprotein
HT	Hashimoto-Thyreoiditis
IA2-AK	Tyrosinphosphatase-Antikörper
IAA	Insulin-Antikörper
ICA	Inselzell-Antikörper
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IQR	Interquartilsabstand
Kap.	Kapitel
LDL	Low-Density Lipoprotein
L-Thyroxin	synthetisches Schilddrüsenhormon
M	Median
MW	Mittelwert
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
NPW	Negativ Prädiktiver Wert
PPW	Positiv Prädiktiver Wert

SD	Standardabweichung
SD-AK	schilddrüsen-spezifische Antikörper
Tg-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon
T1D	Typ-1-Diabetes
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
ZnT8-AK	Antikörper gegen den Zinktransporter-Protein 8

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Regelkreislauf Schilddrüse	13
Abbildung 2: Geschlechterverteilung der Patienten mit T1D (N=304).....	24
Abbildung 3: Häufigkeit von autoimmunen Komorbiditäten bei Kindern und Jugendlichen mit T1D.....	30
Abbildung 4: Häufigkeit von schilddrüsenspezifischen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen mit T1D.....	32
Abbildung 5: Zeitspanne bis zum Auftreten von SD-AK nach Diabetesmanifestation bei Kindern und Jugendlichen mit T1D	33
Abbildung 6: Geschlechterverteilung bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis (N=45).....	34
Abbildung 7: Alter bei Diabetesmanifestation bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis.....	35
Abbildung 8: Alter bei Pubertätseintritt bei weiblichen Patienten mit T1D	37
Abbildung 9: Alter bei Pubertätseintritt bei männlichen Patienten mit T1D	38
Abbildung 10: Zeitspanne von Diabetesmanifestation bis zum Auftreten von schilddrüsenspezifischen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen mit HT	40
Abbildung 11: Zeitspanne von Diabetesmanifestation bis zum Auftreten von SD-AK bei Kindern und Jugendlichen ohne HT.....	42
Abbildung 12: Alter bei Nachweis eines SD-AK bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis	44
Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der TPO-AK bei Kindern und Jugendlichen mit zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis.....	47
Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der Tg-AK bei Kindern und Jugendlichen mit zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis.....	49
Abbildung 15: Zeitspanne von Manifestation einer Hashimoto-Thyreoiditis bis Beginn der Substitutionstherapie (N=25).....	51
Abbildung 16: Zweijähriges hypothetisches Screening mittels TSH.....	52
Abbildung 17: Dreijähriges hypothetisches Screening mittels TSH.....	53

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Häufigkeit von diabetesspezifischen Antikörpern bei Manifestation	26
Tabelle 2: Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der diabetesspezifischen Antikörper (AK)	28
Tabelle 3: Vierfeldertafel TPO-AK.....	43
Tabelle 4: Vierfeldertafel Tg-AK.....	43

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Doktorarbeit auf eine geschlechtersensible Sprache verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Diese Entscheidung dient ausschließlich der Übersichtlichkeit und Lesefreundlichkeit des Textes und stellt keine Wertung oder Diskriminierung dar.

1. Einleitung

1.1 Diabetes mellitus Typ 1

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, die durch das Vorhandensein eines absoluten Insulinmangels charakterisiert ist. Typischerweise finden sich Autoantikörper, die gegen Zellbestandteile der Inselzellen des Pankreas gerichtet sind. Dadurch wird die endogene Insulinproduktion im Krankheitsverlauf gestört und kommt letztendlich zum Erliegen. Dies hat zur Folge, dass eine lebenslange Therapie mit Insulin erforderlich ist [1]. Welche Faktoren diese endogene Autoantikörperproduktion hervorrufen ist noch nicht abschließend geklärt. Es ist jedoch bewiesen, dass Menschen mit bestimmten genetischen Konstellationen der Humanen Leukozytenantigene (HLA) ein erhöhtes Risiko haben, an einer Autoimmunerkrankung zu erkranken [2]. Für das Entstehen von diabetesspezifischen Antikörpern sind unter anderem die Konstellationen von HLA DR4-DQ8 oder DR3-DQ2 risikobehaftet [3]. Durch den absoluten Insulinmangel kommt es zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels im Serum, was für die klinischen Symptome bei Manifestation verantwortlich ist [4].

1.1.2 Diagnosekriterien

Die Diagnose „Diabetes mellitus Typ 1“ erfolgt durch eine laborchemische Blutuntersuchung. Per Definition wird diese diagnostiziert, wenn der Nüchternglukosewert über 126 mg/dL oder der HbA1c-Wert über 6,5 % liegt. Zudem kann die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 bei einem Gelegenheitsblutzucker oder nach oraler Glukosetoleranztestung von ≥ 200 mg/dL gestellt werden [5]. Im Unterschied zum Typ-2-Diabetes, welcher sich durch eine Insulinresistenz auszeichnet, ist der Typ-1-Diabetes mit einer autoimmunen Destruktion der β -Zellen im Pankreas vergesellschaftet [2]. Klinische Symptome eines Typ-1-Diabetes zeigen sich vor Manifestation mit

Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust. Die diabetische Ketoazidose ist eine akute Komplikation des Diabetes mellitus [6].

In der Mehrzahl der Fälle geht ein Typ-1-Diabetes mit dem Nachweis von mindestens einem der fünf diabetesspezifischen Antikörper einher [4]. Die Antikörper richten sich gegen Zellbestandteile der Beta-Zellen des Pankreas. Folgende laborchemisch nachweisbare Antikörper sind derzeit relevant bei einem Typ1 Diabetes: Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GADA), Inselzellantikörper (ICA), Insulin-Autoantikörper (IAA), Tyrosinphosphatase-Antikörper (IA2-AK) sowie Zink-Transporter-8-Antikörper (ZnT8-AK) [7].

1.1.3 Epidemiologie

Weltweit leben derzeit 1,5 Millionen Menschen unter 20 Jahren mit Typ-1-Diabetes. In Deutschland geht man derzeit von einer Prävalenz von 245,6 Patienten pro 100.000 Einwohner aus. Auch diese Zahl bezieht sich auf Menschen mit Diabetes Typ1 Manifestation unter 20 Jahren [7]. Die Inzidenz liegt in Deutschland 2020 bei 23 pro 100.000 Einwohner bei den unter 15-Jährigen, wobei Jungen etwas häufiger erkranken als Mädchen. Deutsche Kinder und Jugendliche weisen dabei eine höhere Inzidenz von Typ1 Diabetes auf als Gleichaltrige mit Migrationshintergrund [6, 8]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz an Typ-1-Diabetes Erkrankten in den letzten Jahren zunehmend steigt [9].

1.1.4 Therapie

Die Therapie eines Typ-1-Diabetes mellitus beruht auf der Substitution von Insulin. Dabei ist es essential, den Insulinbedarf eines jeden Erkrankten individuell auf die Insulinsensitivität anzupassen.

Die Insulinsubstitution erfolgt entweder in Form einer Pen-Therapie, der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT), bei der mehrmals täglich das Insulin in Abhängigkeit der verzehrten Kohlenhydratmenge injiziert wird. Die andere Therapieform ist die Insulinpumpentherapie (CSII), bei der kontinuierlich Insulin abgegeben und die konsumierte Kohlenhydratmenge zusätzlich manuell mit Insulin abgedeckt wird [4]. In beiden Fällen wird die Insulintherapie personalisiert angepasst [10]. Zudem gibt es die Möglichkeit, die Gewebsglukose mittels kontinuierliches Glukosemessgerät (CGM) in Echtzeit subkutan zu messen und daran die Insulindosis über Insulinpumpe anzupassen [4, 11].

1.1.5 Autoimmune Komorbiditäten

Der Typ-1-Diabetes ist mit dem Vorhandensein weiterer Autoimmunerkrankungen assoziiert [12]. 27 % der Betroffenen entwickeln mindestens eine weitere Autoimmunerkrankung. Hierbei gibt es eine altersspezifische Verteilung, wann diese Autoimmunerkrankungen auftreten: Kinder unter sechs Jahren haben zu 18% bereits eine oder mehrere Autoimmunerkrankungen. Ebenso steigt die Inzidenz von autoimmunen Komorbiditäten nach dem 26. Lebensjahr. Dazwischen ist die Häufigkeit gleichbleibend stabil [13].

Zu den häufigsten organbezogenen Autoimmunerkrankungen gehört die autoimmune Schilddrüsenerkrankung (Hashimoto-Thyreoiditis) mit ca. 14 %. Danach folgen Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts mit ca. 5 % und Kollagenosen mit ca. 2%. Eine sehr seltene Komorbidität ist der Morbus Addison, der in ca. 0,3 % bei Menschen mit Typ1 Diabetes auftritt [12, 13].

1.2 Hashimoto-Thyreoiditis

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, bei der es durch die Zerstörung des Schilddrüsengewebes zu einer verminderten Produktion von Schilddrüsenhormonen kommt. Diese Autoimmunerkrankung ist die häufigste Ursache für eine Schilddrüsenunterfunktion [14]. Die spezifischen Mechanismen, die zum Untergang des Schilddrüsengewebes und zur Entwicklung der Hashimoto-Thyreoiditis führen, sind noch nicht vollständig verstanden. Es ist bekannt, dass eine fehlende Unterdrückung von T-Zellen, die schilddrüsenspezifische Antigene präsentieren, die Bildung von Autoantikörpern wie Thyreoperoxidase-Antikörpern (TPO-AK) und Thyreoglobulin-Antikörpern (Tg-AK) auslöst, die wiederum eine Autoimmunreaktion hervorrufen. Dieser Prozess führt zum Untergang der hormonproduzierenden Zellen der Schilddrüse, ähnlich wie bei der Beta-Zelle des Pankreas [15].

Es besteht die Vermutung, dass Triggerfaktoren wie ein erhöhtes Jodangebot oder spezielle genetische Varianten der HLA-Gene diesen autoimmunen Prozess auslösen können [15, 16]. Die gleichzeitige Präsenz von Hashimoto-Thyreoiditis und Typ-1-Diabetes erhöht das Risiko für mikrovaskuläre Erkrankungen, vermutlich aufgrund von oxidativem Stress in einer hypothyreoten Stoffwechsellaage [13].

Die Diagnosekriterien für eine Hashimoto-Thyreoiditis sind nicht einheitlich definiert. Der Untergang hormonproduzierender Zellen führt zu einem Abfall der Schilddrüsenhormone freies Tetrajodthyronin (fT4) und freies Trijodthyronin (fT3), was wiederum eine reflektorische Erhöhung von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) und vermehrte Ausschüttung von Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) aus der Hypophyse zur Folge hat. Dieser Regelkreislauf ist in Abbildung 1 visualisiert.

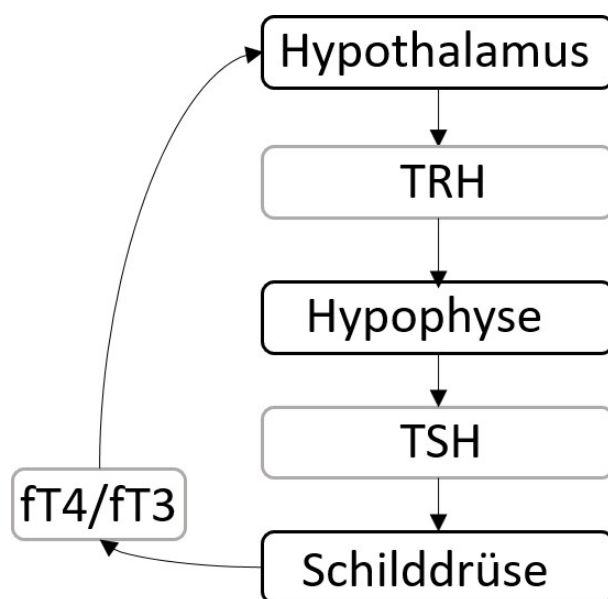


Abbildung 1: Regelkreislauf Schilddrüse

Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) regt die Schilddrüse an, fT4 und fT3 zu produzieren. Über einen Feedbackmechanismus wird, durch das in der Schilddrüse produzierte fT4/fT3, dass im Hypothalamus gebildete Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) vermindert produziert. Dadurch wird in der Adenohiphophyse weniger TSH ausgeschüttet [17].

Diagnostische Mittel, um eine Gewebsdestruktion abzuschätzen, beinhalten einerseits den laborchemischen Nachweis der reflektorischen TSH-Erhöhung und die Bestimmung der Schilddrüsenhormone (fT4 und fT3) im Blut [14]. Zudem zeigen sonographische Untersuchungen sichtbare Veränderungen im Schilddrüsengewebe, die auf einen entzündlichen Prozess hinweisen [11, 18]. Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung und die Bestimmung schilddrüsenpezifischer Antikörper (Tg-AK und TPO-AK) sind wichtige Aspekte bei der Diagnosesicherung. In über 90 % der Fälle lassen sich bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis TPO-AK nachweisen [19]. Tg-AK sind bei ca. 60-70 % der Erkrankten nachweisbar [20].

Die Epidemiologie von Hashimoto-Thyreoiditis zeigt in der Literatur eine große Spannweite der Inzidenzangaben, was vermutlich auf uneinheitliche Definitionskriterien der Erkrankung zurückzuführen ist. So werden in der Literatur Werte von 2,2 pro 100.000 Einwohner bis zu 500 pro 100.000 Einwohner genannt [21]. Für Kinder wird eine Inzidenz von 0,1 % bis 0,5 % pro 100 000 Kinder pro Jahr angegeben [16].

In der Allgemeinbevölkerung beträgt die Prävalenz der Hypothyreose etwa 1,2% [19]. Es finden sich hinsichtlich der Prävalenz von Tg-AK und TPO-AK nur geringe Unterschiede zwischen Personen mit und ohne hypothyreoter Schilddrüsenerkrankung. Die Bestimmung der Antikörper (Tg-AK bzw. TPO-AK) im Sinne eines Routinescreenings auf Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse in der Allgemeinbevölkerung ist daher nicht dienlich [19].

Die Therapie richtet sich nach dem TSH-Wert und der Schwere der klinischen Symptome. Bei hypothyreoter Stoffwechsellage erfolgt eine externe Zuführung von Schilddrüsenhormonen, insbesondere L-Thyroxin in Tablettenform. Der Therapieerfolg wird am normalisierten TSH-Wert gemessen [14].

1.3 Stand der Forschung

Bislang gibt es keine Evidenz dafür, in welchem Abstand bei Kindern mit Typ 1 Diabetes das Screening auf schilddrüsenspezifischen Antikörper durchgeführt werden soll, um eine Hashimoto-Thyreoiditis frühzeitig zu erfassen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit gesicherter Diagnose eines Typ-1-Diabetes hat sich gezeigt, dass bei bis zu 25 % der Betroffenen TPO-AK nachweisbar waren. Dabei hatten 12,3 % nachweislich eine Autoimmunthyreoiditis [22]. Insgesamt wurde bei 17-25 % wurde ein schilddrüsenspezifischer Antikörper nachgewiesen [23]. Die Prävalenz von TPO-AK bei an Hashimoto-Thyreoiditis Erkrankten mit Typ-1-Diabetes liegt höher: Mit über 90 % ist dieser Antikörper bei fast allen Patienten nachzuweisen [19]. Bei Kindern und Jugendlichen mit bestätigter Hashimoto-Thyreoiditis zeigten sich in nur 20 bis 50% Tg-AK [24].

Die Empfehlung in der deutschen Leitlinie beruht derzeit auf folgenden Veröffentlichungen:

Die American Diabetes Association empfiehlt Patienten mit Typ-1-Diabetes **ein bis zweimal jährlich** laborchemisch auf eine hypothyreote Schilddrüsenerkrankung zu untersuchen. Dabei sind Erkrankte mit positivem Nachweis auf TPO-AK oder Tg-AK gefährdet, eine Autoimmunthyreoiditis zu entwickeln [25].

Kordonouri et al. raten, die Schilddrüsenfunktion durch Bestimmung des TSH-Werts und der schilddrüsenpezifischen Antikörper (TPO-AK/Tg-AK) bei Diabetesmanifestation sowie anschließend **alle zwei Jahre** zu screenen. Bei Patienten mit einer Struma oder anderen klinischen Auffälligkeiten soll ein kürzeres Intervall zur Bestimmung der Schilddrüsenfunktion erfolgen [26].

Die Clinical Practice Consensus Guidelines von 2022, herausgegeben von der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), einer internationalen Fachgesellschaft für die Verbesserung der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes, empfiehlt ein Screening auf Schilddrüsenerkrankungen durch Messung von TSH, TPO-AK und Tg-AK bei Diabetesmanifestation. Bei asymptomatischen Patienten wird anschließend ein **zweijähriges** Screening auf TSH empfohlen. Bei familiärer Belastung mit Schilddrüsenerkrankungen oder einen positiven Antikörperstatus soll ein **jährliches** Screening auf die oben genannten Parameter erfolgen [27].

1.4 Fragestellung der Doktorarbeit

Leitlinien-Empfehlung

Zitat aus der aktuell verfügbaren S3-Leitlinie *"Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter"* Abschnitt 19.1:

„Bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation eine TSH-Bestimmung und eine Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper (TPO-AK) erfolgen, danach alle 1-2 Jahre [auf TSH] bei asymptomatischen Individuen. Eine häufigere TSH-Bestimmung soll bei Symptomen einer Schilddrüsenfunktionsstörung, Struma oder positiven Schilddrüsenautoantikörpern durchgeführt werden [11].“

In der oben genannten Leitlinie wird beschrieben, dass Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes eine erhöhte Prävalenz von Autoimmunerkrankungen aufweisen. Deshalb wird dieses regelmäßige Screening auf Hashimoto-Thyreoiditis empfohlen. Bei Auffälligkeiten soll eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Wie bereits dargelegt, treten jedoch auch in der Allgemeinbevölkerung häufig schilddrüsenspezifische Antikörper auf, woraus sich folgende Fragestellung für die vorliegende Doktorarbeit ergibt:

Fragestellung der Promotionsarbeit

Aufgrund der Beobachtung, dass Menschen mit Typ-1-Diabetes im Verlauf ihrer Diabetes-Erkrankung zusätzlich andere autoimmune Erkrankungen entwickeln können, wird ein regelmäßiges Screening darauf empfohlen. Bisher ist ein Screening auf zusätzliche Autoimmunerkrankungen nach internationalen und nationalen Leitlinien im Abstand von ein bis zwei Jahren empfohlen. Jedoch findet sich keine wissenschaftliche Evidenz, wie regelmäßig die Durchführung eines solchen Screenings sinnvoll ist.

Primärer Fokus der Promotionsarbeit war deshalb zu identifizieren, in welchen zeitlichen Abständen die Screenings in der Realität stattfinden. Dazu wurde aus den Akten der in Tübingen betreuten Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-

Diabetes erhoben, zu welchem Zeitpunkt die laborchemischen schilddrüsenpezifischen Screeningparameter (TSH, Tg-AK und TPO-AK) erstmals auffällig waren und wie sich diese Parameter im Verlauf entwickelten.

Es wurde zudem ermittelt, wann sich bei den Patienten mit positiven schilddrüsenpezifischen Antikörper-Titern eine Indikation zur Substitution mit Schilddrüsenhormonen ergab.

Darüber hinaus wurde die Häufigkeit der Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis innerhalb der Tübinger Kohorte erhoben, um diese mit der in der Literatur zu findende Häufigkeit zu vergleichen.

Nach Auswertung dieser Fragen soll sich eine mögliche Optimierung des regelmäßigen Screenings ableiten: Wie häufig ist ein Screening wirtschaftlich betrachtet sinnvoll, ohne dass Nachteile für den Patienten auftreten?

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die vorliegende Promotionsarbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse von 304 Patienten der Diabetesambulanz der Kinderklinik am Universitätsklinikum Tübingen.

Die Promotionsarbeit wurde unter der Projektnummer PV12548, 815/2021BO2 durch die Ethik-Kommission genehmigt.

In die Studie wurden Patienten mit Typ-1-Diabetes eingeschlossen, die nach 1998 in der Diabetesambulanz behandelt worden sind oder ihre Manifestation nach dem Jahr 1998 erfolgte. Einschlusskriterium war das sichere Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 1. Von der Kohorte ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2, MODY („Maturity-onset Diabetes of the Young“) Diabetes Varianten, kongenitalem Diabetes sowie durch Pankreasagenesie verursachter Diabetes mellitus.

Die Datenerhebung umfasst den Zeitraum zwischen 1998 und 2022. Fand die Manifestation in Tübingen statt, wurde eine Laboruntersuchung des Blutes auf diabetesspezifische Antikörper durchgeführt, um die Diagnose zu vervollständigen.

Im Rahmen der Betreuung in der Kinderklinik Tübingen stellten sich die Kinder und Jugendlichen mit T1D regelmäßig alle drei Monate, bei Bedarf häufiger, in der Diabetesambulanz zur Diabeteseinstellung und Optimierung vor. Diese Vorstellungen werden in einem Dokumentationsbogen (Anhang, Kap. 7.2) schriftlich festgehalten. Bei der Vorstellung wurde stets die Größe, das Gewicht und das Alter erhoben. Einmal jährlich erfolgt zur körperlichen Untersuchung eine Blutdruckmessung, sowie eine Blutentnahme.

Folgende Parameter wurden aus den papier- und digitalen Patientenakten retrospektiv erhoben und für die Auswertung herangezogen:

<u>Patientendaten</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Geburtsdatum - Manifestationsdatum des Diabetes mellitus Typ 1 - Klinische und apparative Untersuchungen auf Diabeteskomplikationen (körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Funduskopie, urinchemische Untersuchung) - Somatische Daten im Verlauf der Behandlung (Größe, Gewicht) - Pubertätsstadium nach Tanner im Verlauf - Art der Insulintherapie
<u>Laborwerte</u>	<ul style="list-style-type: none"> - diabetesspezifische Antikörper-Titer bei Manifestation (Inselzell-AK, Insulin-AK, GAD-AK und IA2-AK) und - weitere Autoantikörper (z.B. Nebennierenantikörper)
<u>Schilddrüsenparameter</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Schilddrüsenspezifische-Autoantikörper (Tg-AK, Tg-AK) - Schilddrüsen synthese parameter (fT4, fT3) - TSH - Schilddrüsen sonographie bei Manifestation und im Verlauf - L-Thyroxin Therapie mit Datum des Beginns der Substitutionstherapie
<u>zöliakiespezifische Parameter</u>	<ul style="list-style-type: none"> - zöliakiespezifische Antikörper (Endomysinum IgA, Transglutaminase IgA/IgG, Gliadin IgA/IgG)

Subgruppe Hashimoto-Thyreoiditis:

Für die Analyse des Patientenkollektivs wurde eine Subgruppe von Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis gebildet. Diese wurden durch das Vorliegen positiver Antikörper in Kombination mit einem sonographisch passenden Befund der Schilddrüse definiert.

2.2 Einwilligung und Datenspeicherung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus den Patientenakten. Auf eine schriftliche Einwilligung der Patienten für die Studie wurde deshalb verzichtet. Die Voraussetzungen von §13(1) LDSG-Anpassungsgesetz gegeben.

Die Daten sind elektronisch auf den Servern des UKT gespeichert. Es ist eine Speicherung nach Abschluss der Auswertung für zehn Jahre vorgesehen. Zugang zu den Daten haben die verarbeitende Person, der Leiter der Diabetes Ambulanz und der Studienleiter. Der Zugriff auf die Daten wird durch ein Passwort gesichert und ist auch durch die im UKT üblichen Zugangsbeschränkungen auf die entsprechenden Laufwerke keinen weiteren Personen möglich.

2.3 Dokumentation

Alle für die Studie relevanten Daten wurden in eine Microsoft Access Version 1808 2019 MSO (16.0.10401.20018) Datei eingepflegt und für die weitere Auswertung in eine Microsoft Excel Version 1808 2019 MSO (16.0.10401.20018) Datei transferiert. Die Eingabe aller einzelnen Daten aus den Akten erfolgte manuell, weshalb eine mögliche fehlerhafte Eingabe nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Die Daten entstammten den Dokumentationsbögen mit Stamm- und Verlaufsdaten. Wenn die Laborparameter nicht vollständig waren, konnten sie im klinikinternen Laborprogramm „Lauris“ eingesehen und nachdokumentiert werden. Es wurden dabei alle Daten von Manifestation bis zum Transfer in die Erwachsenenmedizin dokumentiert. Die Akten von den Patienten finden sich in Papierform in der Kinderklinik Tübingen, falls ein Transfer in die Erwachsenenmedizin noch nicht erfolgt ist. Die Akten der Kinder, die von 1998 bis 2006 in Tübingen in Behandlung waren, finden sich in digitaler Form auf der SAP-Klinikplattform des Universitätsklinikums Tübingen.

2.4 Antikörperbestimmung

Die Bestimmung der diabetesspezifischen Antikörper erfolgte im Deutschen Diabeteszentrum des „Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“. Dabei werden Patientenserum genutzt, um die diabetesspezifischen Antikörper nachweisen zu können. ICA, IAA, GADA, IA-2A und ZnT8-AK sind die Antikörper, die derzeit eine Relevanz zur Diagnosesicherung aufweisen [11].

Der Nachweis der Antikörper GADA, IAA und IA-2A erfolgte mithilfe Radioimmunoassay. Der ZnT8-AK lässt sich mittels eines Enzymimmunoassays bestimmen. Der ICA wurde mithilfe Fluoreszenzmikroskopie sichtbar gemacht. Die Referenzbereiche für die diabetesspezifischen Antikörper sind folgende:

Insulin-Autoantikörper (IAA):	0 bis 0,4 U/mL
Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GADA):	0 bis 2 U/mL
Tyrosinphosphatase-Antikörper (IA-2A):	0 bis 2 U/mL
Zink-Transporter 8-Antikörper (ZnT8-Ak):	0 bis 15 U/mL

Der Inselzell-Antikörper ist physiologisch nicht nachweisbar.

Die schilddrüsenspezifischen Antikörper wurden im Department für Diagnostische Labormedizin Tübingen nachgewiesen. Dafür wurde der Atellica Solution IM Analyzer für die Konzentrationsbestimmung der Thyreoglobulin- und Thyreoperoxidase-Antikörper genutzt. Der Test zum Nachweis der Schilddrüsenantikörper ist ein kompetitiver Immunoassay und basiert auf der Chemielumineszenz-Technologie. Er ermöglichte die Messung von TPO-AK im Bereich von 28 bis 1300 kU/l und von Tg-AK im Bereich von 1,3 bis 1000 IU/ml. Positiv bewertet wurden die Antikörper, wenn die Konzentrationen über 60 kU/l bzw. IU/ml lag. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums kamen unterschiedliche Messmethoden und Referenzeinheiten zur Anwendung, sowohl bei der Bestimmung der schilddrüsenspezifischen Antikörper als auch der Schilddrüsenhormone (TSH, fT3 und fT4). Durch standardisierte

Umrechnungsverfahren konnten die Ergebnisse jedoch auf eine einheitliche Messgröße übertragen werden, wodurch die Werte über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg vergleichbar blieben.

Schilddrüsenultraschall

Zur Sicherung der Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis ist die Schilddrüsenultraschall ein wichtiger Bestandteil [18]. Deshalb wurde die Schilddrüse sowohl bei der Diabetesmanifestation als auch teilweise im Verlauf sonographisch beurteilt und beobachtet. Die Befunde waren ebenfalls im klinikinternen SAP-Programm einsehbar und bei Auffälligkeiten als positiver Befund in den Verlaufsdaten eingetragen.

2.5 Statistische Analyse

Die Statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Microsoft Excel Programms Version 1808 2019 MSO (16.0.10401.20018). Zur Beschreibung der Daten und zur Auswertung von möglichen Korrelationen wurden verschiedene statistische Testverfahren angewendet. Zur Prüfung der verschiedenen Variablen auf eine Normalverteilung wurde ein Histogramm erstellt und anhand dessen die Normalverteilung bewertet.

Da die überwiegende Mehrheit der Variablen keine Normalverteilung aufwies, wurden als Lagemaß die statistischen Maße wie der Median und der Interquartilabstand (IQR, 25. – 75. Perzentile) verwendet. Diese Entscheidung beruhte darauf, dass der IQR stabil gegenüber möglichen Ausreißern ist und so potenziell falsche Analysen vorbeugt. Deshalb wurden zur graphischen Darstellung der nicht-normalverteilten Variablen Boxplot-Diagramme verwendet.

Zur Testung auf signifikante Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Variablen wurde der sogenannte Chi-Quadrat Test verwendet: Dieser Test prüft, ob die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten abweichen, also ob ein Zusammenhang zwischen den Kategorien besteht oder

ob er zufällig ist. Bei normalverteilten Variablen wurde der t-Test angewandt. Dieser dient zur Prüfung, ob sich die Mittelwerte zweier unabhängiger Gruppen statistisch signifikant voneinander unterscheiden [28].

Zur Bewertung der diagnostischen Genauigkeit des Tests wurden Sensitivität und Spezifität herangezogen. Die Sensitivität beschreibt die Empfindlichkeit eines Tests, eine erkrankte Person korrekt als erkrankt zu erkennen. Die Spezifität gibt die Genauigkeit eines Tests an, eine gesunde Person korrekt als gesund zu erkennen. Darüber hinaus wurden der positive prädiktive Wert (PPW) bzw. der negative prädiktive Wert (NPW) berechnet. Diese geben die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine Person bei positivem Testergebnis tatsächlich erkrankt bzw. bei negativem Testergebnis tatsächlich gesund ist [28].

Die Berechnung der jeweiligen Werte ist nachfolgend aufgezeigt:

$$\begin{aligned}
 \text{Sensitivität} &= \frac{\text{Testnachweis positiv bei Erkrankten}}{\text{Testnachweis positiv bei Erkrankten} + \text{Testnachweis negativ bei Erkrankten}} \\
 \text{Spezifität} &= \frac{\text{Testnachweis negativ bei Gesunden}}{\text{Testnachweis positiv bei Gesunden} + \text{Testnachweis negativ bei Gesunden}} \\
 \text{PPW} &= \frac{\text{Erkrankt mit positivem Testnachweis}}{\text{Erkrankt mit positivem Testnachweis} + \text{Gesund mit positivem Testnachweis}} \\
 \text{NPW} &= \frac{\text{Gesund mit negativem Testnachweis}}{\text{Erkrankt mit negativem Testnachweis} + \text{Gesund mit negativem Testnachweis}}
 \end{aligned}$$

Die gesamte Datenerhebung erfolgte gemeinsam mit Frau J. Bung. Sie verwendete den für die Promotionsarbeit vorliegenden Datensatz im Rahmen ihrer Promotion zur Beantwortung der Fragestellung, die sich mit der Optimierung des zöliakiespezifischen Antikörperscreenings bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 auseinandersetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Kohortenanalyse

Insgesamt konnten 304 Kinder und Jugendliche mit gesicherter Diagnose Typ-1-Diabetes in die Analyse eingeschlossen werden, wobei im Zeitraum von 1991 bis 2022 kumulativ 2567 Vorstellungen dieser Kinder und Jugendlichen erfolgten. Das Alter dieser Kinder und Jugendlichen lag bei Manifestation im Median bei 8,6 Jahren (N=304, IQR: 5,1 – 12,0). 55% der Kinder und Jugendlichen waren männlich und 45% waren weiblich, was in Abbildung 2 veranschaulicht wird.

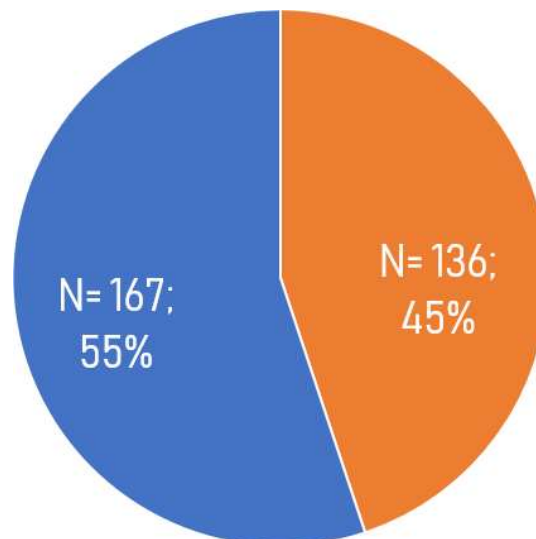


Abbildung 2: Geschlechterverteilung der Patienten mit T1D (N=304)

blau: männlich, orange: weiblich

Durchschnittlich waren die Kinder und Jugendlichen bei der Analyse bereits 8,5 Jahre (IQR: 3,3 – 11,3) in der kinderdiabetologischen Sprechstunde betreut, wobei ein Teil der Kinder aktuell noch in Betreuung ist. Die jährlichen Screening-Untersuchungen hatten im Median einen Abstand von 11,6 Monaten, der Interquartilsbereich betrug 11 bis 13 Monate.

3.2 Diabetesspezifische Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit T1D

3.2.1 Verteilung diabetesspezifischer Antikörper bei Manifestation

Die Tabelle 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung der fünf verschiedenen diabetesspezifischen Antikörper. Am häufigsten, bei 203 (88 %) waren Inselzellantikörper (ICA) positiv. Am zweithäufigsten, bei 63% waren Tyrosinphosphatase-Antikörper (IA2-AK) nachweisbar, bei 63 %. Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GADA) zeigten sich bei 61 %. Insulin-Autoantikörper (IAA) waren bei 50 % positiv nachweisbar. Der ZnT8-AK wurde bei insgesamt zehn Patienten bei Manifestation nachgewiesen. Aufgrund der geringen Fallzahl wird der Zink-Transporter-8-Antikörper (ZnT8-AK) bei der folgenden Analyse nicht berücksichtigt.

Insgesamt wiesen in unserer Kohorte 261 der insgesamt 304 Kinder und Jugendlichen mindestens einen positiven Antikörper auf, der von uns im Labor Düsseldorf bestimmt wurde. Von diesen 261 Patienten hatten 203 einen positiven Nachweis von ICA. Die restlichen 58 Patienten ohne ICA teilten sich auf: 36 hatten GADA und 30 IA2-AK. Unter den 58 Patienten ohne ICA wurde bei 22 nur GADA und bei 16 nur IA2-AK nachgewiesen. Bei fünf Patienten zeigte sich nur IAA, und bei einer Patientin wurde lediglich der ZnT8-AK positiv.

Würde man bei den 304 Kinder und Jugendlichen nur auf das Vorhandensein von ICA und GADA testen, wären 239 der Patienten positiv. Mit der zusätzlichen Testung auf ICA, GADA und IA2-AK würde man 255 der Patienten erfassen, die einen positiven Antikörperstatus aufweisen.

	Inselzell-AK	IA2-AK	GAD-AK	Insulin-AK	ZnT8-AK
Anzahl AK	203	154	161	107	8
Anzahl getestet	230	244	266	214	10
Anzahl AK %	88,3%	63,1%	60,5%	49,8%	80%

Tabelle 1: Häufigkeit von diabetesspezifischen Antikörpern bei Manifestation

Die Tabelle zeigt die verschiedenen Häufigkeiten der diabetesspezifischen Antikörper (AK) bei Manifestation der 304 analysierten Patienten. Gezeigt sind die fünf Antikörper (Inselzellantikörper = ICA, Insulinautoantikörper = IAA, Glutamatdehydrogenase-antikörper = GAD-AK, Thyrosinphosphatase-2-Antikörper = IA2-AK, Zink-Transporter8-Antikörper = ZnT8-AK). Die oberste Spalte zeigt die absoluten Werte der positiven Antikörperergebnisse, in der mittleren Spalte die absoluten Werte der Getesteten. In der untersten Zeile sind die prozentualen Werte der jeweiligen Antikörper bezogen auf die Getesteten dargestellt.

3.2.2 Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der diabetesspezifischen Antikörper

In Tabelle 2 sind die diabetesspezifischen Antikörper nach Geschlecht und Alter aufgeschlüsselt. Insgesamt betrachtet ist ICA sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen am häufigsten positiv nachweisbar sind. Bei Jungen sind IA2-AK am zweithäufigsten und GADA am dritthäufigsten positiv. Bei Mädchen ist es umgekehrt: GADA ist am zweithäufigsten und IA2-AK am dritthäufigsten nachweisbar. Unabhängig vom Geschlecht ist IAA am seltensten positiv.

Des Weiteren zeigt sich, dass bei Jungen im Alter von null bis fünf Jahren IAA am häufigsten auftreten, gefolgt von ICA. GADA ist in dieser Altersgruppe am seltensten nachweisbar. Bei Jungen im Alter von sechs bis elf Jahren gab es keinen Unterschied in der Verteilung der Antikörper im Vergleich zur Gesamtkohorte der Jungen, jedoch mit umgekehrtem Verhältnis von GADA und IA2-AK im Vergleich zur gleichaltrigen Mädchenkohorte. Bei Jungen über zwölf Jahren war GADA am zweithäufigsten positiv getestet, gefolgt von IA2-AK.

Bei Mädchen im Alter von null bis fünf Jahren war der ICA am häufigsten und der IAA am zweithäufigsten nachweisbar. In der Kohorte der sechs- bis elfjährigen Mädchen gab es keinen Unterschied in der Antikörperverteilung im Vergleich zur Gesamtkohorte der Mädchen. Bei den über zwölfjährigen Mädchen war GADA der am häufigsten nachgewiesene Antikörper. ICA zusammen mit IA2-AK war hier am zweithäufigsten, wie auch in der gleichaltrigen Jungenkohorte.

	Anzahl (N)	Inselzell-AK	Insulin-AK	GAD-AK	IA2-AK
Gesamt	304				
männlich	168	118	69	80	92
		89%	55%	53%	67%
weiblich	136	85	38	81	62
		89%	43%	70%	58%
0-5 männlich	42	25	26	14	21
		78%	81%	40%	68%
0-5 weiblich	31	21	15	18	17
		91%	71%	69%	63%
6-11 männlich	70	50	25	31	42
		88%	45%	48%	70%
6-11 weiblich	57	39	14	35	20
		95%	37%	71%	49%
> 12 männlich	56	43	18	35	29
		96%	49%	69%	62%
> 12 weiblich	48	25	9	28	25
		78%	30%	70%	66%

Tabelle 2: Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der diabetesspezifischen Antikörper (AK)

Die Tabelle zeigt die verschiedenen Häufigkeiten der diabetesspezifischen Antikörper (AK) (Inselzellantikörper = ICA, Insulinautoantikörper = IAA, Glutamatdehydrogenase-antikörper = GADA, Thyrosinphosphatase-2-Antikörper = IA2-AK, Zink-Transporter8-Antikörper = ZnT8-AK) bei Manifestation der 304 analysierten Patienten, aufgeteilt nach Alter und Geschlecht. Gezeigt sind in jeder Spalte die absoluten Zahlen der positiven Testnachweise, darunter jeweils der Anteil der jeweiligen Gruppen in %.

3.2.3 Anzahl der diabetesspezifischen Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis

Eine Subgruppenanalyse (N=45) aus Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis ergab, dass davon 16 (35 %) Kinder und Jugendliche auf drei diabetesspezifische Antikörper positiv getestet wurden. Von den 45 Patienten hatten 13 (28 %) zwei positive Antikörper. 9 (20 %) Kinder hatten vier positive Antikörper und 3 (7 %) Kinder zeigten nur einen positiven Antikörper. Bei 4 Kindern (9 %) konnte kein AK im Blut nachgewiesen werden.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass Kinder mit Hashimoto-Thyreoiditis signifikant seltener Insulinautoantikörper im Blut aufwiesen, als Kinder ohne Hashimoto-Thyreoiditis ($p= 3,4 \times 10^{-6}$). Bei den anderen diabetesspezifischen Antikörpern (ICA, GADA, IA-2A) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Kindern mit oder ohne Hashimoto-Thyreoiditis.

Mithilfe des Chi-Quadrat Tests konnte gezeigt werden, dass die Kinder und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis bei Diabetesmanifestation eine signifikant größere Anzahl an diabetesspezifischen Antikörpern nachweisbar ($p= 3,49 \times 10^{-10}$).

3.3 Zusätzliche Autoimmunerkrankungen

Die während des Beobachtungszeitraum registrierten Autoimmunerkrankungen beziehen sich auf folgende Organsysteme:

- Schilddrüse (u.a. Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow)
- Magen-Darm-Trakt (Zöliakie, Morbus Chron, Colitis Ulcerosa)
- Nebennieren (Morbus Addison)
- Haut und Hautanhangsgebilde (Vitiligo)

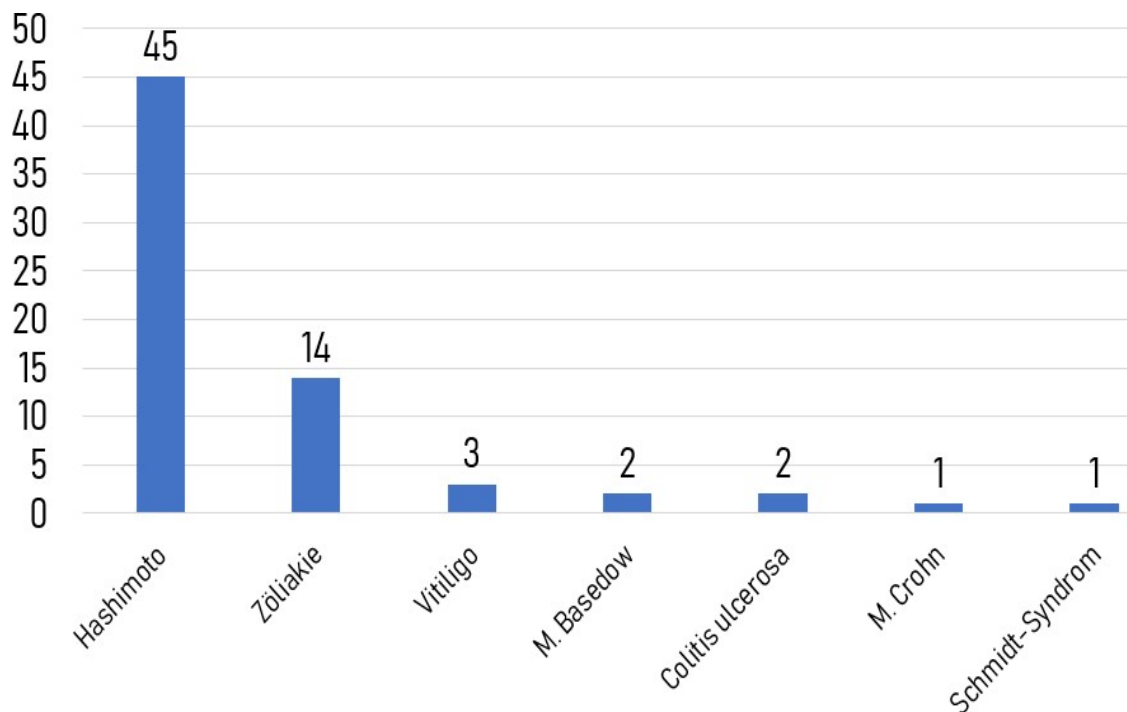


Abbildung 3: Häufigkeit von autoimmunen Komorbiditäten bei Kindern und Jugendlichen mit T1D

Zusätzliche Autoimmunerkrankungen bei den analysierten 304 Patienten. Die X-Achse zeigt die verschiedenen registrierten Autoimmunerkrankungen, die Y-Achse zeigt die absolute Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Erkrankung.

Von den insgesamt 304 Patienten mit Typ-1-Diabetes hatten 68 eine zusätzliche autoimmune Erkrankung. Dabei waren 45 Kinder und Jugendliche von einer Hashimoto- Thyreoiditis betroffen, was 15 % der Untersuchten (N=304) entspricht. Wie oben beschreiben, wurden Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes regelmäßig auf schilddrüsenspezifische Antikörper getestet. Dabei wurden die Thyreoglobulin-Antikörper und Thyreoperoxidase-Antikörper (Tg-AK/TPO-AK) bestimmt.

3.3.1 Häufigkeit von Schilddrüsenspezifischen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen mit T1D

Abbildung 4 illustriert die Verteilung der schilddrüsenspezifischen Antikörper bei allen Kindern und Jugendlichen in der untersuchten Kohorte. Jedes Kind wurde symptomunabhängig auf diese Antikörper getestet. Für die Analyse wurden jene Kinder und Jugendliche berücksichtigt, die mindestens einmal während der Beobachtungsperiode positiv auf einen schilddrüsenspezifischen Antikörper getestet wurden.

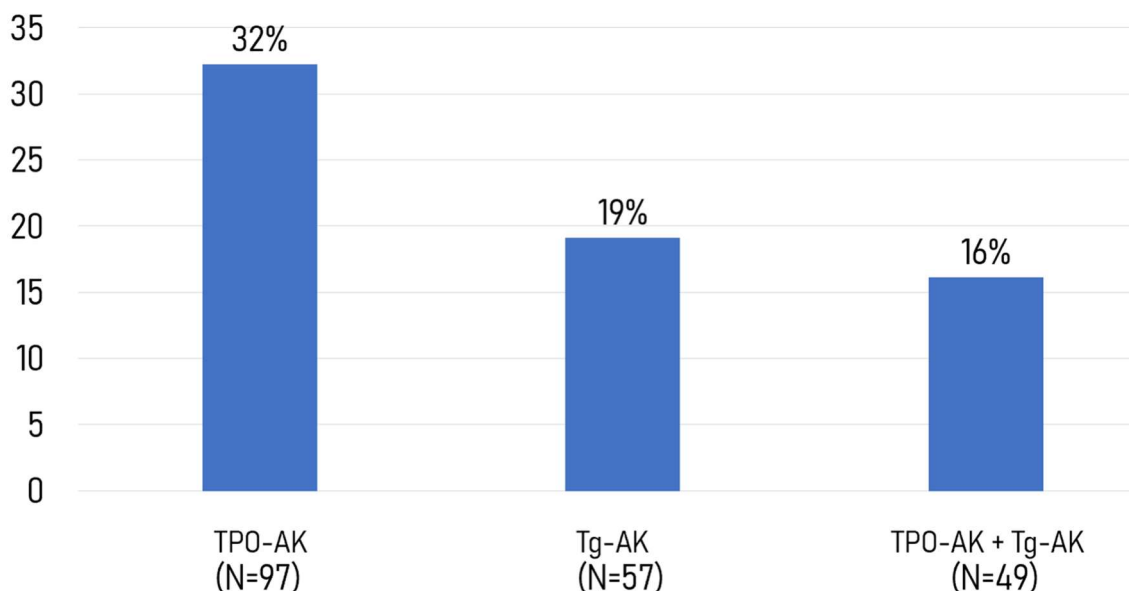


Abbildung 4: Häufigkeit von schilddrüsenspezifischen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen mit T1D

Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit schilddrüsenspezifischer Antikörper bei allen analysierten Patienten (N=304). Die X-Achse zeigt die Kombination: Positiver Nachweis (= AK-Titer >60 kU/L) von nur Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK), nur Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK) oder Thyreoglobulin- Antikörper plus Thyreoperoxidase-Antikörper (Tg-AK plus TPO-AK), die Y-Achse zeigt die prozentuale Anzahl der Patienten mit den jeweiligen Antikörpern.

Die TPO-AK waren bei 97 Patienten und damit am häufigsten nachweisbar (32 %). Der zweithäufigste positive Antikörper-Befund waren die isoliert erhöhten Tg-AK bei 19 % (57 Kinder und Jugendliche). Bei 49 Kindern und Jugendlichen (16 %) war sowohl der TPO-AK als auch der Tg-AK positiv.

3.3.2 Zeitpunkt des Nachweises von schilddrüsenspezifischen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen mit T1D

Die zeitliche Dynamik des Auftretens der schilddrüsenspezifischen Antikörper ist in Abbildung 5 dargestellt. Das Auftreten von TPO-AK nach Manifestation dauerte im Median 2,1 Jahre (N=97, IQR: 0 – 6,7). Von der Manifestation bis zum Auftreten von Tg-AK vergingen im Median 2,0 Jahre (N=57, IQR: 0 – 4,3). TPO-AK konnten frühestens 4,6 Jahre vor der Diabetesmanifestation festgestellt werden und wurden spätestens 15,1 Jahre nach der Diagnose Typ-1-Diabetes nachgewiesen. Tg-AK wurden frühestens 3,2 Jahre vor dem Auftreten von Typ-1-Diabetes nachgewiesen und spätestens 16 Jahre nach der Diagnosestellung.

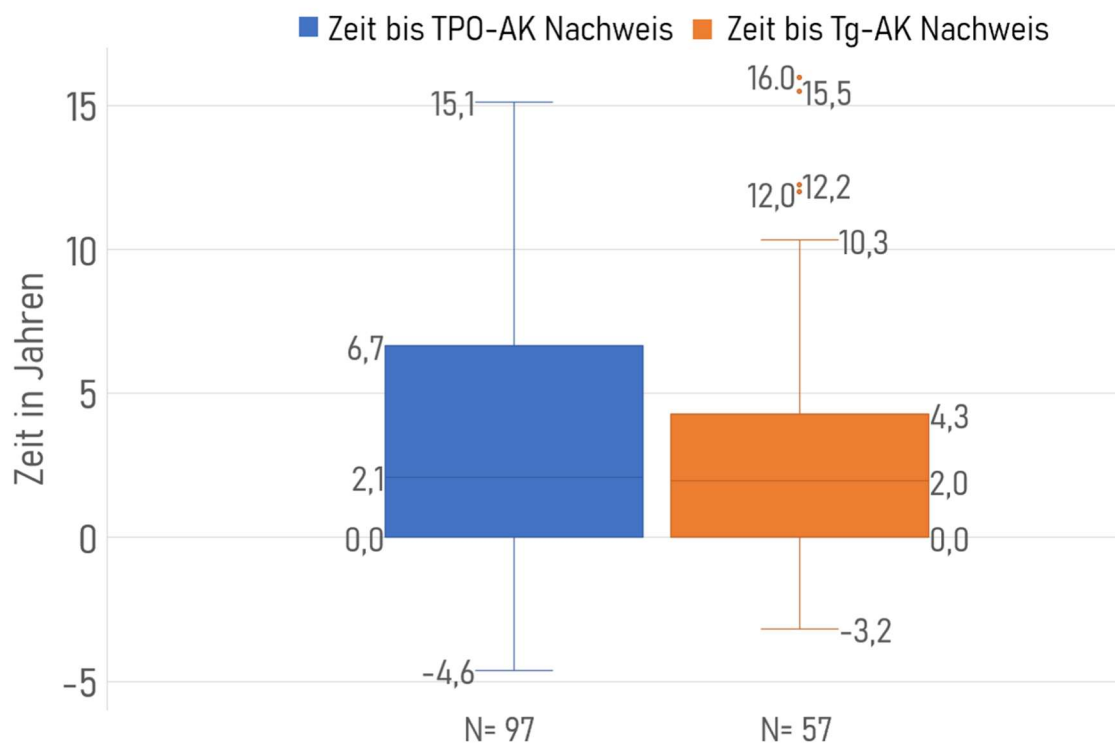


Abbildung 5: Zeitspanne bis zum Auftreten von SD-AK nach Diabetesmanifestation bei Kindern und Jugendlichen mit T1D

Zu sehen ist die Zeitspanne von Diabetesmanifestation bis zum erstmaligen Auftreten der schilddrüsenspezifischen Antikörper (SD-AK: Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK, Blau) und die Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK, Orange). Der Box-Plot zeigt den Median und die 25. und 75. Perzentile. Der obere bzw. untere Whisker zeigt die Extreme ohne Ausreißer. Ausreißer nach oben und unten sind durch Punkte gekennzeichnet.

3.4 Screening auf Hashimoto-Thyreoiditis

3.4.1 Beschreibung der Gruppe mit Hashimoto-Thyreoiditis

Die in der Arbeit untersuchten 304 Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes hatten zu 15% (N=45 von 304 Patienten) eine Hashimoto-Thyreoiditis. Die Diagnose wurde nach Auftreten von schilddrüsenspezifischen Antikörpern durch eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung gesichert. Bei allen 45 Kindern zeigte sich im Laufe des Beobachtungszeitraum mindestens ein Antikörper-Titer oberhalb des Referenzbereichs. 80 % von ihnen (36) wiesen im Laufe der beobachteten Jahre beide schilddrüsenspezifischen Antikörper (Tg-AK/TPO-AK) auf.

Von den Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose Hashimoto-Thyreoiditis waren 19 (42%) männlich und 26 (58%) weiblich.

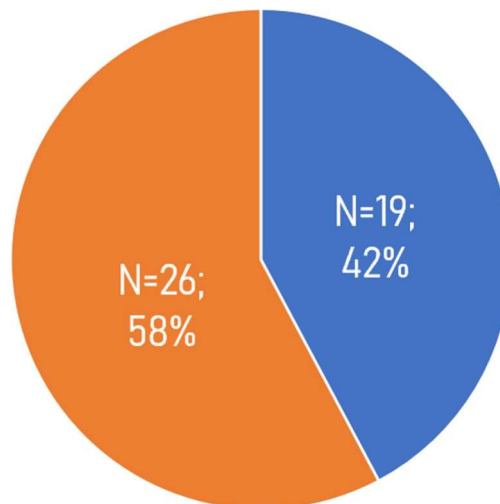


Abbildung 6: Geschlechterverteilung bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis (N=45)

blau: männlich, orange: weiblich

Das Alter der Kinder- und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes im Median bei 9,2 Jahren (N=45, IQR: 6,7-12,6 Jahren).

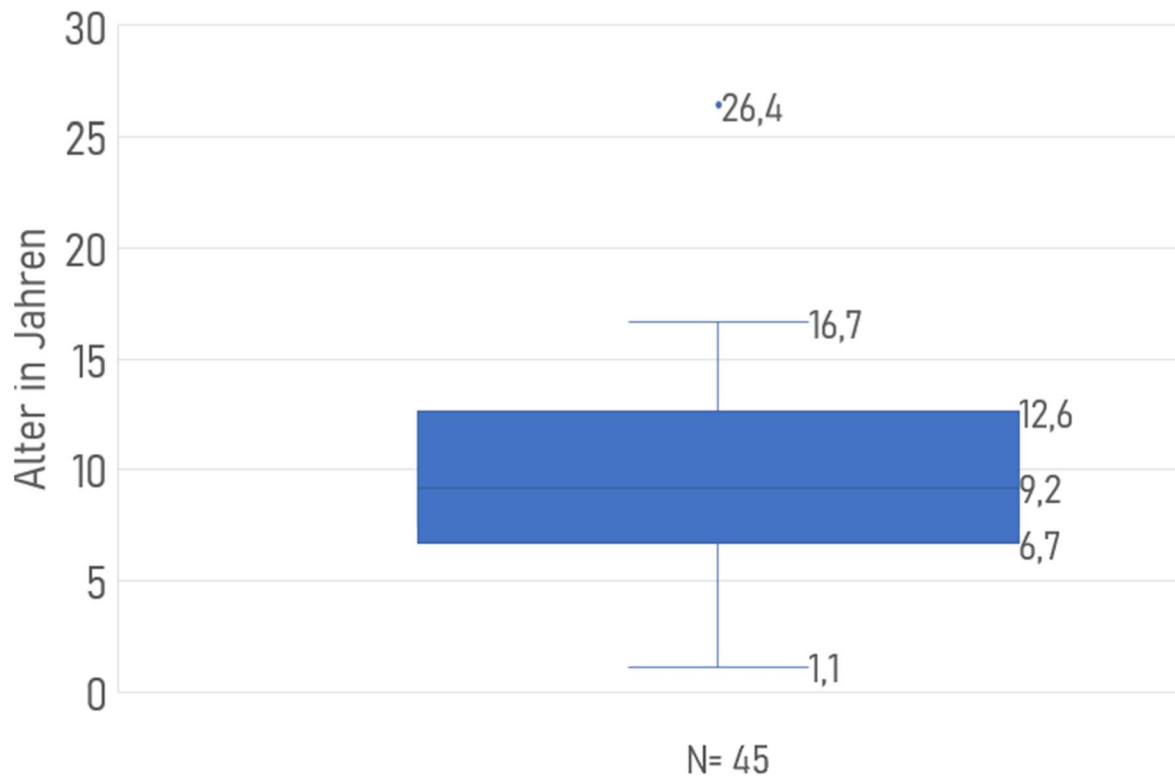


Abbildung 7: Alter bei Diabetesmanifestation bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis

Das Box-Plot zeigt den Median und die 25. und 75. Perzentile. Der obere bzw. untere Whisker zeigt die Extreme ohne Ausreißer. Ausreißer nach oben und unten sind durch Punkte gekennzeichnet. Die Y-Achse zeigt das Alter in Jahren.

Eine bei Diabetesmanifestation bzw. im Verlauf der Hashimoto-Erkrankung durchgeführte Schilddrüsenultraschalluntersuchung zeigte bei 43 Kindern und Jugendlichen einen auffälligen Schilddrüsen-Befund. Bei 15 Kindern konnte eine vergrößerte, aber strukturell unauffällige Schilddrüse dargestellt werden. Bei zwei Kindern wurde kein pathologischer Befund erhoben.

3.4.2 Pubertätseintritt bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Hashimoto-Thyreoiditis

Im Folgenden wird der Eintritt in die Pubertät zwischen der Kohorte der Kinder mit und ohne zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis verglichen:

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 157 Kinder in die Pubertät eingetreten. Das mediane Alter des Pubertätseintritts bei den Jungen lag bei 12,9 Jahren (N=89, IQR: 12,2 – 13,7) und bei den Mädchen im Median bei 11,6 Jahren (N=68, IQR: 11,0 – 12,5). Die restlichen 147 Kinder und Jugendlichen verteilten sich auf die Gruppen präpubertär, postpubertär oder ohne dokumentiertes Pubertätsstadium zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation.

Abbildung 8 stellt jeweils das Alter des Pubertätseintritt bei Mädchen mit und ohne zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis gegenüber. Die weiblichen Patientinnen mit einer Hashimoto-Thyreoiditis traten im Alter von 11,3 Jahren (N=16, IQR: 10,5 – 12,0) in die Pubertät ein. Die weiblichen Patienten ohne Hashimoto-Thyreoiditis kamen im Median mit 11,8 Jahren (N=52, IQR: 11,2 – 12,8) in die Pubertät.

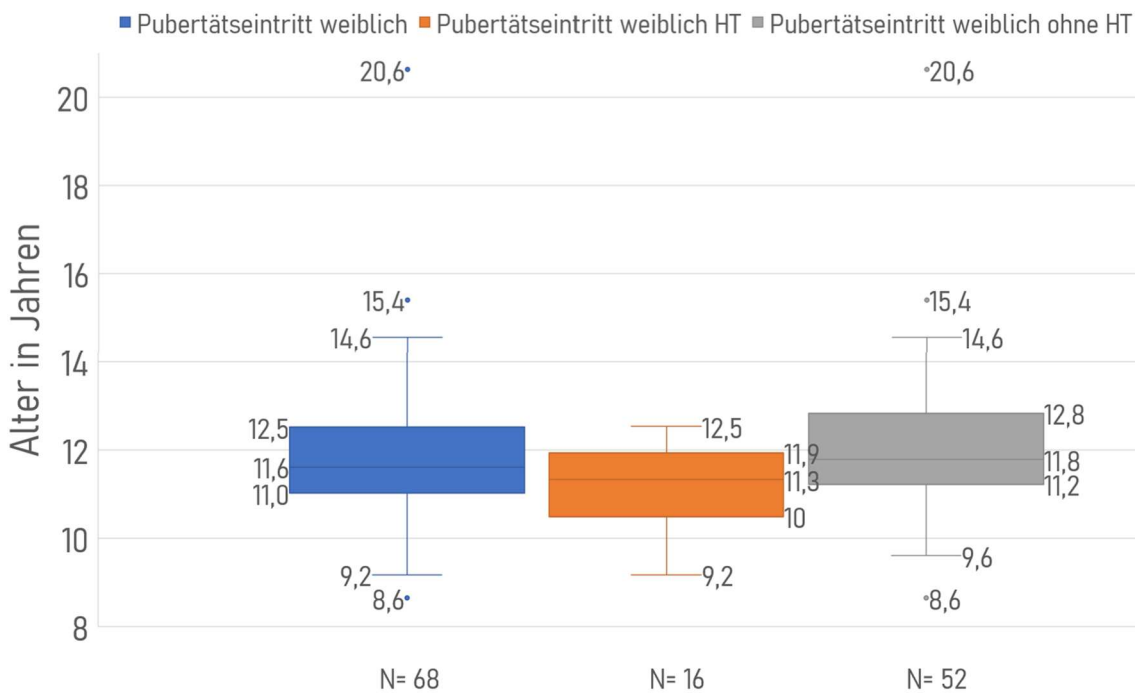


Abbildung 8: Alter bei Pubertätseintritt bei weiblichen Patienten mit T1D

Das geschlechtsspezifische Alter bei Pubertätseintritt weiblicher Patienten ist dargestellt. Die X- Achse zeigt einmal die gesamte weibliche Kohorte (blau), Mädchen mit Hashimoto-Thyreoiditis (HT, orange) und Mädchen ohne HT (grau). Die Y-Achse zeigt das Alter in Jahren. Das Box-Plot zeigt den Median und die 25. und 75. Perzentile. Der obere bzw. untere Whisker zeigt die Extreme ohne Ausreißer. Ausreißer nach oben und unten sind durch Punkte gekennzeichnet.

Abbildung 9 stellt jeweils das Alter des Pubertätseintritts bei Jungen mit und ohne zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis gegenüber. Die männlichen Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis traten im Alter von 12,9 Jahren (N=16, IQR: 12,1 – 13,8) in die Pubertät ein. Die männlichen Patienten ohne Hashimoto-Thyreoiditis kamen im Median mit 12,9 Jahren (N=73, IQR: 12,2 – 13,7) in die Pubertät.

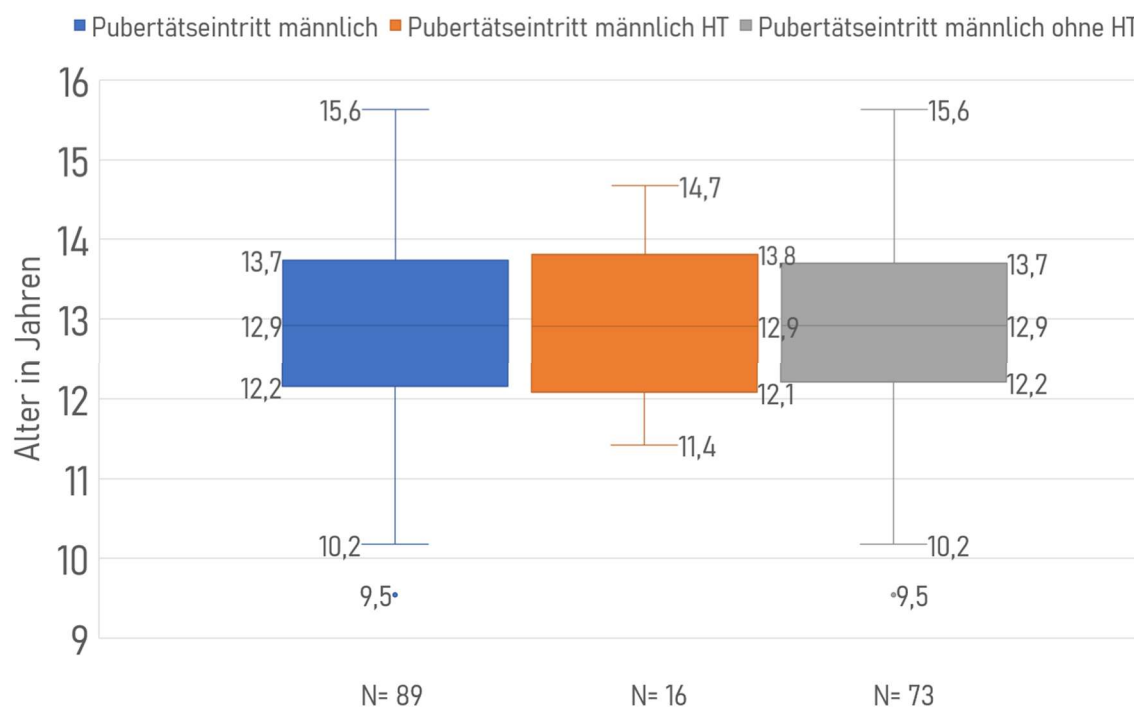


Abbildung 9: Alter bei Pubertätseintritt bei männlichen Patienten mit T1D

Das geschlechtsspezifische Alter bei Pubertätseintritt männlicher Patienten ist dargestellt. Die X-Achse zeigt einmal die gesamte männliche Kohorte (blau), Jungen mit Hashimoto-Thyreoiditis (HT, orange) und Jungen ohne HT (grau). Die Y-Achse zeigt das Alter in Jahren. Das Box-Plot zeigt den Median und die 25. und 75. Perzentile. Der obere bzw. untere Whisker zeigt die Extreme ohne Ausreißer. Ausreißer nach oben und unten sind durch Punkte gekennzeichnet.

Bei 29 Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis wurde die Diagnose vor der Pubertät gestellt. Zwei Kinder waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Tanner-Stadium 2, ein Kind bereits in Stadium 4. Zudem konnte gezeigt werden, dass Jungen mit einer zusätzlichen Hashimoto-Erkrankung (MW=13,0; SD=0,95; N=16) nicht signifikant später in die Pubertät eintreten als Jungen ohne eine Hashimoto-Erkrankung (MW=13,0; SD=1,45; N=73) ($p=0,96$). Mithilfe des t-Tests konnte gezeigt werden, dass Mädchen mit HT (MW=11,1; SD=0,95; N=16) signifikant später in die Pubertät eintraten als Mädchen mit Typ-1-Diabetes ohne Hashimoto-Thyreoiditis (MW=12,1; SD=1,78; N=52) ($p=0,006$).

3.4.3 Screening auf schilddrüsenspezifische Antikörper

Das erstmalige Auftreten von TPO-AK bzw. Tg-AK bei Kindern und Jugendlichen mit gesicherter Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis ist in Abbildung 10 dargestellt. Zu erkennen ist, dass der TPO-AK im Median 0,9 Jahre (N=44, IQR: 0 – 3,5) nach Manifestation des Typ-1-Diabetes im Blut laborchemisch nachgewiesen werden konnte. Der Tg-AK konnte im Median nach einem Jahr (N=37, IQR: 0 – 4,2) im Blut detektiert werden. Spätestens 11,1 Jahre nach Diabetesmanifestation war der TPO-AK positiv nachweisbar. Maximal 12 Jahre nach Diabetesmanifestation waren Tg-AK zum ersten Mal positiv nachweisbar.

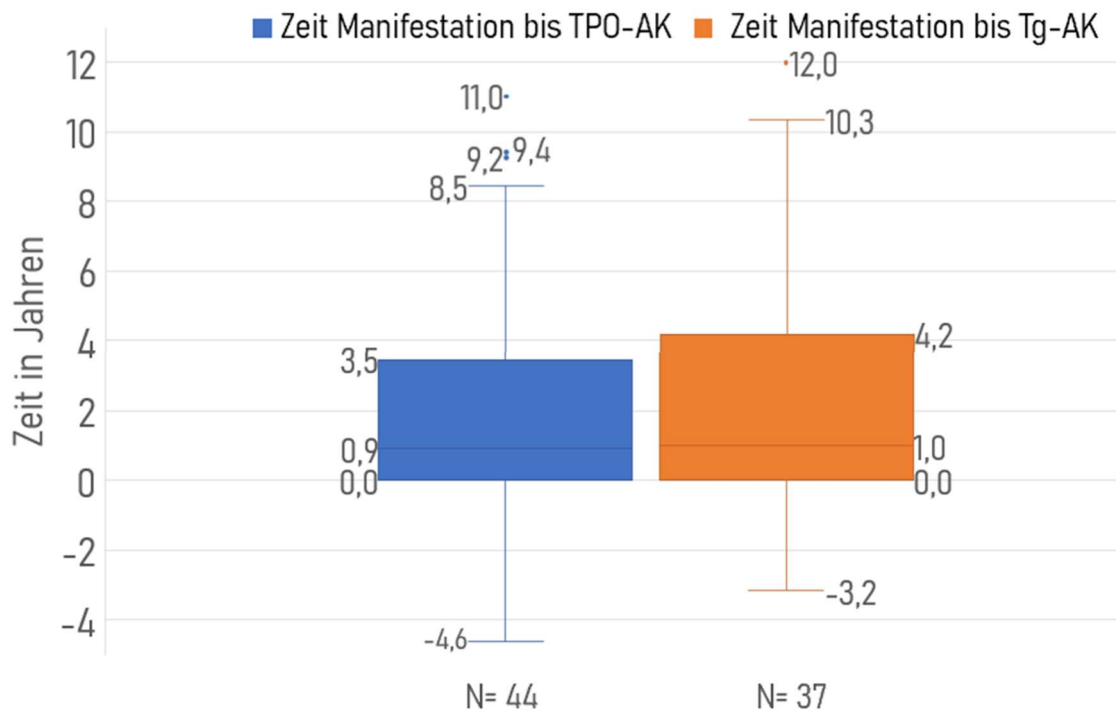


Abbildung 10: Zeitspanne von Diabetesmanifestation bis zum Auftreten von schilddrüsenspezifischen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen mit HT

Zeit bis zum Auftreten schilddrüsenspezifischer Antikörper. Die X-Achse zeigt Thyreoperoxidase- Antikörper = TPO-AK in Blau und Thyreoglobulin-Antikörper = Tg-AK in Orange in der Hashimoto- Thyreoiditis-Kohorte (HT). Die Y-Achse zeigt die Zeit in Jahren. Das Box-Plot zeigt den Median und die 25. und 75. Perzentile. Der obere bzw. untere Whisker zeigt die Extreme ohne Ausreißer. Ausreißer nach oben und unten sind durch Punkte gekennzeichnet.

Bei insgesamt drei Kindern und Jugendlichen mit der bestätigten Diagnose Hashimoto-Thyreoiditis konnten bereits vor der Diabetesmanifestation schilddrüsenpezifische Antikörper im Blut (N=3, M= -3,5; IQR: -4,6 – -3,2 Jahre) nachgewiesen werden.

90% der Kinder und Jugendlichen aus der Tübinger Kohorte, die zusätzlich eine Hashimoto-Thyreoiditis entwickelten, wiesen nach dem 6. Lebensjahr mindestens einen schilddrüsenpezifischen Antikörper (TPO-AK oder Tg-AK) auf. 85 % der Kinder und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis waren beim erstmaligen Nachweis von schilddrüsenpezifischen Antikörpern jünger als 15 Jahre. Der späteste Nachweis eines schilddrüsenpezifischen AK erfolgte im Alter von 26 Jahren.

In Abbildung 11 ist ein Boxplot Diagramm zu sehen, welches die Kinder und Jugendlichen der Kohorte einschließt, die im Beobachtungszeitraum positiv auf einen schilddrüsenpezifischen Antikörper getestet wurden, bei denen aber keine Hashimoto-Thyreoiditis diagnostiziert wurde. Zu sehen ist, dass die TPO-AK im Mittel 4,75 Jahre (N=53, IQR: 0,2 – 8,7) nach Manifestation positiv wurden und die Tg-AK nach 2,42 Jahre (N=20, IQR: 1,1 – 6,7) nach Manifestation.

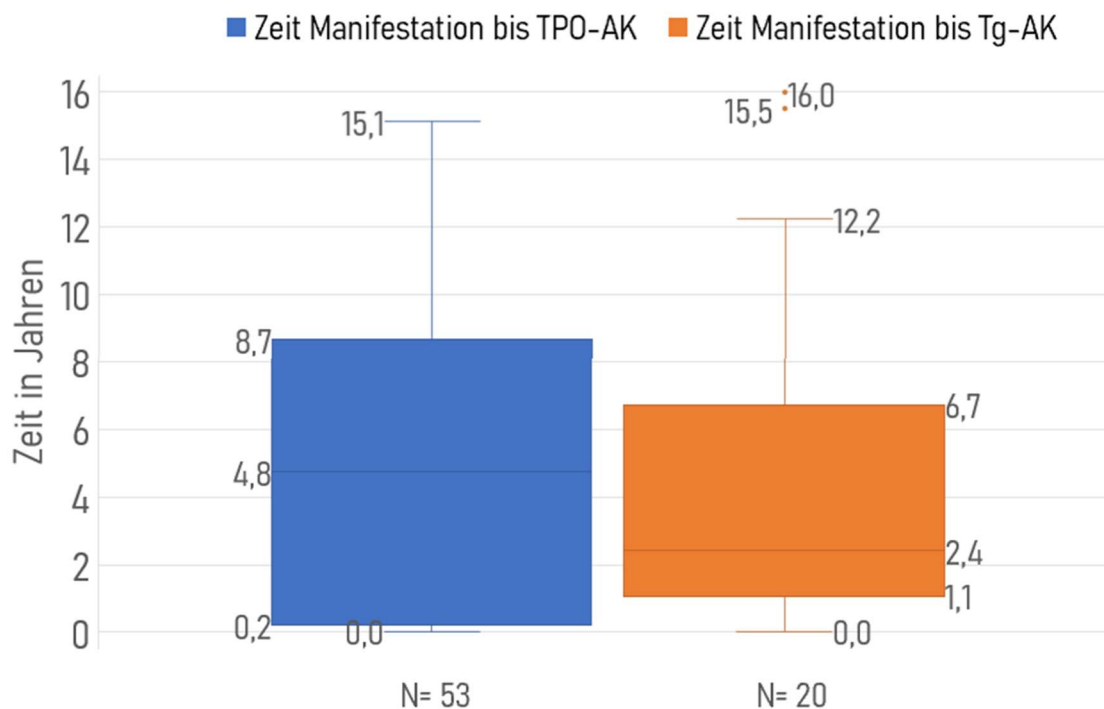


Abbildung 11: Zeitspanne von Diabetesmanifestation bis zum Auftreten von SD-AK bei Kindern und Jugendlichen ohne HT

Zeit bis zum Auftreten schilddrüsenpezifischer Antikörper. Die X-Achse zeigt Thyreoperoxidase- Antikörper = TPO-AK in Blau und Thyreoglobulin-Antikörper = Tg-AK in Orange in der Hashimoto- Thyreoiditis-Kohorte (HT). Die Y-Achse zeigt die Zeit in Jahren. Das Box-Plot zeigt den Median und die 25. und 75. Perzentile. Der obere bzw. untere Whisker zeigt die Extreme ohne Ausreißer. Ausreißer nach oben und unten sind durch Punkte gekennzeichnet.

Mithilfe des t-Test konnte gezeigt werden, dass der TPO-AK bei Kindern und Jugendlichen mit einer Hashimoto-Thyreoiditis (MW=1,83; SD=3,34; N=44) ($p=0,006$) signifikant früher nachweisbar war als bei Kindern und Jugendlichen

ohne einer Hashimoto-Thyreoiditis (MW=12,1; SD=1,78; N=53) ($p=0,002$). Beim erstmaligen Auftreten der Tg-AK gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kindern mit und ohne Hashimoto-Thyreoiditis.

3.4.3.1 Vierfeldertafel zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der schilddrüsenspezifischen Antikörper

	Erkrankt	Nicht erkrankt	Gesamt
<i>Test auf TPO positiv</i>	44	53	97
<i>Test auf TPO negativ</i>	1	206	207
<i>Gesamt</i>	45	259	304

Tabelle 3: Vierfeldertafel TPO-AK

Verteilung der Testnachweise der TPO-AK (Thyreoperoxidase-Antikörper = TPO-AK) bei Hashimoto-Erkrankten (Erkrankt) und nicht Hashimoto-Erkrankten (Nicht Erkrankt).

Die Sensitivität auf TPO-AK beträgt 98 %. Die Spezifität beträgt mit 206 von 259 79,5 %. Der Positiv prädiktive Wert (PPW) beträgt 45,4 % und der Negativ Prädiktive Wert (NPW) beträgt 99,5 %.

	Erkrankt	Nicht erkrankt	Gesamt
<i>Test auf Tg-AK positiv</i>	37	20	57
<i>Test auf Tg-AK negativ</i>	8	239	247
<i>Gesamt</i>	45	259	304

Tabelle 4: Vierfeldertafel Tg-AK

Verteilung der Testnachweise auf Tg-AK (Thyreoglobulin-Antikörper = Tg-AK) bei Hashimoto-Erkrankten (Erkrankt) und nicht Hashimoto-Erkrankten (Nicht Erkrankt).

Die Sensitivität auf Tg-AK beträgt 82,2 %. Die Spezifität beträgt mit 239 von 259 92,3 %. Der Positiv prädiktive Wert (PPW) beträgt 64,9 % und der Negativ Prädiktive Wert (NPW) beträgt 96,8 %.

3.4.4 Diagnose Hashimoto-Thyreoiditis

Das in Abbildung 12 dargestellte Box-Plot zeigt das Alter der Kinder und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis zum Zeitpunkt des Nachweises eines schilddrüsenpezifischen Antikörpers (TPO-AK oder Tg-AK). Zu sehen ist, dass die Patienten im Median 10,5 (N=45, IQR: 7,9 – 13,4) Jahre alt waren.

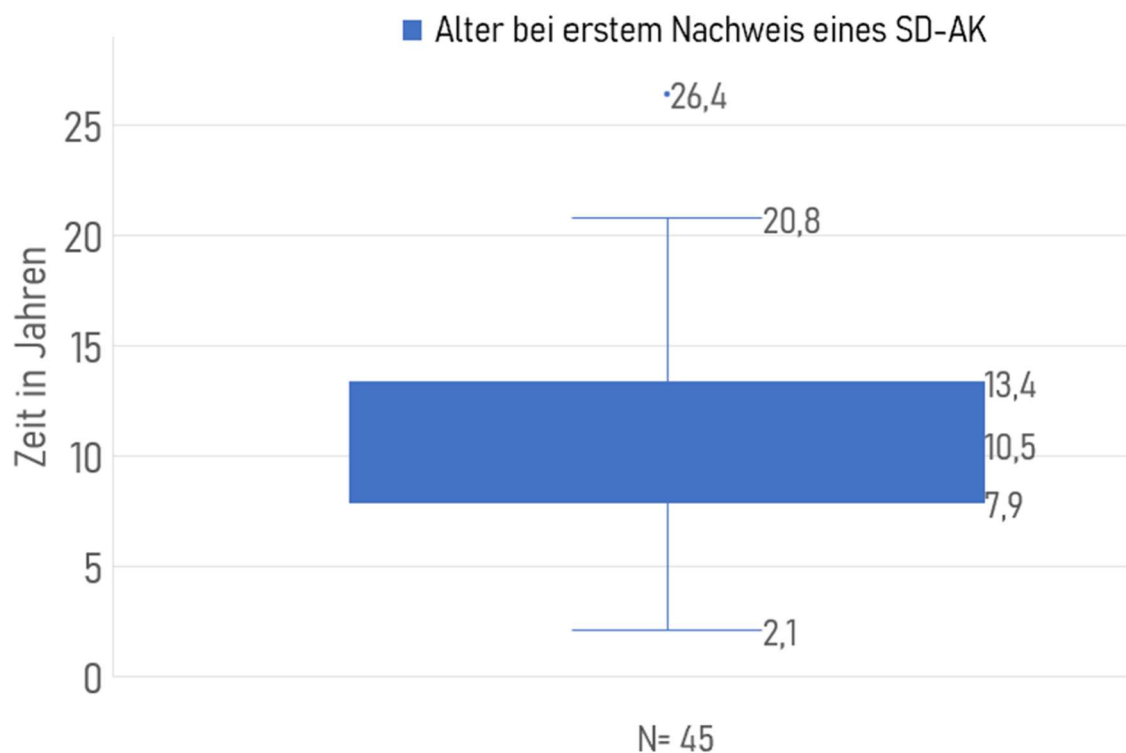


Abbildung 12: Alter bei Nachweis eines SD-AK bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis

Das Alter bei erstmaligem Nachweis eines schilddrüsenpezifischen Antikörpers (= SD-AK; Thyreoperoxidase-Antikörper oder Thyreoglobulin-Antikörper) ist dargestellt. Die Y-Achse zeigt die Zeit in Jahren. Das Box-Plot zeigt den Median und die 25. und 75. Perzentile. Der obere bzw. untere Whisker zeigt die Extreme ohne Ausreißer. Ausreißer nach oben und unten sind durch Punkte gekennzeichnet.

Schilddrüsenultraschallbefunde bei Kindern und Jugendlichen mit zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis

Bei den schilddrüsenultraschallischen Untersuchungen der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis wurden verschiedene pathologische Schilddrüsenbefunde erhoben. 15 (33%) Kinder und Jugendliche hatten eine vergrößerte Schilddrüse, 23 (51%) hatten eine normgroße Schilddrüse und fünf (11%) hatten ein verkleinertes Schilddrüsenvolumen. Bei der sonographischen Beurteilung der Echobinnenstruktur der Schilddrüse konnten ebenfalls pathologische Befunde erhoben werden, wobei bei der Mehrzahl (28 Kinder und Jugendlichen) eine inhomogene Schilddrüsenarchitektur dargestellt wurde.

Schilddrüsenhormonsubstitution bei Kindern und Jugendlichen mit zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis

Bei 20 Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis war über den Studienzeitraum in der kinderdiabetologischen Sprechstunde die Stoffwechsellaage euthyreot, weshalb keine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen indiziert war. Bei 25 Kindern und Jugendlichen wurde eine Therapie mit L-Thyroxin durchgeführt. Bei drei von Ihnen wurde diese auch wieder beendet (nach jeweils nach 1; 1,5 bzw. 6 Jahren).

3.4.5 Zeitliche Dynamik der Schilddrüsenautoantikörper

3.4.4.1 TPO-AK im Verlauf

Die Abbildung 13 zeigt den zeitlichen Verlauf der TPO-AK der Kinder und Jugendlichen mit der Diagnose Hashimoto-Thyreoiditis. Von diesen insgesamt 45 Kindern und Jugendlichen hatten 44 Kinder im Beobachtungszeitraum einen positiven Nachweis auf TPO-AK. Im Median war der TPO-AK Titer bei Diabetesmanifestation, was dem Jahr 0 in der Abb. 13 entspricht, bei 754,8 kU/L (N=44, IQR 114,75 - 1842,25). Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der TPO-AK etwas genauer, ist zu erkennen, dass 35 Kinder stets TPO-AK-Werte über dem Cut-Off Wert von 60 kU/L hatten. Bei drei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis wurden die TPO-AK-Werte im Beobachtungszeitraum nicht mehr nachweisbar und somit unter dem Cut-Off Wert von 60 kU/L. Bei sieben Kindern und Jugendlichen undulierten die Werte ober- und unterhalb von 60 kU/L im Beobachtungszeitraum. Die Höhe der Antikörper-Titer war dabei sehr unterschiedlich. Dabei zeichnete sich ab, dass die Kinder mit bereits initial hohem Antikörper-Titer auch stets hohe Antikörper-Titer aufwiesen.

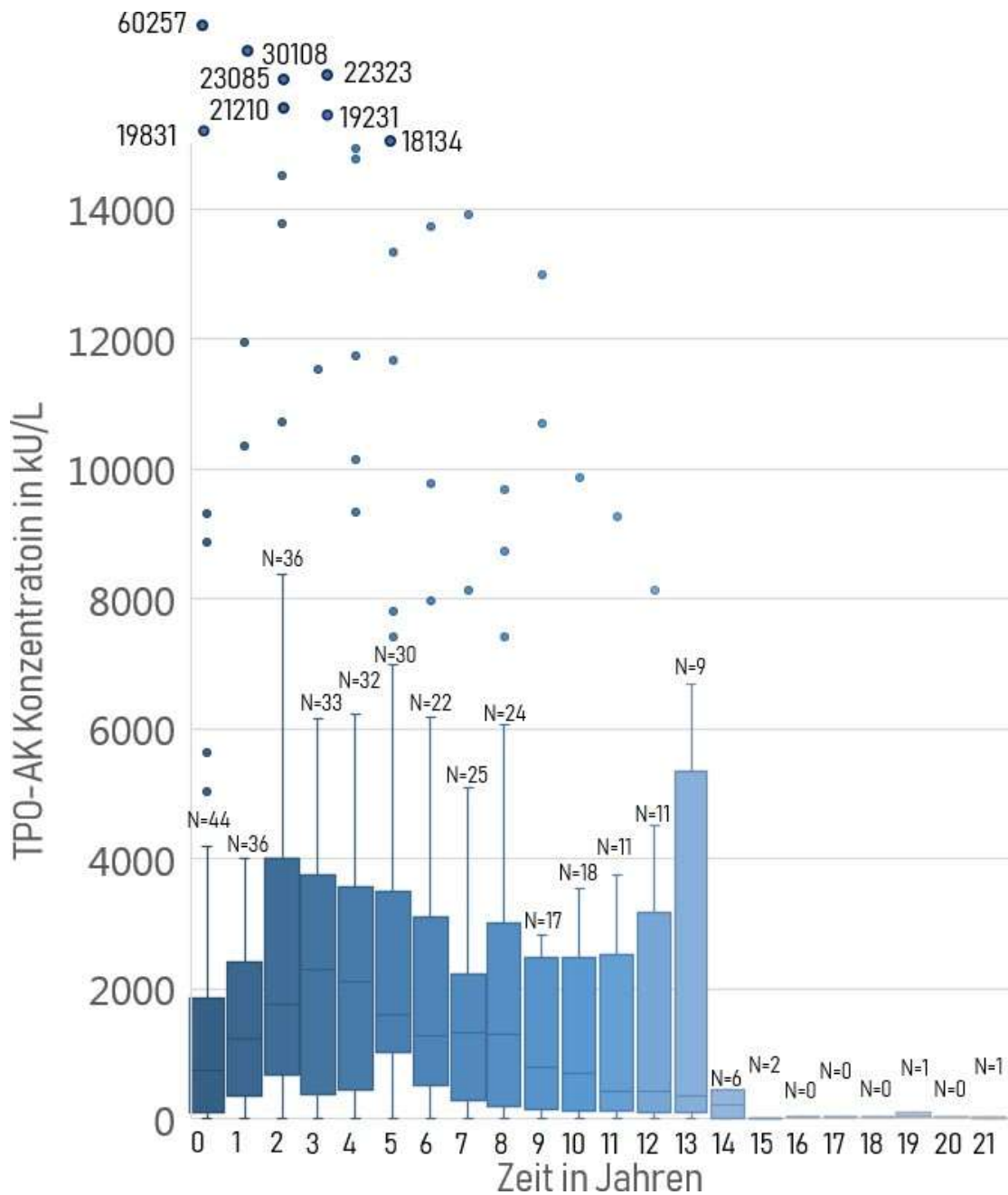


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der TPO-AK bei Kindern und Jugendlichen mit zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis

Die Box-Blots zeigen die Höhe des TPO-AK (Thyreoperoxidase-Antikörper = TPO-AK) im Verlauf der Jahre. Die X-Achse zeigt die Zeit in Jahren bezogen auf das erste Mal (Jahr 0), in dem der TPO-AK nachweisbar war. Die Y-Achse zeigt die TPO-AK Konzentration in kU/L (kU/L = Kilo- Einheiten pro Liter). Das Box-Plot zeigt den Median und die 25. und 75. Perzentile. Der obere bzw. untere Whisker zeigt die Extreme ohne Ausreißer. Ausreißer nach oben und unten sind durch Punkte gekennzeichnet.

3.4.4.2 Tg-AK im Verlauf

Die Abbildung 14 zeigt den zeitlichen Verlauf der Tg-AK der Kinder mit der Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis. Von den insgesamt 45 Kindern und Jugendlichen hatten 37 Kinder im Beobachtungszeitraum einen positiven Nachweis auf Tg-AK. Im Median war der Tg-AK Titer bei Diabetesmanifestation, was dem Jahr 0 in der Abb. 14 entspricht, bei 158,85 kU/L (N=37, IQR 103,05 - 237,5). Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Tg-AK etwas genauer, ist zu erkennen, dass zwölf Kinder stets Tg-K-Werte über dem Cut-off Wert von 60 kU/L hatten. Bei 13 Kindern und Jugendlichen die Tg-AK-Werte negativ und waren somit unter dem Cut-off Wert von 60 kU/L. Bei den restlichen zwölf Kinder und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis undulierten die Werte ober- und unterhalb von 60 kU/L im Beobachtungszeitraum. Die Höhe der Antikörper-Titer war dabei sehr unterschiedlich. Insgesamt kann man keinen konkreten Trend der Tg-AK-Titer verfolgen.

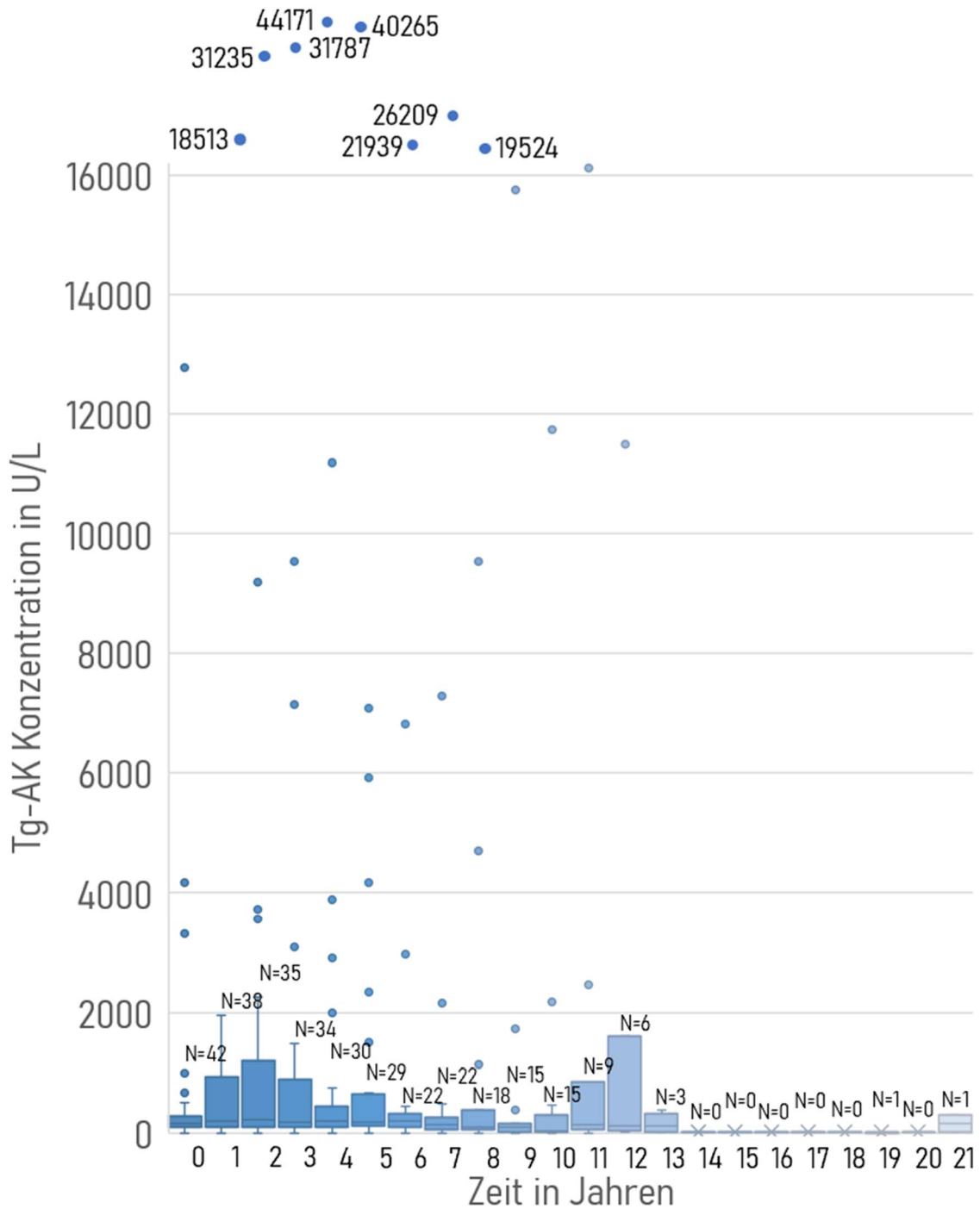


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der Tg-AK bei Kindern und Jugendlichen mit zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis

Die Box-Blots zeigen die Höhe des Tg-AK (Thyreoglobulin-Antikörper = Tg-AK) im Verlauf der Jahre. Die X-Achse zeigt die Zeit in Jahren bezogen auf das erste Mal (Jahr 0), in dem der Tg-AK nachweisbar war. Die Y-Achse zeigt die Tg-AK Konzentration in kU/L (kU/L = Kilo-Einheiten pro Liter). Das Box-Plot zeigt den Median und die 25. und 75. Perzentile. Der obere bzw. untere Whisker zeigt die Extreme ohne Ausreißer. Ausreißer nach oben und unten sind durch Punkte gekennzeichnet.

3.4.6 Hypothetisches TSH-Screening bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis

Jährliches Screening auf erhöhte TSH-Werte:

Das jährliche Screening auf erhöhte TSH-Werte mittels Blutentnahme ist das bisher durchgeführte Prozedere, um Kinder und Jugendliche mit hypothyreoter Stoffwechsellage zu erkennen. Im Folgenden werden hypothetische Szenarien aufgezeigt, bei denen der Screeningabstand für die Kinder und Jugendlichen mit gesicherter Diagnose Typ-1-Diabetes auf pathologische TSH-Werte auf einen zwei- bzw. dreijährigen Abstand ausgeweitet wird. Damit soll untersucht werden, ob es zeitliche Differenzen im Erkennen erhöhter TSH-Werte zwischen den Szenarien gibt. Gleichzeitig soll eruiert werden, ob diese Ausdehnung der Screeningintervalle Auswirkungen auf den Diagnosezeitpunkt der Hashimoto-Thyreoiditis hat. Als pathologische TSH-Werte werden solche $> 6\text{mU/L}$ angesehen. Für diese hypothetischen Auswertungen wurden nur die Kinder und Jugendlichen berücksichtigt, die eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin erhalten haben, da ihre Stoffwechsellage hypothyreot war (N=25).

Die Zeitdifferenz zwischen der Diagnose Hashimoto-Thyreoiditis und dem Beginn einer L-Thyroxin Substitution lag im Median bei null Jahren (N=25, IQR 0 – 2,5). Diese Daten sind in Abbildung 15 in Form eines Box-Plot Diagramms dargestellt. Dabei wurde bei 15 Kindern und Jugendlichen die Substitution direkt bei Manifestation eingeleitet. Eines der 15 Kinder hatte dabei schon vor Manifestation eine Substitution begonnen. Somit ist zu erkennen, dass 60% der Kinder und Jugendlichen mit dem Zeitpunkt der Manifestation der Hashimoto-Thyreoiditis auch direkt eine Substitutionstherapie erhielten. Bei zwei Kinder der 25 substitutionsbedürftig an Hashimoto-Thyreoiditis Erkrankten wurde eine L-Thyroxin Therapie nach einem Jahr eingeleitet, bei drei von ihnen nach 2 Jahren. Fünf der 25 substitutionsbedürftigen Hashimoto Erkrankten erhielten eine L-Thyroxin Therapie nach mehr als drei Jahren. Bei vier Kindern erfolgte bereits vor dem Nachweis eines erhöhten TSH-Wertes eine Substitutionstherapie.

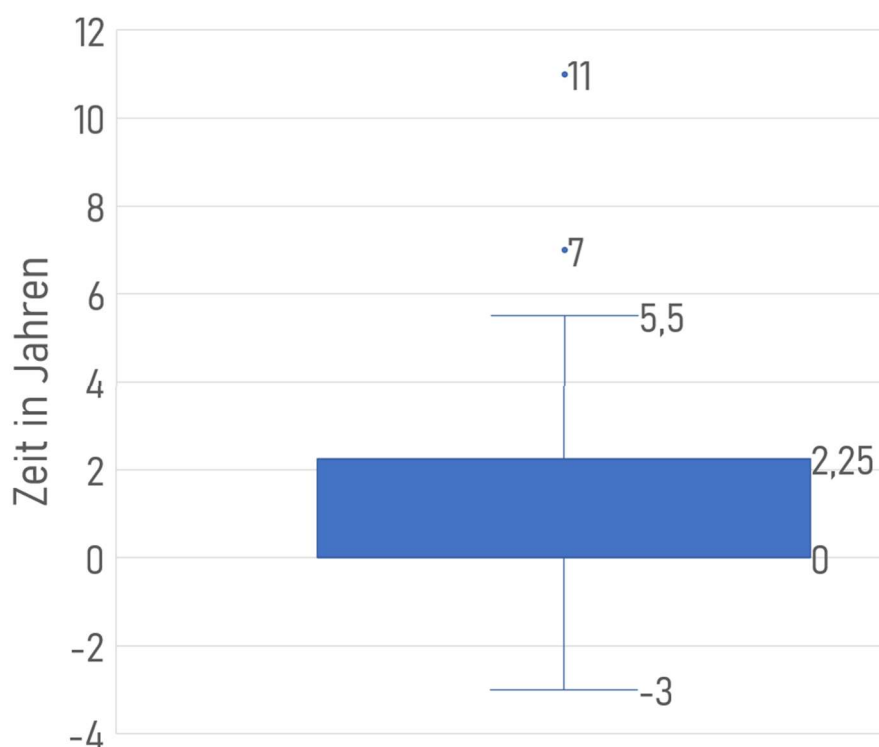


Abbildung 15: Zeitspanne von Manifestation einer Hashimoto-Thyreoiditis bis Beginn der Substitutionstherapie (N=25)

Die Zeit in Jahren von Erstdiagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis bis zum Beginn einer Substitutionstherapie mit L-Thyroxin (blau) ist dargestellt. Die Y-Achse zeigt die Zeit in Jahren. Das Box-Plot zeigt den Median und die 25. und 75. Perzentile. Der obere bzw. untere Whisker zeigt die Extreme ohne Ausreißer. Ausreißer nach oben und unten sind durch Punkte gekennzeichnet.

Zweijähriges Screening auf erhöhte TSH-Werte:

Wenn ein zweijähriges Screening auf erhöhte TSH-Werte für die Kohorte der substitutionsbedürftig an Hashimoto-Thyreoiditis Erkrankten durchgeführt würde, wäre bei 16 der 25 Kinder und Jugendlichen kein Verzug der Einleitung einer Substitutionstherapie mit L-Thyroxin zu verzeichnen. Bei drei der 25 Kinder und Jugendlichen wurde eine Substitutionstherapie bereits vor Diabetesmanifestation durchgeführt.

Bei 6 Kindern wäre der pathologisch erhöhte TSH-Wert bei einem zweijährigen Screeningintervall ein Jahr später erfolgt als in einem einjährigen Screeningintervall.

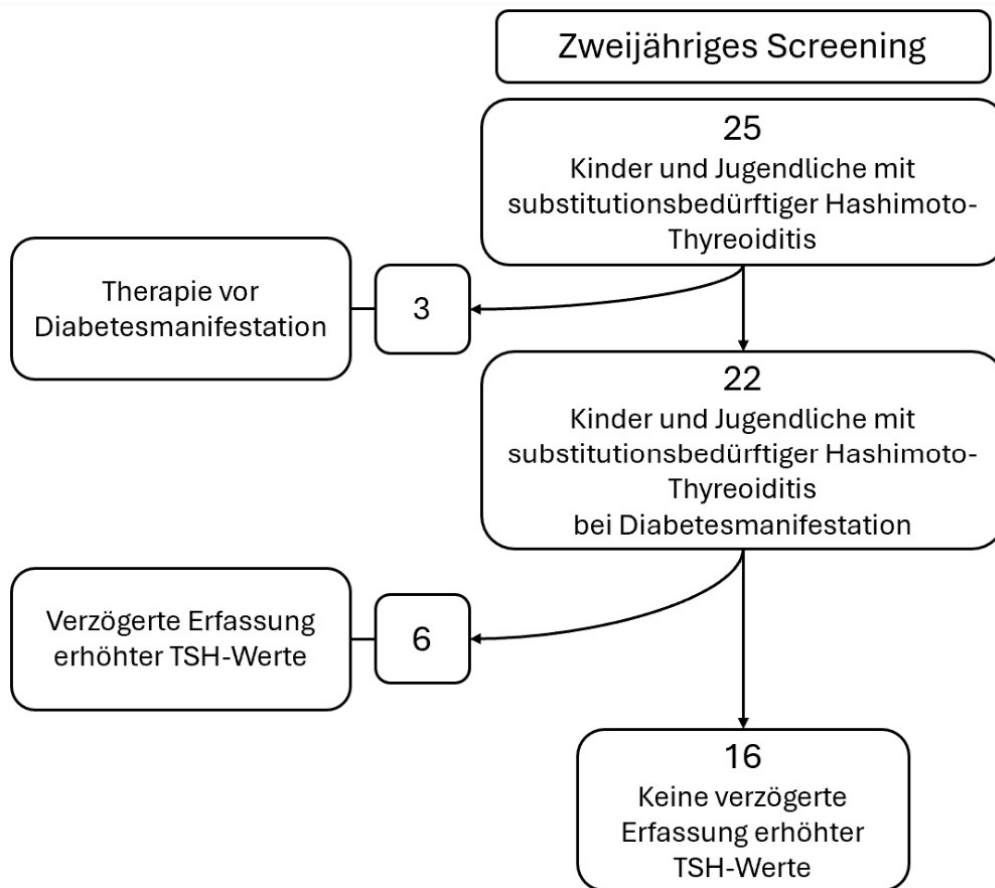


Abbildung 16: Zweijähriges hypothetisches Screening mittels TSH

Das Flussdiagramm zeigt ein zweijähriges Screening bei Kindern mit substitutionsbedürftig an Hashimoto-Thyreoiditis Erkrankten (N=25). Bei 3 Kindern begann die Substitutionstherapie vor der Diabetesmanifestation. Bei 6 Kindern verzögerte sich die Erkennung eines pathologisch erhöhten TSH-Wertes um jeweils ein Jahr, also bis zum darauffolgenden Jahr. Bei 17 Kindern gab es keine Verzögerung.

Dreijährliches Screening auf erhöhte TSH-Werte:

Wenn ein dreijähriges Screening auf pathologisch erhöhte TSH-Werte für die Kohorte der substitutionsbedürftig an Hashimoto-Thyreoiditis Erkrankten durchgeführt würde, wäre bei 9 der 25 Kinder und Jugendlichen kein Verzug der Einleitung einer Substitutionstherapie mit L-Thyroxin zu verzeichnen. Bei drei der 25 Kinder und Jugendlichen wurde eine Substitutionstherapie bereits vor Diabetesmanifestation durchgeführt.

Bei 13 Kindern wäre der pathologisch erhöhte TSH-Wert bei einem dreijährigen Screeningintervall zwei Jahre später aufgefallen als bei einem einjährigen Screeningintervall.

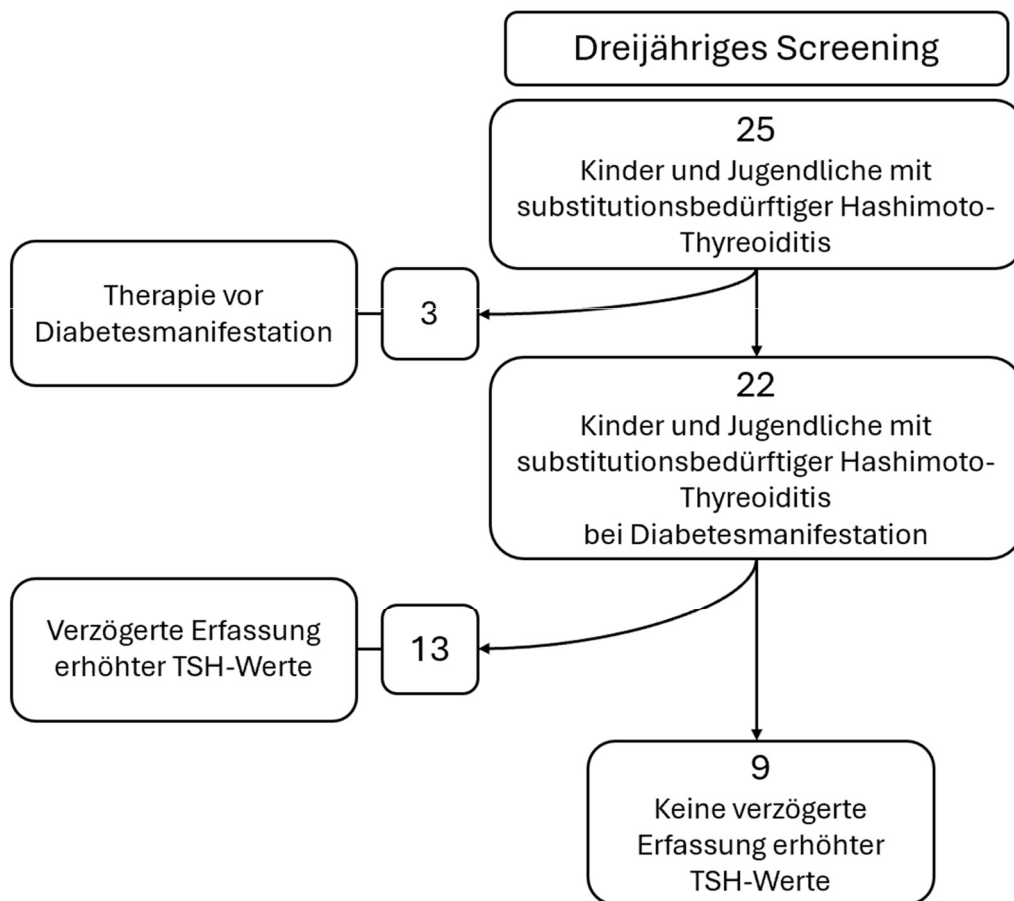


Abbildung 17: Dreijähriges hypothetisches Screening mittels TSH

Das Flussdiagramm zeigt ein dreijähriges Screening bei Kindern mit substitutionsbedürftig an Hashimoto-Thyreoiditis Erkrankten (N=25). Bei 3 Kindern begann die Substitutionstherapie vor der Diabetesmanifestation. Bei 13 Kindern verzögerte sich die Erkennung eines pathologisch erhöhten TSH-Wertes um jeweils zwei Jahre, also bis zum darauffolgenden Screening. Bei 9 Kindern gab es keine Verzögerung.

4. Diskussion

Die Diskussion gliedert sich entsprechend dem Aufbau des Ergebnisteils. Die Ergebnisse werden kurz zusammengefasst und mit den Angaben aus der Literatur abgeglichen und interpretiert. Es werden zunächst die Daten der Gesamtkohorte bezüglich Epidemiologie und diabetesspezifischer Antikörper beschrieben und interpretiert. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung und Interpretation der Daten auf zusätzliche Autoimmunerkrankungen bei den Kindern und Jugendlichen mit T1D.

Weiter werden die Prävalenz und die zeitliche Dynamik der schilddrüsen-spezifischen Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Hashimoto-Thyreoiditis verglichen und diskutiert.

Anschließend erfolgt eine Darstellung und Interpretation der Daten von Kindern und Jugendlichen mit zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis bezüglich epidemiologischer Daten und zeitlicher Dynamik von schilddrüsen-spezifischen Antikörpern. Die verschiedenen aktuellen Screeningempfehlungen der Fachgesellschaften (American Diabetes Association, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes sowie die Deutschen Diabetes Gesellschaft) werden verglichen und diskutiert. Außerdem werden die verschiedenen Screeningvarianten aus Kapitel 3.4.6 erläutert.

Im Folgenden werden die Stärken und Schwächen der Arbeit analysiert, sowie mögliche Fehlerquellen der hier erbrachten Ergebnisse reflektiert.

Abschließend erfolgt eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse und mögliche Schlussfolgerungen der aus den Daten gewonnenen Erkenntnissen werden abgeleitet.

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse Tübinger Patientendaten aus der Kinderdiabetologie. Insgesamt umfasst die Studie die Daten von 304 Kindern und Jugendlichen mit T1D, wobei insgesamt 2567 Vorstellungen von 1991 bis 2022 dieser Kinder und Jugendlichen erfolgten und entsprechend in den Datensatz aufgenommen wurden.

Das Alter bei Diabetesmanifestation lag, wie in Kapitel 3.1 gezeigt, im Median bei 8,6 Jahren. 45% der 304 Kinder und Jugendlichen mit T1D waren weiblich. Im Vergleich dazu waren 42% der 45 Kinder und Jugendlichen mit zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis männlich. Von den 45 Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis mussten 25 aufgrund ihrer hypothyreoten Stoffwechsellaage mit L-Thyroxin behandelt werden, 20 von ihnen waren euthyreot.

In der oben beschriebenen Kohorte der 304 Kinder und Jugendlichen mit T1D, entwickelten 21% eine zusätzliche Autoimmunerkrankung. Mit knapp 15 % war eine Hashimoto-Thyreoiditis die häufigste autoimmune Komorbidität.

Aufgrund der Vielzahl an Ergebnissen werden im Folgenden nicht alle Auswertungen einzeln beschrieben und interpretiert. Stattdessen fokussiert sich die Darstellung auf ausgewählte Ergebnisse, die unserer Einschätzung nach als besonders relevant anzusehen sind, wie oben beschrieben.

4.2 Schilddrüsenspezifische Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Hashimoto-Thyreoiditis

Häufigkeit und zeitlicher Verlauf der schilddrüsenspezifischen Antikörper

Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes haben eine erhöhte Prävalenz von schilddrüsenspezifischen Antikörpern (TPO-AK und Tg-AK) [23]. Es zeigte sich in unserer Kohorte eine Prävalenz von TPO-AK von 32% und von Tg-AK von 19%. Beide Antikörper konnten bei 16 % aller Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes nachgewiesen werden.

Die Häufigkeit von schilddrüsenspezifischen Antikörpern (Tg-AK und/oder TPO-AK) wurde in einer multizentrischen Studie bei 17.000 Menschen mit Typ-1-Diabetes unter 21 Jahren aus Deutschland mit 21,6% angegeben [29]. Laut einer rumänischen Studie von Orzan et al. liegt die Prävalenz von TPO-AK bei Kindern und Jugendlichen mit T1D bei 18,3 % [38].

In einigen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass ein initial positiver TPO-Antikörper bei Diabetesmanifestation ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Schilddrüsenunterfunktion ist [29, 31, 32]. In den hier vorliegenden Daten zeigte sich diesbezüglich kein Unterschied: N=21 entwickeln eine Hashimoto-Thyreoiditis nach initialem TPO-AK Nachweis vs. N=18 entwickeln keine Hashimoto-Thyreoiditis nach initialem TPO-AK Nachweis. Der Unterschied ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nicht signifikant.

Zeitlich gesehen traten die schilddrüsenspezifischen Antikörper unabhängig von der Entwicklung einer Hashimoto-Thyreoiditis bei der Tübinger Kohorte, wie in Kapitel 3.4.3 beschrieben, im Median 2 Jahre nach Diabetesmanifestation auf (TPO-AK M=2,08 Jahre; Tg-AK M=1,96 Jahre). Bei den Kindern und Jugendlichen aus unserer Studie konnte festgestellt werden, dass der TPO-AK bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis im Vergleich zu jenen ohne Hashimoto-Thyreoiditis, signifikant früher nachweisbar war. In der Literatur finden sich wenig Angaben dazu, zu welchem Zeitpunkt erstmalig schilddrüsenspezifische Antikörper nachgewiesen werden konnten. In einem

Review von Kakleas et al. wird beschrieben, dass die Mehrheit der Kinder und Jugendlichen mit T1D 2,5 bis 3 Jahre nach Diabetesmanifestation einen positiven Nachweis auf schilddrüsenspezifische Antikörper (TPO-AK und Tg-AK) haben, was sich mit den erhobenen Daten der Tübinger Kohorte deckt [23].

4.3 Beschreibung der Kohorte mit Hashimoto-Thyreoiditis

4.3.1 Epidemiologische Daten der Kinder und Jugendlichen mit zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis

Von den 304 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes wurde bei 15% (N=45 von 304 Patienten) eine Hashimoto-Thyreoiditis diagnostiziert. Diese erhobenen Daten sind ähnlich den Daten aus dem DPV-Register und weiteren Studien zu epidemiologischen Aspekten bei Kindern und Jugendlichen mit T1D [7, 23, 33-35].

Bei Nachweis von schilddrüsenspezifischen Antikörpern wurde mithilfe einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung die Diagnose Hashimoto-Thyreoiditis gesichert. Im Beobachtungszeitraum wiesen alle 45 betroffenen Kinder und Jugendlichen mindestens einmal einen Antikörper-Titer (Tg-AK und TPO-AK) oberhalb des Referenzbereichs auf. Von diesen 45 Patienten waren bei 36 (80 %) im Verlauf beide schilddrüsenspezifischen Antikörper (Tg-AK und TPO-AK) nachweisbar. In der Literatur findet man ähnliche Daten zur Prävalenz einer Hashimoto-Thyreoiditis bei Kindern und Jugendlichen mit T1D [13, 23].

Von den Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose Hashimoto-Thyreoiditis waren 19 (42%) männlich und 26 (58%) weiblich. In einer Longitudinalstudie der Berliner Charité zeigte sich ebenfalls eine weiblich dominierende Geschlechterverteilung (weiblich: 63% vs. männlich 36 %) bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis [35].

In der Tübinger Kohorte benötigen 55% der Kinder und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen. In der Literatur wird berichtet, dass 40-50 % der Kinder und Jugendlichen mit

Hashimoto-Thyreoiditis ohne gleichzeitig bestehenden T1D eine Substitution mit L-Thyroxin benötigen [36, 37]. Somit zeigte sich kein relevanter Unterschied im Substitutionsbedarf zwischen Patienten mit und ohne zusätzlich bestehendem T1D.

4.4 Schilddrüsen-spezifische Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis

4.4.1 Alter beim Nachweis von schilddrüsen-spezifischem Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis

Wie in Abbildung 12 des Kapitels 3.4.4 dargestellt, liegt das mediane Alter beim erstmaligen Nachweis von schilddrüsen-spezifischen Antikörpern (TPO-AK oder Tg-AK) bei den Kindern und Jugendlichen, welche eine Hashimoto-Thyreoiditis entwickeln, 10,5 Jahren.

In den Studien sowohl von Mantovani et al., als auch von Orzan et al. zeigte sich bei Kindern und Jugendlichen mit T1D eine Häufigkeitszunahme von Schilddrüsenantikörpern (TPO-AK und Tg-AK) mit zunehmendem Alter. In diesen Studien zeigt sich das Maximum an erstmalig nachweisbaren schilddrüsen-spezifischen Antikörpern nach dem 12. Lebensjahr [38, 39]. Dies deckt sich weitestgehend mit der in der Tübinger Kohorte festgestellten Häufigkeit im Alter von 10,5 Jahren.

4.4.2 Zeitliche Dynamik der schilddrüsen-spezifischen Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis

Die schilddrüsen-spezifischen Antikörper konnten im Median bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis direkt oder kurz nach der Diabetesmanifestation detektiert werden.

Bei 3 Kindern und Jugendlichen war bereits vor Diabetesmanifestation die Diagnose Hashimoto-Thyreoiditis mit positivem Nachweis eines

schilddrüsenspezifischen Antikörpers (TPO-AK oder Tg-AK) gestellt worden. Bei 17 von 45 Patienten wurden die Antikörper zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation erstmals positiv festgestellt. Die verbleibenden 25 Kinder und Jugendlichen wiesen in einem Zeitraum von einem Jahr bis maximal 12 Jahren nach Diabetesmanifestation einen der beiden Antikörper auf. In unserer Studie lag der Median für den erstmaligen Nachweis nach Manifestation für TPO-AK bei 11 Monaten und für Tg-AK bei 12 Monaten.

In einer Studie von Orzan et al. wurde gezeigt, dass TPO-AK im Median fünf Jahre nach der Diabetesmanifestation nachweisbar sind und damit deutlich später als in unserem Patientenkollektiv. Diese Studie gibt allerdings kein Zeitintervall an, in welchem der TPO-AK nach Diabetesmanifestation bestimmt wurde [38]. Ein Review von Kakleas et al. zeigt auf, dass die Mehrheit der Kinder und Jugendlichen bereits 2,5 bis 3 Jahre nach Diabetesmanifestation erstmalig schilddrüsenspezifische Antikörper (TPO-AK und Tg-AK) aufweist, was mit den erhobenen Daten der Tübinger Kohorte übereinstimmt [25].

In Kapitel 3.4.5 sind die zeitlichen Verläufe der schilddrüsenspezifischen Antikörper der Kinder und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis dargestellt. Während Kinder mit hohem Titer von TPO-AK in der Regel auch weiterhin hohe Werte zeigten, nahmen die TPO-AK-Titer bei den restlichen Kindern im Verlauf der Jahre insgesamt eher ab. Für die Tg-AK konnte in unserer Erhebung kein klarer Trend hinsichtlich der Titerverläufe aufgezeigt werden.

Auch in einer amerikanischen Längsschnittstudie zum Antikörperverlauf bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes zeigten die Kinder mit anfangs positivem TPO-AK-Titer über die Dauer des Beobachtungszeitraums weiterhin positive Titer. Unklar bleibt hier, ob eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen erfolgt ist [32]. Eine Querschnittsstudie von Ardestani et al. zeigte, dass Kinder und Jugendliche mit einem Typ-1-Diabetes und zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis signifikant höhere Titer an schilddrüsenspezifischen Antikörper aufweisen, als Kinder ohne Typ-1-Diabetes [40].

In einer Studie von Umpierrez et. al. zeigten Kinder und Jugendliche mit positivem Nachweis von TPO-Antikörpern bei Diabetesmanifestation ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hashimoto-Thyreoiditis [32]. Es bleibt jedoch offen, welche Konsequenz ein Nachweis von schilddrüsenpezifischen Antikörpern (TPO-AK oder Tg-AK) ohne pathologische Veränderungen von TSH und fT4/fT3 mit sich bringt. Erst durch den Nachweis eines schilddrüsenpezifischen Antikörpers in Verbindung für die Hashimoto-Thyreoiditis typischen sonographischen Veränderungen lässt sich die Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis stellen.

Zusammenfassend lässt sich Folgendes feststellen:

Bei Kindern und Jugendlichen mit T1D und zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis können zu einem Großteil schilddrüsenpezifische Antikörper bei Diabetesmanifestation oder kurz danach nachgewiesen werden. Auch bei Kindern und Jugendlichen mit T1D ohne zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis können schilddrüsenpezifische Antikörper nachgewiesen werden. Die oben aufgeführten Daten zeigen, dass Kinder und Jugendliche, die eine zusätzliche Hashimoto-Thyreoiditis entwickeln, etwas früher schilddrüsenpezifische Antikörper (TPO-AK und Tg-AK) nach Diabetesmanifestation aufweisen. Jedoch lässt sich durch den alleinigen Nachweis von schilddrüsenpezifischem Antikörper kein Rückschluss über ein mögliches Auftreten einer Schilddrüsenerkrankung ziehen.

4.5 Screening auf Hashimoto-Thyreoiditis bei Kindern und Jugendlichen mit T1D

4.5.1 Screeningempfehlungen der aktuellen Fachgesellschaften

Im Folgenden werden die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften verglichen:

Die American Diabetes Association (ADA) empfiehlt, Menschen mit Typ-1-Diabetes bei Manifestation auf schilddrüsenspezifische Antikörper (TPO-AK und Tg-AK) zu testen. Anschließend soll bei fehlendem Nachweis von schilddrüsenspezifischen Antikörpern jährlich bis alle zwei Jahre das TSH im Blut bestimmt werden. Bei Auftreten von typischen Symptomen einer Schilddrüsenunterfunktion soll eine frühere Diagnostik durchgeführt werden. Besonders bei Patienten, die bei Diabetesmanifestation positiv auf TPO-AK oder Tg-AK getestet werden, besteht ein erhöhtes Risiko, eine Autoimmunthyreoiditis zu entwickeln [25].

Die ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines von 2022 empfehlen bei Diabetesmanifestation ein Screening auf Schilddrüsenenerkrankungen durch Messung von TSH, TPO-AK und Tg-AK im Blut. Bei asymptomatischen Patienten wird empfohlen, dieses Screening (TSH, TPO-AK und Tg-AK) alle zwei Jahre zu wiederholen. Bei familiärer Belastung oder positivem Antikörperstatus sollte das Screening (TSH, TPO-AK und Tg-AK) jährlich durchgeführt werden [27].

Die deutsche S3-Leitlinie *"Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter"* der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfiehlt eine Bestimmung des TSH-Wertes und der schilddrüsenspezifischen Antikörper bei Diabetesmanifestation und anschließend 1-2 jährlich bei asymptomatischen Patienten. Eine häufigere Bestimmung des TSH sollte erfolgen, wenn Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung, eine Struma oder positive Schilddrüsenautoantikörper vorliegen [11].

Bei Betrachtung der verschiedenen Screeningempfehlungen zeigt sich, dass durch die erhöhte Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit T1D eine verstärkte Aufmerksamkeit gefordert wird. Den verschiedenen Fachgesellschaften gemein ist die Empfehlung von regelmäßigen TSH-Bestimmungen. Auch bei asymptomatischen Patienten soll diese in ein- bis zweijährigen Abständen stattfinden. Für die regelmäßige Bestimmung der schilddrüsenspezifischen Antikörper (TPO-AK und Tg-AK) werden unterschiedliche Algorithmen angegeben. Dabei basiert die Empfehlung, in welchem zeitlichen Abstand sie durchgeführt werden soll, nicht auf evidenzbasierten Daten, sondern vielmehr auf einem Expertenkonsens. Eine Evidenz, wie sinnvoll die zeitlichen Abstände zwischen den schilddrüsenspezifischen Screeninguntersuchungen liegen sollen, sind aktuell nicht vorhanden.

Ein weiterer Aspekt, der bereits in Kapitel 4.4.2 aufgezeigt wurde, ist, dass bei Kindern und Jugendlichen mit T1D der Nachweis von schilddrüsenspezifischen Antikörpern (TPO-AK und Tg-AK) stark mit dem Alter korreliert. In Studien aus Deutschland und Österreich ergab sich, dass Kinder unter 12 Jahren 11 % positiv auf Schilddrüsenantikörper getestet wurden, bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren waren es 23 % und bei jungen Erwachsenen zwischen 18 und 30 Jahren 27 % [41]. Diese altersspezifischen Unterschiede finden aktuell in den verschiedenen Screeningempfehlungen keine Beachtung, um eine zeitliche Einschränkung des Screenings zu geben.

4.5.2 hypothetische Screeningvarianten bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis

Nachfolgend wurden verschiedene Varianten betrachtet, um ein Screening für Schilddrüsenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit T1D durchzuführen. Die Ergebnisse aus Kapitel 3.4.6 wurden genutzt, um die hypothetische Analyse zur Festlegung der Screeningintervalle darzustellen und zu diskutieren. Dabei wurden ausschließlich jene Kinder und Jugendliche

berücksichtigt, die nach Diabetesmanifestation eine substitutionsbedürftige Hashimoto-Thyreoiditis entwickelt haben, da nur diese Gruppe durch eine verzögerte Therapieeinleitung Schaden erleiden könnte. Als diagnostisches Mittel für das Screening wurde der TSH-Wert verwendet.

Die Ergebnisse der hypothetischen Screeningvarianten auf pathologisch erhöhte TSH-Werte bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis aus unserer Kohorte zeigten deutliche Unterschiede zwischen dem zwei- und dreijährigen Screening:

Bei einem zweijährig durchgeführten Screening auf erhöhte TSH-Werte konnte gezeigt werden, dass bei 6 Kindern dieser Wert mit einer einjährigen Verzögerung nachgewiesen wurde.

Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass das dreijährig durchgeführte Screening bei 13 Kindern der erhöhte TSH-Wert erst mit einer Verzögerung von 2 Jahren erkannt wurde.

Im Beobachtungszeitraum hatten 11 der 25 Kinder und Jugendlichen mit einer substitutionsbedürftigen Hashimoto-Thyreoiditis nur einmal einen TSH-Wert über 6 mU/L. Bei 4 Kindern stieg der TSH-Wert zunächst an, normalisierte sich jedoch später wieder, bevor er nach einiger Zeit wieder anstieg. Bei 10 Kindern und Jugendlichen wurden über mehrere Jahre hinweg erhöhte TSH-Werte festgestellt. Folglich normalisiert sich der TSH-Wert bei 60% der Kinder und Jugendlichen wieder.

Ein erhöhter TSH-Wert allein stellt noch keine Erkrankung dar. In der Literatur finden sich ebenfalls Studien zu TSH-Messungen: Lazar et al. konnten zeigen, dass der TSH-Wert bei mehr als 40 % der Studienteilnehmer nach einer erneuten Messung im darauffolgenden Jahr wieder im Normbereich lag. Das Besondere an dieser Studie war, dass die Kinder und Jugendlichen zunächst keine Schilddrüsenerkrankung aufwiesen. Über fünf Jahre hinweg normalisierte sich der TSH-Wert bei 70 % der Patienten, bei denen zu Beginn der Studie ein erhöhter Wert gemessen wurde [42, 43].

Die Auswertung unserer Daten verdeutlicht, dass durch kürzere Screeningintervalle häufiger erhöhte TSH-Werte detektiert werden. Nun stellte sich die Frage, ob durch die Messung eines erhöhten TSH-Wertes eine therapeutische Konsequenz entsteht. Es konnte gezeigt werden, dass sich ein einmalig erhöhter TSH-Wert bei den Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto und T1D in mehr als der Hälfte der Fälle wieder normalisiert. Dies spiegelte sich auch in der Studie von Lazer et al. wider, wobei zu berücksichtigen ist, dass es sich bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen um gesunde Probanden handelte. [42].

Es ist zweifelsfrei relevant, der Hashimoto-Thyreoiditis bei der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes Bedeutung beizumessen, da sie die häufigste assoziierte Autoimmunerkrankung bei T1D darstellt. Der TSH-Wert kann hierbei als Screening-Parameter dienen, gibt jedoch keine Indikation zur Schilddrüsenhormontherapie. Wie oben beschreiben, kann dieser sich wieder normalisieren. Für die Einschätzung der Notwendigkeit einer Substitutionstherapie sind die peripheren Schilddrüsenhormone notwendig, da sie eine Indikation für die Schilddrüsenhormontherapie liefern.

Im Folgenden sollen nochmals die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien (American Diabetes Association, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines und der S3-Leitlinie der DDG) mit den in Kapitel 4.4 und 4.5.2 diskutierten Ergebnissen verglichen werden:

Bestimmung von TSH und schilddrüsenpezifischen AK bei Diabetesmanifestation:

Die gleichzeitige Bestimmung des TSH-Wertes sowie der schilddrüsenpezifischen Antikörper (TPO-AK und Tg-AK) bei Diabetesmanifestation erscheint sinnvoll. Das häufigste Auftreten einer Hashimoto-Thyreoiditis ist zeitgleich mit der Diabetesmanifestation. Klinische Symptome, die im Rahmen der Manifestation auftreten, können möglicherweise auf eine Schilddrüsenunterfunktion hinweisen, müssen aber nicht zwangsläufig

vorhanden sein [43-45]. Durch die gleichzeitige Bestimmung der schilddrüsenpezifischen Antikörper in Verbindung mit der Messung des TSH-Wertes können Kinder und Jugendliche mit einem erhöhten Risiko für eine Hashimoto-Thyreoiditis identifiziert werden. Zudem ermöglicht die Bestimmung des TSH-Wertes einen Überblick über die Schilddrüsenhormonachse.

Bestimmung von schilddrüsenpezifischen AK im Verlauf:

Die regelmäßige Bestimmung von schilddrüsenpezifischen Antikörpern (TPO-AK und Tg-AK) nach Diabetesmanifestation erscheint wenig sinnvoll. Der Nachweis dieser Antikörper allein stellt keine Erkrankung dar. Ebenso konnte, wie in Kapitel 3.4.5 und 4.2 beschrieben, kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Antikörper-Titer und dem Auftreten einer Hashimoto-Thyreoiditis gefunden werden. Die laborchemische Bestimmung der schilddrüsenpezifischen Antikörper kosten laut EBM-Ziffer 32502 7,50 € [46]. Durch die jährliche Messung entstehen enorme Kosten, ohne das daraus direkt eine therapeutische Konsequenz abgeleitet werden kann.

Sollte dennoch ein Screening auf schilddrüsenpezifische Antikörper durchgeführt werden, wäre eine zeitliche Einschränkung ratsam, da die Prävalenz und die altersabhängige Verteilung dieser Antikörper variiert. Der Zeitraum, in dem das Screening durchgeführt werden könnte, lässt sich auf maximal 12 Jahre nach Diabetesmanifestation und ab einem Alter von 6 Jahren einschränken.

Bestimmung von TSH-Werten im Verlauf:

Wie die verschiedenen hypothetischen Screeningszenarien zeigen, führt ein größerer Screeningabstand zu Verzögerungen bei der Detektion pathologisch erhöhter TSH-Werte: Bei einem zweijährigen Screening werden 25 %, bei einem dreijährigen 50 % der Kinder und Jugendlichen später erkannt. Es empfiehlt sich folglich, ein jährliches Screening durchzuführen, um festzustellen, ob sich der Wert normalisiert oder eine Substitutionsbedürftigkeit von Schilddrüsenhormon ergibt.

4.6 Schwächen und Stärken dieser Promotionsarbeit

In diesem Abschnitt erfolgt eine Analyse der Stärken und Schwächen der Arbeit. Dadurch, dass die Daten retrospektiv aus bereits vorhandenen Akten entnommen wurden und die Patienten teilweise schon seit mehreren Jahren nicht mehr an der Universitätsklinik Tübingen betreut werden, entstanden Datenlücken, die im Nachhinein nicht mehr geschlossen werden konnten. Durch die große Datenmenge und Erstellung der Datenbank aus Daten, die über einen sehr langen Zeitraum erhoben wurden, ist es nicht auszuschließen, dass hierbei Fehler bei der Übertragung passiert sind. Es ist zudem möglich, dass teilweise Kinder und Jugendliche nach dem Beobachtungszeitraum eine Hashimoto-Thyreoiditis entwickelt haben. Diese Entwicklung wurde in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst, da sie außerhalb des festgelegten Beobachtungszeitraums lag.

Weiter gilt zu beachten, dass die Zahl der Kinder und Jugendlichen mit T1D und Hashimoto-Thyreoiditis in der vorliegenden Arbeit relativ klein ist (N=45). Dies muss sicherlich als größte Schwäche gewertet werden.

Die Studie basiert ausschließlich auf Kindern und Jugendlichen aus der Kinderdiabetologie in Tübingen. Weitere Studien in anderen Zentren wären hilfreich, um zu überprüfen, ob die Ergebnisse der Promotionsarbeit auch dort zutreffen.

Die Hauptstärke der Studie liegt in ihrem über 20 Jahre andauernden Beobachtungszeitraum, in dem bei allen Kindern und Jugendlichen mit T1D jährlich regelmäßig die schilddrüsenspezifischen Antikörper (TPO-AK und Tg-AK) gemessen wurden.

Weiter kann positiv hervorgehoben werden, dass sich durch die Größe der Kohorte (N = 304) sowie den langen Beobachtungszeitraum mit fast jährlichen Blutentnahmen ein breites Spektrum und ein stabiler Überblick über den Krankheitsverlauf der einzelnen Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes erfassen ließ. Zusätzlich wurden sämtliche Kinder alle drei Monate einer

klinischen Untersuchung unterzogen, bei der ihr körperlicher Zustand beurteilt und dokumentiert wurde.

Zuletzt macht die Altersspanne (Median = 8,6 Jahre, IQR: 5,1 – 12,0) die Patientenkohorte der Kinder und Jugendlichen mit T1D zu einer repräsentativen Untersuchungsgruppe.

4.7 Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit bestätigt werden, dass die Hashimoto-Thyreoiditis die häufigste autoimmune Komorbidität bei Kindern und Jugendlichen mit einem Typ-1-Diabetes ist.

Die schilddrüsen-spezifischen Antikörper konnten im Median bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis direkt oder kurz nach der Diabetesmanifestation nachgewiesen werden (TPO-AK: 11 Monaten, Tg-AK: 12 Monaten).

Kinder und Jugendliche mit T1D, die eine Hashimoto-Thyreoiditis entwickeln, sind tendenziell älter. In 90 % der Fälle treten schilddrüsen-spezifische Antikörper erstmalig nach dem 6. Lebensjahr auf, mit einem medianen Alter von 10,5 Jahren.

Kinder und Jugendliche mit T1D und zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis benötigen in etwa genauso häufig eine Hormonersatztherapie wie Kinder und Jugendliche ohne T1D.

Ein einmalig erhöhter TSH-Wert normalisiert sich bei mehr als 50% der Patienten wieder.

Folgende Empfehlungen lassen sich aus den hier präsentierten Daten, zusammen mit den in der Literatur publizierten ableiten:

Für ein regelmäßiges Screening auf schilddrüsen-spezifische Antikörper (TPO-AK und Tg-AK) bei symptomfreien Kindern und Jugendlichen mit T1D konnte kein Nutzen festgestellt werden. Ein Monitoring von Antikörpern ergibt keinen Hinweis darauf, wann eine Therapie eingeleitet werden muss. Der TSH-Wert reicht in diesem Zusammenhang aus und hat relevanteren diagnostischen Wert.

Sollte dennoch ein Screening auf schilddrüsen-spezifische Antikörper bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen veranlasst werden, sollte dies aufgrund deren Prävalenz und Altersverteilung zeitlich begrenzt werden. Es

könnte auf maximal 12 Jahre nach Diabetesbeginn und ab einem Alter von 6 Jahren begrenzt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit T1D sollte ein jährliches Screening auf Hashimoto-Thyreoiditis mittels TSH-Wert Bestimmung erfolgen. Ein jährliches TSH-Screening sollte empfohlen werden, da es günstig ist und dadurch rechtzeitig erkannt werden kann, wann eine Therapie nötig wird. Kinder und Jugendliche mit auffälligen Schilddrüsenwerten sollten weitergehend untersucht werden, um eine bereits bestehende Hashimoto-Thyreoiditis abzuklären. Zudem sollten Kinder und Jugendliche mit erhöhten TSH-Werten engmaschig überwacht werden, um festzustellen, ob sich der Wert normalisiert oder eine Schilddrüsenpathologie vorliegt.

Eine weiterführende Diagnostik ist bei Kindern und Jugendlichen mit Symptomen einer Hashimoto-Thyreoiditis unerlässlich.

5. Zusammenfassung

Hintergrund/Ziele: Kinder und Jugendliche mit T1D weisen ein erhöhtes Risiko für weitere Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis auf, weshalb aktuell durch die jeweilige Leitlinie der ADA, IPSAD und DDG ein regelmäßiges Screening auf Hashimoto-Thyreoiditis empfohlen wird. Die vorliegende Promotionsarbeit untersucht, zu welchem Zeitpunkt schilddrüsenpezifische Antikörper (Tg-AK und TPO-AK) auftreten und wie sich diese im Verlauf verhalten. Zudem wird untersucht, wann eine Hormonersatztherapie notwendig wird. Ziel ist es, das Screening zu optimieren, um eine wirtschaftlich sinnvolle und patientenschonende Strategie zu entwickeln. Bisher gibt es keine klare Evidenz, in welchem zeitlichen Abstand das Screening sinnvoll ist. Studien zeigen, dass ca. ein Viertel der Kinder und Jugendlichen mit T1D schilddrüsenpezifische Antikörper aufweisen. Internationale Leitlinien empfehlen Screenings in Intervallen von ein bis zwei Jahren, abhängig von Risikofaktoren.

Methoden: Die Promotionsarbeit ist eine retrospektive Analyse von 304 Patienten über einen Zeitraum von 22 Jahren der kinderdiabetologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen, die ab 1998 behandelt wurden. Es wurden lediglich Patienten mit Typ-1-Diabetes eingeschlossen, andere Diabetesformen wie MODY, T2D und andere Diabetesvarianten wurden nicht berücksichtigt. Die erhobenen Daten umfassen unter anderem Schilddrüsen-syntheseparameter (TSH, fT4/fT3) und schilddrüsen-spezifische Antikörper (TPO-AK und Tg-AK). Eine Subgruppe von Kindern und Jugendlichen mit T1D und zusätzlicher Hashimoto-Thyreoiditis wurde anhand schilddrüsen-spezifischer Antikörper (TPO-AK und/oder Tg-AK) und sonographischer Befunde identifiziert. Die Daten wurden aus den Patientenakten erhoben und mit Microsoft Excel statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Von den 304 Kindern und Jugendlichen mit T1D wurden bei 97 Patienten (32 %) TPO-AK und bei 57 Patienten (19 %) Tg-AK nachgewiesen. Bei 49 Kindern (16 %) waren beide Antikörper positiv. Bei 45 Kindern und

Jugendlichen (15 %) wurde eine zusätzliche Hashimoto-Thyreoiditis festgestellt (42 % männlich, 58 % weiblich). Die Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis wurde im Median mit 10,5 Jahren (N=45, IQR: 7,87 – 13,35) gestellt. Bei Patienten mit HT wurden TPO-AK im Median 0,92 Jahre (N=44, IQR: 0 – 3,47) und Tg-AK 1 Jahr (N=37, IQR: 0 – 4,18) nach Diabetesmanifestation nachgewiesen. Der späteste erstmalige Nachweis von schilddrüsenpezifischen Antikörpern erfolgte bis zu 12 Jahre nach Manifestation. Bei Patienten ohne HT wurden TPO-AK im Median 4,75 Jahre (N=53, IQR: 0,21 – 8,67) und Tg-AK 2,42 Jahre (N=20, IQR: 1,07 – 6,73) nach Diabetesmanifestation positiv nachgewiesen. Drei Kinder und Jugendliche hatten bereits vor Diabetesmanifestation einen Nachweis schilddrüsenpezifischer Antikörper, frühestens 4,6 Jahre vor Diabetesmanifestation. Die TPO-Antikörper-Titer bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis variierten stark, wobei Kinder und Jugendliche mit initial hohen Titerwerten auch über die folgenden Jahre hohe Titer aufwiesen. Die Tg-AK-Titer zeigten keine klare Tendenz und variierten individuell ebenfalls stark. Hypothetische Screeningszenarien mittels TSH-Messungen mit zweijährigem und dreijährigem Abstand führten zu einem späteren Nachweis pathologisch erhöhter TSH-Werte. Bei einem hypothetischen zweijährigen Screening wurde ein Verzug bei 6 (25%) Kinder um 1 Jahr festgestellt, bei einem hypothetischen dreijährigen Screening kam es bei 13 (52%) Kinder zu einem verzögerten Feststellen eines pathologisch erhöhten TSH-Wertes um 2 Jahre.

Diskussion/Schlussfolgerung: Es konnte bestätigt werden, dass die Hashimoto-Thyreoiditis die häufigste autoimmune Komorbidität bei Kindern und Jugendlichen mit T1D ist. Schilddrüsenpezifische Antikörper werden häufig direkt bei oder kurz nach der Diabetesmanifestation nachgewiesen. Kinder mit Typ-1-Diabetes und Hashimoto-Thyreoiditis sind meist älter als 6 Jahre. Ein einmalig erhöhter TSH-Wert normalisiert sich in mehr als 50% der Fälle wieder. Für ein regelmäßiges Screening auf schilddrüsenpezifische Antikörper konnte kein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen werden; der TSH-Wert ist therapeutisch entscheidend. Ein jährliches Screening sollte durchgeführt werden, um Verzögerungen bei der Therapieeinleitung zu vermeiden.

6. Literaturverzeichnis

1. Daneman, D., *Type 1 diabetes*. Lancet, 2006. **367**(9513): p. 847-58.
2. DiMeglio, L.A., C. Evans-Molina, and R.A. Oram, *Type 1 diabetes*. Lancet, 2018. **391**(10138): p. 2449-2462.
3. Regnell, S.E. and A. Lernmark, *Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes*. Diabetologia, 2017. **60**(8): p. 1370-1381.
4. Atkinson, M.A., G.S. Eisenbarth, and A.W. Michels, *Type 1 diabetes*. Lancet, 2014. **383**(9911): p. 69-82.
5. NVL-Programm BÄK, K., AWMF, *Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes 2023*. 2023.
6. Ziegler, R. and A. Neu, *Diabetes in Childhood and Adolescence*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(9): p. 146-156.
7. Stahl-Pehe, A., et al., *Prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in Germany from 2002 to 2020: A study based on electronic health record data from the DPV registry*. J Diabetes, 2022. **14**(12): p. 840-850.
8. Neu, A., et al., *Diabetes incidence in children of different nationalities: an epidemiological approach to the pathogenesis of diabetes*. Diabetologia, 2001. **44 Suppl 3**: p. B21-6.
9. Ehehalt, S., et al., *Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany*. Diabet Med, 2008. **25**(6): p. 755-7.
10. Haak, T., et al., *Therapy of Type 1 Diabetes*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019. **127**(S 01): p. S27-S38.
11. Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. DDG, D.G.f.K.u.-d.e.V.D., Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter*. 2023.
12. Hughes, J.W., et al., *Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(12): p. 4931-4937.

13. Prinz, N., et al., *Characteristics of Patients with Type 1 Diabetes and Additional Autoimmune Disease in the DPV Registry*. J Clin Endocrinol Metab, 2021. **106**(9): p. e3381-e3389.
14. Fink, H. and G. Hintze, [*Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): current diagnostics and therapy*]. Med Klin (Munich), 2010. **105**(7): p. 485-93.
15. Weetman, A.P., *An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis*. J Endocrinol Invest, 2021. **44**(5): p. 883-890.
16. Feldkamp, J., [*Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment*]. Dtsch Med Wochenschr, 2009. **134**(49): p. 2504-9.
17. Brent, G.A., *Mechanisms of thyroid hormone action*. J Clin Invest, 2012. **122**(9): p. 3035-43.
18. Wu, G., et al., *Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis*. Front Biosci (Landmark Ed), 2016. **21**(5): p. 1006-12.
19. Mariotti, S., et al., *Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **71**(3): p. 661-9.
20. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 489-99.
21. McGrogan, A., et al., *The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **69**(5): p. 687-96.
22. Triolo, T.M., et al., *Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset*. Diabetes Care, 2011. **34**(5): p. 1211-3.
23. Kakleas, K., et al., *Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM)*. Autoimmun Rev, 2015. **14**(9): p. 781-97.
24. Pearce, E.N., A.P. Farwell, and L.E. Braverman, *Thyroiditis*. N Engl J Med, 2003. **348**(26): p. 2646-55.

25. Silverstein, J., et al., *Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2005. **28**(1): p. 186-212.
26. Kordonouri, O., et al., *Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents*. Pediatr Diabetes, 2009. **10 Suppl 12**: p. 204-10.
27. Frohlich-Reiterer, E., et al., *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes*. Pediatr Diabetes, 2022. **23**(8): p. 1451-1467.
28. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. Vol. 6. Auflage. 2019: Springer Berlin, Heidelberg.
29. Kordonouri, O., et al., *Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey*. Diabetes Care, 2002. **25**(8): p. 1346-50.
30. Burek, C.L., et al., *Thyroid autoantibodies in black and in white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first degree relatives*. Autoimmunity, 1990. **7**(2-3): p. 157-67.
31. Atapattu, N., et al., *The prevalence of diabetes and thyroid related autoantibodies in Sri Lankan children with type 1 diabetes and their unaffected siblings - The utility of a new screening assay*. Front Endocrinol (Lausanne), 2023. **14**: p. 1028285.
32. Umpierrez, G.E., et al., *Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study*. Diabetes Care, 2003. **26**(4): p. 1181-5.
33. Buchmann, M., et al., *Inzidenz, Prävalenz und Versorgung von Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Zeittrends und sozialräumliche Lage*. Journal of Health Monitoring, 2023(2): p. 59--81.
34. Gregory, G.A., et al., *Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022. **10**(10): p. 741-760.

35. Kordonouri, O., et al., *Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty.* Arch Dis Child, 2005. **90**(4): p. 411-4.
36. Demirbilek, H., et al., *Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2007. **20**(11): p. 1199-205.
37. Radetti, G., et al., *The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children.* J Pediatr, 2006. **149**(6): p. 827-32.
38. Orzan, A., et al., *Type 1 Diabetes and Thyroid Autoimmunity in Children.* Maedica (Bucur), 2016. **11**(4): p. 308-312.
39. Mantovani, R.M., L.M. Mantovani, and V.M. Dias, *Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: prevalence and risk factors.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2007. **20**(6): p. 669-75.
40. Ardestani, S.K., et al., *Thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in isfahan, iran.* Iran J Pediatr, 2011. **21**(4): p. 502-8.
41. Warncke, K., et al., *Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database.* Diabetes Care, 2010. **33**(9): p. 2010-2.
42. Lazar, L., et al., *Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1678-82.
43. Klubo-Gwiezdzinska, J. and L. Wartofsky, *Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment.* Pol Arch Intern Med, 2022. **132**(3).
44. Mahmud, F.H., et al., *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes.* Pediatr Diabetes, 2018. **19** Suppl **27**(Suppl 27): p. 275-286.
45. Saari, A., et al., *Early Detection of Abnormal Growth Associated with Juvenile Acquired Hypothyroidism.* J Clin Endocrinol Metab, 2021. **106**(2): p. e739-e748.

46. Bundesvereinigung, K., *Regelungen und Hinweise zur korrekten Beauftragung und Abrechnung von Laborleistungen im ambulanten vertragsärztlichen Bereich sowie Empfehlungen für laboratoriumsmedizinische Stufendiagnostik*. 2014: Richtlinie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

7. Anhang

7.1 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung Kinderheilkunde III unter Betreuung von Apl. Prof. Dr. med. Roland Schweizer durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Apl. Prof. Dr. med. Roland Schweizer, Facharzt, Dr. med. Franziska Liebrich, Ärztin, und Julia Bung, Doktorandin.

Die Datenbank, auf der die Ergebnisse der Promotionsarbeit basieren, wurde unter Anleitung von Apl. Prof. Dr. med. Roland Schweizer von Julia Bung und mir erstellt und dient auch als Grundlage für die Arbeit mit dem Titel „Häufigkeitsverteilung und Zeitpunkt des Auftretens von Zöliakie und Zöliakie-assoziierten Autoantikörpern bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes“.

Die statistische Auswertung wurde nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen und unter Anleitung von Apl. Prof. Dr. med. Roland Schweizer von mir durchgeführt.

Am 19. Mai 2023 wurden Daten aus dieser Arbeit von mir auf dem 57. Diabetes Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Form eines Posters präsentiert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig, nach Anleitung durch Apl. Prof. Dr. med. Roland Schweizer und Dr. med. Franziska Liebrich verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 14.07.2025

7.2 Stammdaten und Verlauf, Sprechstundenbogen der kinderdiabetologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingens

Poliklinische Stelle	Spezial	Datum	Uhrzeit
Familien-Nr.: 2		 UNIVERSITÄTS KLINIKUM TÜBINGEN	
		Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Diabetesambulanz	
Stammdaten und Verlauf			
Diabetesdaten			
Manifestation: _____		spätere stationäre Aufenthalte: _____	
Risiken/Probleme/zusätzliche Erkrankungen: _____		_____	
_____		_____	
Familien- und Schulsituation			
Vater: _____	Name der Geschwister: _____	Geb.-tag _____	Risiken _____
Mutter: _____	_____	_____	_____
Kindergarten/Schule: _____	Familiäre und soziale Situation: _____		
_____	_____		
Therapie			
Insuline: _____	BZ-Messgerät: _____		
_____	_____		
_____	_____		
Pen: _____	Pumpe: _____		
_____	_____		
_____	_____		

Datum:																			
Station:																			
Größe	cm																		
Gewicht	kg																		
RR	mmHg																		
gHb	%																		
HbA1c	%																		
Hst	mg/dl																		
Crea	mg/dl																		
β_2 - μ -Globulin	mg/l																		
Albuminurie	mg/24h																		
Cholesterin gesamt	mg/dl																		
Triglyceride	mg/dl																		
LDL/HDL																			
Bili	mg/dl																		
GOT	IE/l																		
GPT	IE/l																		
γ -GT	IE/l																		
Inselzell-AK	JDF																		
Insulin-AK	U/ml																		
GAD-AK	U/ml																		
IA2-AK	U/ml																		
EM-AK																			
Gladin-AK																			
TG-AK																			
C-Peptid	pmol/l																		
TSH	mU/l																		
FT4	pmol/l																		
TAK	kU/l																		
TPO	kU/l																		
Augenarzt-Kontrolle																			
Pubertätsstadium	n. Tanner																		
Injektionen	Zahl																		
Insulindosis	IE/kgKGdie																		
Diät	KE/die																		
Ernährungsberatung																			
Zusatzmedikation																			



Universitätsklinikum
Tübingen

Klinik für Kinder-
und Jugendmedizin

Diabetes-Pumpen-Sprechstunde

vom:

Vorstellung: mit Mutter
 mit Vater
 allein

Größe: cm

Gewicht: kg

RR: mmHg

Zwischenanamnese:

Hypos:

Hypowahrnehmung:

Erkrankungen:

Sport:

Medikamente/Noxen:

Selbstkontrolle: BZ: x / Tag Scans: x / Tag CGM:

Dokumentation: Smartpix Carelink AGP manuell

Pumpe: Minimed 640 G Accucheek Insight Accucheek Combo

Insulin: Novorapid Humalog

Tagesdosis: gesamt: E $\hat{=}$ E/kg KG/die

Basalrate: E $\hat{=}$ % TD

Bolus: Bolusgaben: /Tag $\hat{=}$ % TD, Bolusrechner:
morgens , vormittags E/KE
mittags , nachmittags E/KE
abends , spät E/KE

Korrektur: 1E senkt um (tags/nachts): mg/dl. Ziel (tags / nachts): mg/dl

Stoffwechsellage: MBG: mg/dl SD: mg/dl stabil labil



Time in range: % (range: - mg/dl)

HbA1c - Sofortmessung (DCA 2000): %



Universitätsklinikum
Tübingen

Klinik für Kinder-
und Jugendmedizin

Diabetes - Sprechstunde

vom:

Vorstellung: mit Mutter
 mit Vater
 allein

Größe: cm

Gewicht: kg

RR: mmHg

Zwischenanamnese:

Hypos:

Hypowahrnehmung:

Erkrankungen:

Medikamente/Noxen:

Sport:

Selbstkontrolle: BZ: x / Tag Scans: x / Tag CGM:

Dokumentation: Smartpix Carelink AGP manuell

Selbständigkeit: BZ Messung: selbst Mutter Vater

Spritzen: selbst Mutter Vater

Aktuelle Therapie:

morgens mittags abends spät (..... Uhr)

Analogon: E

Norm. ins.: E

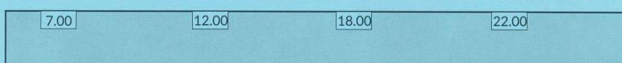
Verz. ins.: E

Mahlz.-Faktor E/KE

Korr.-Faktor 1E Insulin pro BZ-Absenkung um mg/dl

≙ E/kg KG/Tag

Stoffwechsellage: MBG:mg/dl SD:mg/dl stabil labil



Time in range: % (range: - mg/dl)

HbA1c - Sofortmessung (DCA 2000): %

F66/152-07.2019 - UDO

8. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Roland Schweizer und Dr. med. Franziska Liebrich für ihre stets hilfreiche und wertschätzende Unterstützung. Danke, dass ihr immer für mich da wart und mit konstruktiver Kritik und Anregungen zur Seite standet. Auch dem gesamten Team der kinderdiabetologischen Abteilung des UKT danke ich herzlich.

Ein großes Dankeschön geht an Prof. Neu und die DDG für die Möglichkeit, erste Kongresserfahrungen zu sammeln, mein erstes Poster vorzustellen und all die damit verbundenen Erlebnisse zu machen. Ebenso möchte ich mich für das Promotionsstipendium bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Julia, die sich mit großer Präzision um die Erstellung der Datenbank gekümmert hat. Danke, dass du mir geholfen hast, diese Zeit leichter zu machen. Deine Motivation und die gegenseitige Ermutigung, Herausforderungen anzunehmen, waren eine große Hilfe.

Und nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich während dieses Prozesses unterstützt und begleitet haben – sei es in Zeiten mit mehr oder weniger Motivation.