

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

INSTITUT FÜR ALLGEMEINE PATHOLOGIE UND PATHOLOGISCHE ANATOMIE
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Höfler)

Morphologische und immunhistologische Analyse der Expression von IgG4 an chronischen Entzündungen der Schilddrüse

Jan-Friedrich Jokisch

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.- Doz. Dr. M. A. Kremer

2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 25.08.2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.09.2016 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
1 IgG4 assoziierte Erkrankungen	7
1.1 Autoimmun-Pankreatitis und die Entdeckung der IgG4-RD	7
1.2 Zur Nomenklatur der IgG4-RD	8
1.3 Organmanifestationen der IgG4-RD	9
1.4 Epidemiologie der IgG-RD	9
1.5 Pathogenese der IgG4-RD	10
1.6 Das IgG4-Molekül	10
1.6.1 F _{ab} -arm exchange, die Ausbildung eines Halbmoleküls	12
1.6.2 Rheumafaktor-Aktivität von IgG4, NRF	13
1.6.3 Die Produktion von Immunglobulinen	13
1.6.4 Verschiedene Zytokinmuster: T _{h1} - und T _{h2} -Immunantwort	14
1.6.5 Die zytokingesteuerte Regulation der IgG4-Produktion	14
1.6.6 Modifizierte Th2-Immunantwort („modified T _h -type 2 response“)	16
1.7 Klinik der IgG4-RD	16
1.8 Diagnose der IgG4-RD:	17
1.9 Therapie	18
2 Die Funktion der Schilddrüse	20
2.1 Schilddrüsen-Hormone	20
2.2 Makroskopischer Aufbau der Schilddrüse	21
2.3 Morphologie der Schilddrüse	21
2.4 Thyreoiditiden	23
2.4.1 Hashimoto-Thyreoiditis	23
2.4.1.1 Pathogenese der HT	23
2.4.1.2 Morphologie der HT	27
2.4.1.3 Mikroskopische Morphologie der HT	27
2.4.1.4 Klinik der HT	28
2.4.1.5 Diagnostik der HT	29
2.4.1.6 Therapie	30
2.4.2 Subklassifizierungen der HT	30

2.4.2.1	Fibröse Variante der HT	30
2.4.2.2	IgG4-Thyreoditis: Assoziation von IgG4+ HT und der FVHT	33
2.4.2.3	Riedel-Thyreoiditis	35
3	Material und Methoden	37
3.1	Einschlusskriterien	37
3.1.1	Hashimoto-Thyreoiditis (HT)	38
3.1.2	Riedel-Thyreoiditis (RT)	38
3.1.3	IgG4-Thyreoiditis	38
3.2	Routinefärbemethoden	39
3.3	Immunhistochemie	40
3.4	Histopathologische Evaluation der Präparate	41
3.5	Erhebung der histopathologischen Daten	42
3.5.1	Die morphologischen und immunhistologischen Merkmale der HT und der RT	42
3.5.2	Lokalisation des Entzündungsprozesses	42
3.5.3	Fibrose	42
3.5.4	Spezifische Histopathologien der HT	43
3.6	Vergleichskollektiv	44
3.7	Erhebung klinischer Daten	44
3.7.1	OP-Umfang	45
3.7.2	Struma	45
3.7.3	Klinische Beschwerden und Nebendiagnosen	45
3.7.4	Hypothyreose	46
3.7.5	Therapie	46
3.8	Statistische Methoden	46
4	Ergebnisse	47
4.1	Patientenkollektiv	47
4.2	Morphologische Merkmale der HT und der RT	47
4.2.1	Lokalisation der Entzündungsprozesse der SD	49
4.2.2	Lymphozyteninfiltration	49
4.2.3	Oxyphile Metaplasie	50
4.2.4	Plasmazellinfiltrationen	50
4.2.5	Vaskulitis	51
4.2.6	Fibrose	51

4.2.7	IgG4-Positivität bei HT	52
4.2.8	Immunhistologische und morphologische Merkmale der IgG4-positiven HT	53
4.2.9	IgG4-Positivität bei RT	55
5	Diskussion	56
5.1	Prävalenz der IgG4-positiven HT und RT in Zentral-Europa	59
5.2	Kann die Pathogenese der IgG4-RD die geographischen Diskrepanzen erklären?	62
5.3	Autoaggression erklärt die Diskrepanz	62
5.4	Genetische Risikofaktoren für IgG4-RD in der japanischen Population.....	63
5.5	Morphologische Übereinstimmungen der IgG4-positiven HT mit der FVHT	64
5.6	Höhere Prävalenz der FVHT in Mitteleuropa	65
5.7	IgG4-Thyreoiditis: Subklasse der HT oder eigenständige Entität?	67
5.8	IgG4-Thyreoiditis: Subklasse der RT oder eigenständige Entität?	69
5.9	Pathogenetische Zuordnung der IgG4-Thyreoiditis	70
5.10	IgG4: Marker für fibrotischen Prozesse und rapiden Progress	71
5.11	IgG4: Auslösender AK oder protektives Molekül?.....	71
5.12	Funktionelle Monovalenz durch F _{ab} -Arm-Wechsel.....	72
5.13	NRF: Ein neuer Rheumafaktor schützt vor Entzündung	73
5.14	NRF: Falsch positive IgG4-Anfärbungen	74
5.15	Kann ein Zytokinmuster die Morphologie und die Pathogenese der IgG4-RD erklären?	74
5.16	T _{h2} -Immunantwort	74
5.17	T _{reg} -Zellen: Als Zeichen einer T-Zelldysregulation bei IgG4-RD	76
6	Perspektive.....	78
7	Zusammenfassung	79
8	Abkürzungsverzeichnis	80
9	Literaturverzeichnis	83
10	Danksagung	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Morphologische und immunhistologische Befunde der IgG4-assoziierten
Thyreoiditis:..... 48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Antikörper für die Immunhistochemie	40
Tabelle 2: Riedel Thyroiditis	55

1 IgG4 assoziierte Erkrankungen

Das Konzept der Immunglobulin-G4-assoziierten Erkrankung („IgG4-related disease“, IgG4-RD) wurde in der letzten Dekade definiert. Bei der IgG4-RD handelt es sich um eine fibroinflammatorische Multisystemerkrankung, die durch die Ausbildung von Pseudotumoren, storiformen Fibrosen und lymphozytären Infiltrationen - reich an IgG4-exprimierenden Plasmazellen - imponiert. Die entzündlichen Veränderungen können lokal isoliert oder simultan in verschiedenen Organen auftreten. Als systemisches Korrelat lassen sich häufig deutlich erhöhte IgG4-Titer im Serum der Betroffenen bestimmen. [1]

1.1 Autoimmun-Pankreatitis und die Entdeckung der IgG4-RD

Die Autoimmun-Pankreatitis (AIP) kann als „Prototyp“ der IgG4-assoziierten Entitäten angesehen werden, da bei ihr eine IgG4-Assoziation als Erstes nachgewiesen werden konnte.

Bei der AIP handelt es sich um eine relativ „junge“ Erkrankung. Den ersten literarischen Textnachweis einer autoimmunen Pathogenese bei chronischen Pankreatitiden lieferten 1961 Sarles et al.. [2] In ihrer Arbeit beschrieben sie die „primär inflammatorisch-sklerosierende“ Pankreatitis und ordneten sie den Erkrankungen des autoimmunen Formenkreises zu. 1995 veröffentlichten Yoshida et al. [3] eine Arbeit, die die These von Sarles et al. unterstützte. Sie berichteten von einem Pankreatitis-Fall, der mit einer Hyperglobulinämie (inklusive IgG) und mit positiven Autoantikörpern (ANA & Anti-TG) einherging. Das beschriebene Krankheitsbild zeigte ein gutes Ansprechen auf eine systemische Steroidtherapie. Im Transfer auf die Autoimmun-Hepatitis fanden sich viele Übereinstimmungen, so dass Yoshida 1995 das Konzept einer AIP entwarf.

Im Jahr 2001 beobachteten Hamano et. al. den Zusammenhang zwischen AIP und erhöhten IgG4-Werten im Serum japanischer Patienten und subklassifizierten sie als IgG4-assoziierte Pankreatitis. [4] Kamisawa et al. [5] postulierten 2003, dass die

IgG4-assoziierte AIP als „pankreatische Läsion“ einer systemischen „IgG4-related autoimmune disease with extensive organs involvement“ verstanden werden müsste und belegten dies anhand mehrerer Patienten, die simultane peri- und extrapankreatische Entzündungen aufwiesen. Vergleichbare Kohorten konnten die These einer systemischen IgG4-assoziierten Erkrankung bei einer Subklasse von AIP stützen.

Seither findet sich eine Vielzahl von fibroinflammatorischen Prozessen, die in Zusammenhang mit IgG4-RD gesetzt werden. Oft sind mehrere Organe zeitgleich betroffen, sodass mittlerweile von einer systemischen Erkrankung mit unterschiedlichen Organmanifestationen ausgegangen wird. [1]

1.2 Zur Nomenklatur der IgG4-RD

In der Fachliteratur finden sich viele Bezeichnungen für die Immunglobulin-G4-assoziierten Erkrankungen. Dies gestaltet sich sehr verwirrend, da die unterschiedlichen Termini zum Teil krankheitsspezifische Charakteristika beinhalten:

- „IgG4-related systemic disease“
- „IgG4-related autoimmune disease“
- „Multifokale Fibrosklerose“
- „IgG4-multiorgan lymphoproliferative disorder“ (IgG4+ MOLPS)
- „Hyper-IgG4-disease“
- „Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome“ (SIPS)

Um eine einheitliche Nomenklatur bemüht, trafen 2010 japanische Wissenschaftler zusammen und einigten sich auf die Terminologie „IgG4-related disease“ (IgG4-RD). Seit 2012 wird diese Begrifflichkeit international anerkannt, weshalb in dieser Arbeit konsensgerecht der Terminus IgG4-RD verwendet wird. [6] [7]

1.3 Organmanifestationen der IgG4-RD

IgG4-RD lassen sich in diversen Organsystemen (zeitgleich und nacheinander) identifizieren. Zu den beschriebenen Organen, bei denen eine fibroinflammatorische IgG4-assoziierte Entzündung beobachtet werden konnte, gehören u.a.:

Die biliären Organe (Gallengänge und Gallenblase) [8], der Pankreas [9] [10], die Nieren [11] [12], das Retroperitoneum [13] [14], die Aorta [15], die Lunge [8] [16], die Prostata [17], die Haut [18] [19], die Meningen [20], die Speicheldrüsen [21] und die Schilddrüse [21] [22] [23]. Letzteres steht im Fokus dieser Arbeit und wird in einem eigenen Abschnitt detailliert beschrieben.

1.4 Epidemiologie der IgG-RD

Valide epidemiologische Daten der IgG4-RD sind bisher noch wenig vorhanden und stammen größtenteils aus Asien. Daten aus Japan lassen auf eine Inzidenz von 2,6-10,2 Neuerkrankungen pro Million Einwohner und Jahr schließen. [24] Die Prävalenz wird auf 32,6-47,9/ Mio. geschätzt, wobei von einer erheblichen Dunkelziffer auszugehen ist. [25]

Im Gegensatz zu anderen Autoimmunerkrankungen (Hahimoto Thyreoiditis (HT) und Sjörgen Syndrom), in denen Frauen die Geschlechterverteilung dominieren, zeigen IgG4-RD eine deutliche Prädominanz des männlichen Geschlechts (62-83%), wobei sich hier teils deutliche Differenzen für die betroffenen Organe ergeben. Für die IgG4-AIP wies eine nationale Studie für Japan eine Geschlechterverteilung von 2,8:1 (m : w) nach. [25] IgG4-RD mit retroperitonealer und renaler Manifestation weisen eine männliche Prädominanz von annähernd 90% auf. [26] Prinzipiell kann sich die IgG4-RD in jedem Altersabschnitt manifestieren, doch liegt die Erstdiagnose für Japan in der 7. Lebensdekade, nur selten findet sich ein Auftreten unter dem 50. Lebensjahr. [25]

Globale Daten zur Prävalenz und Inzidenz der IgG4-RD bestehen somit bisher nur unzureichend und beziehen sich fast ausschließlich auf die IgG4-AIP, auf deren Epidemiologie im Verlauf genauer eingegangen wird.

1.5 Pathogenese der IgG4-RD

Es ist noch unklar, ob es sich bei der IgG4-RD um eine Erkrankung handelt, die einem autoimmunen Pathomechanismus unterliegt oder ob eine allergische Genese vorliegt. Durch den Nachweis von Antikörpern (AK) gegen diverse Autoantigene ist ein autoaggressives Krankheitsgeschehen vorstellbar. Des Weiteren wird u.a. molekulare Mimikry als auslösender Immunprozess der IgG4-RD diskutiert. Hinweise hierfür sind Homologien zwischen bakteriellen Antigenen (AG) und menschlichem Gewebe. Für eine allergische Komponente bei der Entstehung von IgG4-RD würde wiederum eine außergewöhnlich hohe Häufung von allergischen Manifestationen sprechen. Als molekulares Korrelat ist der enge Zusammenhang zwischen IgG4 und IgE zu sehen. [27]

Gesichert ist dagegen, dass es bei IgG4-RD zu einer spezifischen Verschiebung des Zytokingleichgewichts kommt und vor allem das sog. Th2-Interleukin-Muster vorzufinden ist. Durch die Th2-Immunantwort kann eine Infiltration von IgG4-produzierenden Plasmazellen und eine exzessive Fibrosierung im betroffenen Gewebe erklärt werden. Zusätzlich kann auch die häufig beschriebene Gewebs-eosinophilie durch anzutreffende IL begründet werden.

1.6 Das IgG4-Molekül

Das Immunglobulin G4 (IgG4) ist ein Subtyp des Immunglobulins G (IgG). Mit < 5% des Gesamt-IgG-Anteils stellt es die Subpopulation mit dem geringsten Serumspiegel dar. [28] Verglichen mit IgG1, IgG2 und IgG3 unterliegt die Serumkonzentration des IgG4 starken interindividuellen Schwankungen. Der Normwert wird zwischen 0.35-0.51 mg/ml angegeben, kann sich jedoch auch bei vermeintlich Gesunden um den Faktor 100 unterscheiden (0.001 bis 1.4 mg pro ml). [29] Im Gegensatz dazu sind die intraindividuellen Konzentrationen auch im längeren Zeitverlauf stabil. [28]

Die Grundstruktur des IgG gleicht einem „Y“ mit drei „Extremitäten“ mit einer Länge von jeweils ca. 10 nm. Dabei besteht das klassische IgG-Molekül aus zwei leichten Ketten von je ca. 220 Aminosäuren und zwei schweren Ketten mit je ca. 440 Aminosäuren (AS). Eine schwere und eine leichte Kette sind jeweils mittels einer

Disulfidbrücke miteinander verbunden. Zusätzlich verbinden Disulfidbrücken in der Schanierregion (C_{H2}) die beiden Heterodimere zu einem Tetramer. Bei den Leichtketten wird zwischen κ - und λ -Ketten unterschieden, bei den schweren Ketten bestehen hingegen fünf heterogene Subtypen ($\Omega, \delta, \epsilon, \gamma, \mu$). Die schweren Ketten für IgG werden γ genannt. Zur besseren Löslichkeit der AK im Blutplasma liegen die Immunglobuline immer glykosyliert vor. IgG zeigen klassischerweise Kohlenhydrat-Seitenketten an ihren C_{H2} -Domänen. [30]

IgG weisen eine Y-förmige Konfiguration auf, die zwei identischen „Arme“ des IgG-Moleküls sind dabei über ihrer flexiblen Schanierregion mit der „unteren Extremität“ verbunden. An den distalen Enden der identischen „oberen Extremitäten“ befinden sich die Antigenbindestellen. Diese Paratope werden durch die Segmentkombination aus schweren und leichten Ketten gebildet. Sie bestimmen die spezifische AG-Bindungsqualität der AK und binden komplementäre AG (Epitope). Ein IgG-AK kann über seine beiden AG-Bindungsstellen maximal zwei identische AG binden (homospezifische Bivalenz). So bildet der AK mit seinen zwei AG einen ternären Komplex. Die „untere Extremität“ bzw. der Stamm übernimmt die Effektorfunktion und kann im Fall des klassischen IgG-Moleküls z.B. den C1q-Rezeptor binden und so das Komplementsystem aktivieren. [30]

Die funktionelle Struktur des IgG-AK sowie seine Bindungsfähigkeit wird nach Verdauung durch spezifische Enzyme ersichtlich. Denaturiert man den AK durch die Proteasen *Papain*, so entstehen drei Molekülfragmente: zwei Fragmente, die eine antigenbindende Funktion aufweisen (F_{ab}) und sowie ein leichtes „kristallisierbares“ Fragment (F_c). Die beiden F_{ab} -Fragmente entsprechen den beiden „oberen Extremitäten“ und können je Paratop ein AG monovalent binden. Das F_c -Fragment des Immunglobulins bindet über sein distales Ende passende F_c -Rezeptoren von z.B. Makrophagen. Verdaut man hingegen das Immunglobulin durch die Protease *Pepsin*, so löst sich die Schanierregion auf und es bildet sich ein bivalentes $F_{(ab)2}$ -Fragment mit der Fähigkeit, zwei Epitope zu binden. Da der zurückbleibende Stamm keine Disulfidbrücken mehr besitzt, wird er durch das Pepsin zu kleinen Fragmenten zersetzt. [30]

Die leichten Ketten besitzen jeweils eine variable und eine konstante Region (variable Domäne = V_l , konstante Domäne= C_l). Im Gegensatz zur variablen Domäne, die einen großen Sequenzunterschied zwischen den unterschiedlichen Immunglobulinen präsentiert, weist die konstante Domäne eine hohe Sequenzidentität bei den verschiedenen Immunglobulinen auf. Ein analoger Aufbau findet sich auch bei den schweren Ketten. Die schweren Ketten bestehen aus einer variablen Domäne (V_h) und drei konstanten Domänen (C_{h1}, C_{h2}, C_{h3}). [30]

Die Antikörperdomänen unterliegen spezifischen Konfigurationen in Form eines Zylinders, der durch je eine Disulfidbrücke verbunden ist (die sog. Ig-Domäne). Die variablen Ig-Domänen besitzen, unabhängig ob für schwere oder leichte Ketten, jeweils drei hypervariable Regionen und bilden zusammen die Paratope. In den o.g. hypervariablen Segmenten der variablen Domänen ist die Vielfalt der AG-Bindungsstellen der Immunglobuline begründet. Die Affinität für ein Paratop mit dem komplementären Epitop kann dabei starken Schwankungen unterliegen. [30]

Das IgG-4-Molekül entspricht strukturell und funktionell einem einzigartigen Antikörper. [28] Zwar stimmen die konstanten Domänen der schweren Ketten des IgG4 zu ca. 95% mit den Schwerketten der anderen IgG-Subklassen überein (hohe Sequenzidentität), jedoch führen Differenzen in der Anordnung von Aminosäuren der zweiten konstanten Domäne (C_{h2}) bzw. der Scharnierregion zu einer deutlich abgeschwächten Affinität der beiden Halbmoleküle, so dass diese sich lösen und neu rekombinieren können oder über zwei AS (Cystein) der C_{h2} -Domäne intramolekulare Disulfidbrücken entwickeln können. [31] [32] Die Beschaffenheit der C_{h3} -Domäne des IgG4-Antikörpers sorgt zudem für eine funktionell vernachlässigbare Affinität des F_c -Teils mit Rezeptoren des Komplementfaktors (C1q) und $Fc\gamma$ -Rezeptoren. Konsekutiv ist das IgG4-Molekül nicht zu einer Aktivierung des klassischen Komplementsystems in der Lage, dementsprechend wird dem IgG4-Molekül eine eher untergeordnete Rolle in der Aktivierung des Immunsystems zuzuschreiben. [1]

1.6.1 F_{ab} -arm exchange, die Ausbildung eines Halbmoleküls

Vergleicht man das IgG4-Molekül mit den restlichen Subklassen der Immunglobuline-G, so stellt man fest, dass IgG4 ein sehr „dynamisches“ Molekül ist. Bedingt durch instabile nicht kovalente Disulfidbrücken der Scharnierregionen zwischen den beiden

Schwerketten-Molekülen, kommt es zu einer schwachen intramolekularen Bindung bei ca. 50% aller IgG4-Moleküle. [33] [34] Dieser Zustand erlaubt den sog. F_{ab} -arm exchange eine Dissoziation der Schwerketten mit einer anschließenden zufälligen Rekombination mit weiteren IgG4-Fragmenten („IgG4-Halbmolekül“). Bei diesem Prozess entsteht ein asymmetrischer, bispezifischer IgG4-Antikörper mit zwei Antigenbindungsstellen. [35] Funktionell resultiert aus dem F_{ab} -arm-exchange jedoch ein monovalenter AK mit geringer Affinität. Das so entstandene IgG4-Molekül ist so nicht mehr zu einer adäquaten Querverbindung zwischen AG und anderen IgG4-Molekülen befähigt und führt somit nicht mehr zur Ausbildung ineffektiver Immunkomplex-Formationen. [36] [37] [38]

1.6.2 Rheumafaktor-Aktivität von IgG4, NRF

IgG4-Moleküle tendieren neben der o.g. Dynamik durch den intermolekularen F_{ab} -arm-exchange dazu, Rheumafaktoren (RF) zu imitieren. Unter bestimmten Umständen konnte *in vivo* eine Rheumafaktor-Aktivität der IgG4 beobachtet werden. [28] [37] Man spricht dann von „novel“ Rheumafaktoren (NRF). [39]

RF sind Anti-IgG-AK, hauptsächlich vom IgM-Typ, deren Interaktionsschema gut dokumentiert werden konnte. [40] RF binden über ihre variablen Domänen (F_{ab}) die konstante Domäne des (F_c) körpereigene IgG-Moleküle. [41] Im Gegensatz zur klassischen Reaktion der Rheumafaktoren weist das IgG4-Molekül seine Aktivität im Bereich der konstanten Domänen (F_c -Region) auf, somit kommt es zu einer intermolekularen Bindung über die beiden F_c -Regionen der AK (F_c - F_c -Verknüpfung). [39] Es wird vermutet, dass die F_c -Interaktion des IgG4 mit gebundenen IgG einem vorherigen F_{ab} -arm-exchange zugrunde liegt. [42]

1.6.3 Die Produktion von Immunglobulinen

Im Rahmen der humoralen Immunantwort kommt es zu einer Antikörperproduktion durch die B-Lymphozyten (B-Zellen). B-Zellen binden das relevante AG über einen membrangebundenen Antikörper, wobei der AG-AK-Komplex nach der Bindung nun internalisiert und selektiv ein AG-Peptide via MHC II an der Oberfläche der B-Zellen präsentiert werden kann (Primärsignal). [30]

Aktiviert T-Helferzellen (T_h -Zellen) erkennen „ihre“ AG und produzieren *IL-4* und *IL-5*. Das Zytokin-Milieu regt die Differenzierung der jeweiligen B-Zellen zu antikörperproduzierenden Plasmazellen an. Durch den sog. Isotypenwechsel produzieren die Plasmazellen fortan nur noch hochselektive AK (IgA, IgE, IgG), wohingegen bis zu diesem Zeitpunkt die Plasmazellen lediglich IgM sezernieren. Ein geringer Anteil der Plasmazellen fungiert als Gedächtniszelle. Im Gegensatz zu den kurzlebigen klassischen Gedächtniszellen überleben diese länger und können so bei einer erneuten AG-Exposition eine beschleunigte Antwort auslösen.[30] Ein Sekundärsignal wird über die Interaktion zwischen dem T_h -Zellen-gebundenen CD40-Liganden und dem dazu passenden CD40-Rezeptor der B-Zelle gebildet.

1.6.4 Verschiedene Zytokinmuster: T_{h1} -und T_{h2} -Immunantwort

Zytokine sind die Botenstoffe, über die ein Großteil der „Kommunikation“ des Immunsystems stattfindet. Vereinfacht lassen sich Zytokine in zwei funktionale Gruppen unterteilen: Proinflammatorische Zytokine und antiinflammatorische Zytokine. T-Lymphozyten sind die hauptsächliche Ausgangsquelle der Zytokine. Über die spezifischen AG-Rezeptoren erkennen sie Pathogene. CD4-positive T-Zellen werden T_h -Zellen genannt und produzieren den Großteil der Zytokine. Auch die T_h -Zellen lassen sich weiter in T_{h1} -und T_{h2} -Zellen unterteilen. Dabei produzieren T_{h1} -Zellen hauptsächlich proinflammatorische und T_{h2} -Zellen hauptsächlich antiinflammatorische Zytokine. T_{h1} -Zytokinmuster werden auch T_{h1} -Immunantwort genannt und finden sich u.a. bei autoimmunen Reaktionen. Die T_{h2} -Zytokinmuster (T_{h2} -Antwort) fördert hingegen eine antiinflammatorische Immunreaktion. Zu dem Repertoire des T_{h2} -Zytokinmusters gehören *IL-4*, *IL-5*, *IL-10* und *IL-13*. Diese IL sind eng assoziiert mit IgE und dem Vorliegen einer Eosinophilie. Bei einer überschießenden Immunreaktion, die durch T_{h1} -Zytokinmuster unterstützt wurde, kann die T_{h2} -Immunantwort entzündungshemmend gegenwirken. [43]

1.6.5 Die zytokingesteuerte Regulation der IgG4-Produktion

Für die IgG4-Produktion durch sezernierende Plasmazellen konnten wichtige Zytokinwege identifiziert werden. Der endgültige Mechanismus, welcher einer IgG4-Sekretion zu Grunde liegt, ist im Kontext der IgG4-RD jedoch noch nicht endgültig klar. Es konnten diverse Botenstoffe, deren Expression die IgG4-sezernierenden

Plasmazellen antreibt, gefunden werden. Als regulatorisch wichtige Zytokine wurden *IL-4*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-13* und *IL-21* identifiziert. [44] [45] Für IgG4-RD konnte über *in-situ*-Hybridisierung vor allem eine *IL-4*- und *IL-10*-Expression von gewebständigem Plasmazell detektiert werden. Die Stimulation eines Immunklassenwechsels hin zu IgG4 stimmt größtenteils mit dem Zytokinmuster einer IgE-Aktivierung überein. Viele der IgG4-induzierenden Zytokine (vor allem *IL-4* und *IL-13*) zeigen daher zusätzlich einen proliferativen Effekt auf die IgE-AK. IgE dient der Abwehr von parasitären Pathogenen und ist zudem an allergischen Reaktionen maßgeblich beteiligt. Im Kontext allergischer Immunreaktionen fördert vor allem *IL-4* die IgE-Expression. [46]

Für die Zytokine *IL-4* und *IL-13* wurde eine Steigerung der Sekretion von IgG4-AK nachgewiesen. Neben dem Immunglobulin-Klassenwechsel zu IgE und IgG4 wird dem *IL-4* eine entzündungshemmende Wirkung zugesprochen (Hemmung der Produktion von IFN- γ , Makrophagen, *IL-12*, T_{h1}-Zellen). [47] Zudem induziert *IL-4* die Differenzierung von nativen T-Zellen zu T_{h2}-Zellen. Auch *IL-13* wird von T-Zellen gebildet und fördert die Bildung und Differenzierung von B-Zellen, zusätzlich hemmt es Makrophagen. Anhand von *In-vitro*-Versuchen mit menschlichem Serum konnte gezeigt werden, dass *IL-4* und *IL-13* die IgE- und IgG4-Produktion stimuliert. Bei der Zugabe von *IL-10* in das Medium zeigte sich eine deutliche Präferenz bezogen auf die IgG4-Expression. Es wurde daher davon ausgegangen, dass *IL-10*-produzierende T-Zellen die IgE-Expression unterdrücken. [48] [49] Auch das *IL-21* zeigt einen stimulierenden Effekt auf die IgG4-Produktion. [50]

Ein weiteres Charakteristikum der IgG4-RD ist die deutliche erhöhte Aktivierung der T_{reg}-Zellen (regulatory T-cells). [51] Es handelt sich hierbei um eine Subpopulation von T-Helfer-Zellen, deren Aufgabe in der Kontrolle von Immunreaktionen und in der Verhinderung von überschießenden Immunreaktionen besteht. [52] Die Aktivierung der T_{reg}-Zellen wird durch die hohe Expression von FOXP3 mRNA (forkhead box P3) im betroffenen Gewebe deutlich. Bei FOXP3 handelt es sich um einen spezifischen Transkriptionsfaktor, der indirekt zum Nachweis von T_{reg}-Zellen genutzt werden kann.

Eine Überexpression von *IL-10* im Gewebe kann neben den o.g. Th2-Lymphozyten auch durch die T_{reg}-Zellen induziert werden. Der TGF- β (transforming growth factor β), ein weiteres Zytokin, was durch die T_{reg}-Zellen sezerniert wird, präsentiert sich

deutlich erhöht im betroffenen Gewebe und spielt zudem im fibroinflammatorischen Infektgeschehen eine zentrale Rolle.

1.6.6 Modifizierte Th2-Immunantwort („modified T_h-type 2 response“)

Der Terminus stammt aus der Allergologie und umschreibt eine T_{h2}-Immunreaktion an deren Ende eine IgG4-Expression ohne gleichzeitige IgE-Präsenz steht. In den Seren von Imkern konnten entsprechende Phänotypen identifiziert werden. Die untersuchten Patienten waren dabei gesund und zeigten keine Zeichen einer allergischen Reaktion, sodass man schlussfolgerte, dass die modifizierte Th2-Immunantwort eine physiologische Reaktion auf harmlose AG darstellt. [53]

Die modifizierte T_{h2}-Immunantwort wurde im Zusammenhang mit Atopien und entsprechenden Immun-Therapien identifiziert und konnte in Zusammenhang mit einer isolierten IgG4-Produktion gesetzt werden. Dieser Phänotyp fand sich bei Individuen, die einer langzeitigen AG-Exposition ausgesetzt waren ohne dass sie Symptome einer Allergie präsentierten. [54] Daher wird in der modifizierten T_{h2}-Immunantwort eine physiologische Immunreaktion auf harmlose AG-Expositionen gesehen. [55] [53] Es zeigt sich zudem, dass sich eine prominente IgG4-Expression relativ langsam manifestiert und daher einer prolongierten AG-Exposition bedarf. Gestützt wurde diese Beobachtung durch sequentielle Seren-Analysen von Imkern und Patienten nach der subkutanen Applikation antigenspezifischen Immuntherapien (sIT).[38]

1.7 Klinik der IgG4-RD

Begründet durch die unterschiedlichen Organmanifestationen der IgG4-RD sind Symptome vielfältig und heterogen. Allen gemeinsam ist jedoch die Tendenz von inflammatorischen Prozessen, die zu Raumforderungen führen und differentialdiagnostisch oft an maligne Tumoren denken lassen müssen. Die umschriebenen entzündlichen Läsionen führen nicht selten zu einer Fibrosierung und im weiteren Verlauf zu einer Destruktion des betroffenen Gewebes das sich klinisch in einem Organversagen manifestiert. Die Einzelmanifestation der IgG4-RD ist möglich, jedoch findet sich häufig auch eine simultane oder sukzessive Ausbildung

anderer Manifestationen. Die Anzahl der betroffenen Organe zeigt scheinbar eine Korrelation mit dem IgG4-Serumspiegel. [56]

Auffallend ist Korrelation zwischen IgG4-RD und der Häufung von allergischen Krankheitsbildern. In einer japanischen Arbeit präsentierten 44% der IgG4-AIP-Patienten eine atopische Manifestationen (atopische Dermatitis, allergisches Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, chronische Sinusitis).[57] Patienten können zudem erhöhte IgE-Werte, eine Eosinophilie (z.T. mit hypereosinophilem Syndrom) aufweisen. [57] Rund 25% der Patienten präsentieren zudem einen reduzierten Komplementspiegel (C3 und C4). [58] Indikatoren für eine bakterielle Infektion, wie z.B. eine Leukozytose oder ein Anstieg der Akutphase kann nicht beschrieben werden. [59]

1.8 Diagnose der IgG4-RD:

Aufgrund des oft sehr heterogenen Erscheinungsbildes der IgG4-RD bedarf es häufig einer multimodalen Diagnostik unter Zuhilfenahme von Labor, Bildgebung, Klinik und nicht zuletzt einer Biopsie. Eine IgG4-Erhöhung im Serum kann auf das Vorliegen einer IgG4-RD hindeuten, wobei die interindividuellen Schwankungen des IgG4 den prädiktiven Wert stark schwächen. [1] Bei Verdacht auf das Vorliegen einer IgG4-RD sollte daher immer die IgG-Subklassenbestimmung erfolgen. Auch isoliert erhöhte IgG4-Werte müssen nicht für eine IgG4-RD sprechen, denn beispielweise können Patienten mit allergischen Diathesen erhöhte Serumwerte aufweisen. [60] Das rasche Ansprechen auf eine Hochdosisgabe von Steroiden (Prednisolon) kann als diagnostische Maßnahme herangezogen werden, obwohl auch paraneoplastische Syndrome und Lymphome auch ein gutes Ansprechen auf Steroide präsentieren können, sodass auch den Ergebnissen einer diagnostischen Steroidgabe sehr kritisch gegenübergestellt werden muss. [61] [62]

Die Biopsie bzw. die histopathologische und immunhistologische Beurteilung des involvierten Gewebes ist demnach ein essentielles Werkzeug der Diagnosenfindung.

Klassischerweise finden sich lymphoplasmazelluläre Infiltrate mit einer T-zellulären (CD4⁺, CD8⁺) Prädominanz vor. Das wichtigste obligate histomorphologische Merkmal ist die Infiltration von IgG4-exprimierenden Plasmazellen im betroffenen Gewebe. Auch hier variiert die Intensität der Infiltration stark, sodass

organspezifische Grenzwerte festgelegt wurden (z.B. für IgG4-AIP: > 50 IgG4+ Plasmazellen / Gesichtsfeld). [63] [64] Wichtig ist, die Subpopulation der IgG4-exprimierenden Plasmazellen in Relation zu ihrer Gesamtanzahl zu setzen (IgG4/IgG-Ratio). Auch für IgG4/IgG-Ratio variieren die Grenzwerte, jedoch besteht hierzu kein Konsensus. [62]

Ein weiteres charakteristisches morphologisches Merkmal der IgG4-RD ist die ausgeprägte Fibrose, wobei auch hier ist der Fibrosierungsgrad von der jeweiligen Organmanifestation abhängig ist. Für die IgG4-AIP und die RPF ist das Auftreten von storiformen Fibrose-Anordnungen (sternförmige Anordnung) beschrieben, fakultativ können zudem eingestreute Eosinophile auftreten. Pathologische vaskuläre Veränderungen im Sinne von obliterativen Phlebitiden zählen ebenfalls zu den fakultativen morphologischen Merkmalen. [62]

1.9 Therapie

Einen grundsätzlichen Therapiebedarf und eine entsprechende Empfehlung gibt es für die medikamentöse Therapie der IgG4-RD nicht. Abhängig von der Organmanifestation und der schweren Symptomatik muss zwischen „*watchful waiting*“ und einer zeitnahen medikamentösen Intervention entschieden werden. Gerade zu Beginn einer Erkrankungsphase wird von einem guten Ansprechen auf Glukokortikoide (*Prednisolon*) berichtet, die daher als „*first-line-therapy*“ empfohlen werden. [1] In Japan besteht ein Konsensus, der eine gewichtsadaptierte Initialdosis von 0.6 mg *Prednisolon* per Kilogramm/Körpergewicht und eine anschließendes Ausschleichen über 4-6 Wochen bis auf 10 mg empfiehlt. [61] [65] Randomisierte Studien zu Therapiedauer und Dosisanpassung existieren bisher nicht, zudem bedarf die Mehrheit der Patienten eine dauerhafte Erhaltungsdosis von 5- 10 mg *Prednisolon*. [61]

Als steroidsparend medikamentöse Therapien wird die Anwendung von Immunsuppressiva wie z.B. *Methotrexat* (Folsäure-Antagonist) oder *Azathioprin* (Purinanalogon) angegeben. Bei therapierefraktären und akut lebensbedrohenden Krankheitsverläufen finden auch Medikamente wie *Cyclophosphamid* (alkylierendes Zytostatikum) Einzug in die Behandlung. Die Therapie mit *Rituximab* (monoklonaler CD20 AK) verspricht gute Ergebnisse, bezogen auf Progression und Rekonvaleszenz. [66] [67]

2 Die Funktion der Schilddrüse

Die Schilddrüse (SD) ist eine der wichtigsten Drüsen des Körpers, weil sie die zwei verwandten Hormone Triiodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) sezerniert. Über die Bindung an Thyreoidhormonrezeptoren (α und β) des Zellkerns, beeinflusst sie die Zelldifferenzierung während der Entwicklung und den Wärmehaushalt. Zudem sind die SD-Hormone an der metabolischen Homöostase maßgeblich beteiligt. Eine normale und physiologische SD-Funktion resultiert aus einer euthyreoten Stoffwechsellage, während eine SD-Unter-oder Überfunktion (Hyperthyreose= Überfunktion der SD; Hypothyreose= Unterfunktion der SD) einer pathologischen Stoffwechsellage entspricht und häufig pathognomonisch für SD-Erkrankungen ist.

2.1 Schilddrüsen-Hormone

Die SD-Funktion wird vor allem durch das Hypophysenvorderlappenhormon Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) reguliert und ist daher ein valider Biomarker, der die SD-Stoffwechsellage reflektiert. TSH spielt somit eine zentrale Rolle in der Funktionsdiagnostik der SD-Erkrankungen.[68] Der SD-Regelkreis unterliegt einem endokrinen Rückkopplungsmechanismus.

Die SD-Hormone (SDH) leiten sich aus dem Prohormon Thyreoglobulin ab, welches nach seiner Sekretion in den Follikel und anschließender Iodisation von den Thyreozyten aufgenommen und durch Proteolyse in T_3 und T_4 umgewandelt wird. Die beiden Hormone werden nach ihrer Proteolyse in die Blutbahn sezerniert und erreichen von dort ihre Zielregionen. SDH sind zum größten Teil an Transportproteine gebunden, die biologische Aktivität kann nur freies SDH entwickeln. Das T_4 wird extrathyreoidal in T_3 konvertiert, da die Wirkung von T_3 wesentlich stärker ist. $T_{3/4}$ wirken auf die Transkription von DNA zu RNA im Zellkern und sie stimulieren über Signalkaskaden die Aktivität vieler Enzyme und den transmembranen Transport vieler Stoffe. Zu den Wirkungen der SDH zählen: Steigerung des Grundumsatzes, Förderung des Wachstums und der Entwicklung, Förderung des Calcium- und Phosphatumsatzes, Hemmung der Glykogen- und

Proteinsynthese und Erhöhung der Katecholaminempfindlichkeit des Herzens. Zusätzlich beeinflussen SDH das Nerven- und Muskelsystem des Körpers. [69] [70]

2.2 Makroskopischer Aufbau der Schilddrüse

Die SD (*Glandula thyroidea*, griechisch: *thyreos*, Schild und *eidos*, Form) liegt in der tiefen, anterioren Halsregion auf Höhe der Zervikal-Wirbel C5 - C6. Die bilobuläre Drüse besteht aus zwei gleichmäßigen Lappen (Lobus dexter und Lobus sinister) gebildet, die mittig durch den unpaaren Schilddrüsen-Isthmus, einem schmalen Gewebesteg unterteilt ist. In ihrer Form ähnelt die SD einem Schmetterling oder einem „H“. Die lateralen Lobi der SD messen von Ober- zu Unterpole ca. 4 bis 5 cm, im maximalen transversalen Durchmesser ca. 2 bis 3 cm, und der anterior-posteriore Durchmesser misst ca. 1,5 bis 2 cm. Das Gewicht der adulten und normalen SD wird von 8 bis 30 g angegeben. Physiologisch unterliegt die SD einem progressiven Gewichts-Anstieg im Kindesalter bis in die Adoleszenz. Im Erwachsenenalter stagniert das Wachstum der gesunden SD und kann im fortgeschrittenen Alter das Gewicht wieder reduzieren. Auf der Rückseite der beiden lateralen SD-Lappen befinden sich an den jeweiligen Unter- bzw. Oberpolen die 4 Nebenschilddrüsen (*Glandulae parathyroideae*), welche das Parathormon synthetisieren und sezernieren.

Die SD legt sich ventral um die superioren Anteile der Luftröhre (*Trachea*) und die medialen Anteile der SD-Lobi grenzen an den Schildknorpel des Kehlkopfs (*Larynx*) an. Dorsal grenzt die SD an den Gefäß-Nerven-Strang, der die *A. carotis communis*, *V. jugularis interna* sowie den *N. vagus* beherbergt. Die anatomischen Lagebeziehungen der SD erklären Kompressionssymptomaten, wie z.B. Dysphagie oder Dyspnoe bei Vergrößerungen der SD.

2.3 Morphologie der Schilddrüse

Die Grund-Baueinheiten der SD sind die Schilddrüsenfollikel (Thyreozyten), sie sind die spezifischen strukturellen und gleichzeitig funktionellen Einheiten der voll ausgebildeten SD. Die adulte SD besteht normalerweise aus 500.000 bis zu 1,5 Millionen Follikeln. Eine Gruppe von 20- 40 SD-Follikel bilden einen SD-Lappen. Die

Lobi werden von einer dünnen BG-Schicht umgeben, in der kleine Gefäße zur Versorgung der SD verlaufen. Die Architektur der Schilddrüse-Follikel kann in Größe und Konfiguration interindividuell variieren. Die Follikel sind sackförmige Gebilde mit einem Hohlraum im Innern. Im feingeweblichen Schnittpräparat stellt sich der Follikel mit einem deutlich rundlichen Umriss dar. Der Durchmesser des Follikels beträgt 50-500 µm und 200 µm im Durchschnitt. [71]

Bei Follikelepithelzellen handelt es sich um follikelbildende und hormonproduzierende Zellen der SD. Die Follikelzellen haben ein eosinophiles Zytoplasma und besitzen rundlich bis ovale Zellkerne, die basal in den Zellen liegen und fein granuliertes Chromatin enthalten. Die Nukleoli sind eher unscheinbar. Follikelepithelzellen können in ihrem Erscheinungsbild stark variieren und sind somit Ausdruck der Stoffwechsellage der SD bei einer niedrigen Hormonsyntheseleistung. Erscheinen die Follikelepithelzellen isoprismatisch (kubisches Epithel), wohingegen bei einer hohen Hormonsyntheseleistung das Epithel hochprismatisch konfiguriert ist (Zylinderepithel). Bei einer normalen adulten Stoffwechsellage der SD findet sich ein kubisches Epithel, die Zellen sind relativ groß und erinnern in der Form an einen Würfel, d.h. die Epithelzellen besitzen einen annähernd gleichen Längs- sowie Breitendurchschnitt. Meistens liegt eine einschichtige Zellformation vor. Die Zellen sind sehr stoffwechselaktiv und zu aktiven Transportfunktionen wie Sekretion und Resorption befähigt. Das jodhaltige Schilddrüsenhormon wird in den Epithelzellen der Follikel produziert und im vom Follikel umschlossenen Kolloid gespeichert. Das Follikelepithel wird nach außen von einer Basalmembran begrenzt. Die SD-Follikel werden von feinen BG-Septen umhüllt. Sie beinhalten eine Vielzahl von fenestrierten Blutkapillaren, die netzartig angeordnet sind und die SD-Follikel umschlingen. Die Blutkapillaren wölben sich teilweise auch in das Follikelepithel vor. Wie bei einer Vielzahl von anderen endokrinen Drüsen dienen die fenestrierten Kapillaren der Hormonausschüttung in die Blutbahn.

2.4 Thyreoiditiden

Thyreoiditis umschreibt die entzündliche Veränderung der SD und umfasst heterogene Entitäten. Klinisch erfolgt die Einteilung u.a. in akut und chronisch, wobei eine akute Thyreoiditis eher selten und dabei häufig durch eitrige Infektionen ausgelöst wird (bakterielle Infektion, Pilzinfektion). Wesentlich häufiger lassen sich chronische Thyreoiditiden feststellen, meist handelt es sich dabei um AIT (Hashimoto-Thyreoiditis, Riedel-Thyreoiditis). [70]

2.4.1 Hashimoto-Thyreoiditis

Bei der HT (*chronisch lymphatische Thyreoiditis, Struma lymphomatosa*) handelt es sich um die häufigste Form der Thyreoiditis. Es wird davon ausgegangen, dass jeder 100. Mensch im Laufe seines Lebens eine manifeste HT ausbildet. [72] Die Prävalenz wird zwischen 5-10% angegeben, zudem präsentiert sich eine deutliche Prädominanz des weiblichen Geschlechts (w:m = 5-20:1). Der Erkrankungsgipfel liegt in der fünften Lebensdekade (30-50. Lebensjahr). Die HT ist durch die immunologisch vermittelte Destruktion von SD-Follikeln charakterisiert und präsentiert daher klinisch das Bild einer Hypothyreose. Es konnte eine gehäufte Assoziation mit anderen autoimmunen Erkrankungen festgestellt werden.

2.4.1.1 Pathogenese der HT

Die exakten pathogenetischen Faktoren, die zur HT führen, sind noch weitestgehend ungenügend verstanden. Der inflammatorische Prozess umfasst jedoch sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort. [73] Es scheint, dass aktivierte CD4-positive T-Helferzellen durch eine komplexe Interaktion von spezifischen Genen und Umweltfaktoren als Initiator der Thyreoiditis fungieren.

Auslösende Umweltfaktoren umfassen u.a. exzessive Iodaufnahme, bakterielle und virale Infektionen, Medikamente, Rauchen, Schwankungen der Sexualhormone während der Schwangerschaft, Umwelt-Toxine und radioaktive Strahlung. [74]

Die Prävalenz der HT liegt bei jodsupplementierten Regionen deutlich höher als in Jodmangelgebieten. [75] [76] Als potentiell auslösende Mechanismen werden die direkte Stimulation des Immunsystems durch Jod, eine erhöhte Immunogenität durch

stark jodiertes TG und der direkt toxische Effekt auf Thyreozyten durch die freien Sauerstoffradikale des Jods diskutiert. Virusinfektionen mit Hepatitis C weisen stärkste Assoziation mit HT-Manifestationen auf, wobei eine zeitgleiche Interferon-Alpha-Therapie einen synergistischen Effekt produziert.[77] [78] Weitere Medikamente, die in direkten Zusammenhang mit dem Auftreten von HT gesetzt werden konnten, sind u.a. Amiodaron, INF- α , „Highly Active Antiviral Therapy“ (HAART), Lithium und Interleukin-2. [74]

Aktivierte T_H-Zellen fördern durch IL-und INF- γ -Produktion die Destruktion von Follikel-Zellen der SD. Zusätzlich stimulieren die T_H-Zellen B-Lymphozyten, die durch die Sekretion von spezifischen AK gegen thyroideale AG den Untergang von SD-Parenchym vorantreiben. Auch den CD8-positiven T-Killerzellen wird eine Rolle in der Zerstörung von Follikel-Zellen zugeordnet. [79]

Als potentieller Mechanismus der Entstehung der autoaggressiven HT wird der Prozess des AG-Mimikry's diskutiert. Bakterien wie *Borrelia burgdorferi* und *Yersinia enterocolitica* weisen Proteinhomologien mit TG-AG auf und können somit eine autoimmune Reaktion provozieren. [80] [74] [81] [82]

Genetische Disposition der HT

Zu den Genen, die mit dem Auftreten der HT assoziiert werden und somit eine genetische Disposition beweisen, gehören das Histokompatibilitätsgene des humanen Leukozyten-Antigen-System (HLA-DR), immunmodulierende Gene für das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4) und SD-spezifische Gene, wie z.B. TG. [83]

CTLA-4

Beim CTLA-4-Protein (CD152) handelt es sich um einen Rezeptor, der für die Supprimierung und Inhibierung des Immunsystems verantwortlich ist. Das CTLA-4-Protein wird von dem CTLA-4-Gen kodiert. Es wirkt als Suppressor der T-Zell-Aktivierung und findet sich an der Oberfläche von T-Zellen. Durch Aktivierung des CTLA-4-Proteins kann eine zelluläre Immunantwort inhibiert werden. Somit kann der „Angriff“ auf bestimmte Antigene abgeschwächt oder gar verhindert werden. Bei einer erniedrigten Expression des Proteins kann es zu einer exzessiven und

verlängerten T-Zell-Aktivität kommen. Es bestehen weitere Polymorphismen des CTLA-4-Proteins die zu einer reduzierten T-Zell-Regulation führen können und somit eine wichtige Rolle für die Expression der HT spielen. [84]

HLA-DR

Beim HLA-DR handelt es sich um einen Oberflächenrezeptor der durch den „major histocompatibility complex“ Klasse II (Haupthistokompatibilitätskomplex, MHC II) kodiert wird. Der Oberflächenrezeptor wird durch den Humanen-Leukozyten-Antigen-Komplex auf der Region 6p21.31 des Chromosom 6 verschlüsselt. Die o.g. Oberflächenrezeptoren finden sich üblicherweise auf antigen-präsentierenden Zellen (APC) und B-Lymphozyten. Analysen der HLA-DR „peptide-binding-pockets“ haben ergeben, dass bestimmte Aminosäuresequenzen die Anfälligkeit für eine HT verstärken. Zu dem beschriebenen Sequenzen gehören *Tyr-26*, *Tyr-30*, *Gln70*, *Lys-71* und *Arg-74*. Die o.g. AS-Sequenzen haben die höchste Prädispositions-Rate von HT.[85] Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass bestimmte Subtypen der HLA-DR-Proteine (HLA-DR3, HLA-DR4 und HLA-DR5) gehäuft bei HT-Patienten auftreten.

TG

Beim TG handelt es sich nicht nur um ein Vorläuferprotein des SD-Hormons sondern auch um ein Protein, das als eines der Hauptantigene der SD angesehen wird. Rund 75% der HT-Fälle zeigen erhöhte Titer von Anti-TG-AK im Serum. Es handelt sich somit um das wahrscheinlich wichtigste SD-spezifische AG beim Auftreten der HT. [86] „Whole Genome linkage Studies“ konnten einen Locus auf dem Chromosom 8q24 identifizieren, der sich mit der Expression von AIT verbinden ließ. Der o.g. Locus enthielt das TG-Gen. Durch Sequenzierungen des TG-Gens konnten verschiedene „Single Nucleotide Polymorphism“ (SNP) identifiziert werden, die in Zusammenhang mit AITs gesetzt werden konnten. [74] [87]

Epigenetik- Schnittstelle von Umwelt und Genom

Obwohl es signifikante Zusammenhänge zwischen Umweltfaktoren und deren Interaktion mit bestimmten genetischen Dispositionen gibt, ist es weitgehend unklar, wie die Interaktionsmechanismen wirken. In den letzten Jahren hat sich die Theorie der epigenetischen Effekte auf die DNA im Zusammenhang mit AIT durchgesetzt.

Hierbei handelt es sich um vererbare Effekte auf das menschliche Genom, die nicht in der DNA verschlüsselt sind, oder um nicht vererbare, nicht-DNA-kodierte Effekte auf die Genexpression. Die klassischen epigenetischen Faktoren umfassen DNA-Methylierungen, Histonmodifikationen (in den meisten Fällen handelt es sich hierbei um Acetylierungen, Deacetylierungen und Methylierungen) und Mikro-RNAs. [88] [89]

Schilddrüsenautoantikörper

AIT werden durch SD-AK ausgelöst, die verschiedene Strukturen der SD angreifen und somit unterschiedliche SD-Funktionen beeinflussen. So ist die Bestimmung der spezifischen AK ein effizientes Mittel zur Diagnose der AIT. Bis zu 15% der SD-Gesunden weisen trotzdem SD-AK auf.

Thyreoglobulin-AK (TgAK oder Anti-TG)

AK gegen das Thyreoglobulin und sind bei ca. 70% bei HT deutlich erhöht. Patienten einer immunogenen Hyperthyreose (M. Basedow) oder endokriner Orbitopathien können auch erhöhte Titer aufweisen. In seltenen Fällen werden erhöhte Titer auch bei Gesunden identifiziert. Ein Nachweis isolierter TgAK ist selten. Die Normwerte im Serum sind: < 100 U/ml (negativ); 100 U/ml (Grenzbereich); > 200 U/ml (positiv bzw. erhöhte AK-Titer). [69] [70]

AK gegen thyroideale Peroxidase (Anti-TPO-AK oder mikrosomale AK= MAK)

Ist in ca. 90% der HT-Fälle positiv. Da eine isolierte TgAK-Erhöhung sehr selten ist, reicht es meistens die Anti-TPO-AK im Serum zu bestimmen. Die Normwerte im Serum sind: < 35 U/ml (keine erhöhten Antikörper); > 35 U/ml (erhöhte Antikörper). [69] [70]

TSH-Rezeptorautoantikörper (TRAK)

Blockieren und stimulieren den TSH-Rezeptor und können so zu einer autoimmun- ausgelösten Hyperthyreose (M. Basedow) führen. Daher sind TRAK bei 80% des M. Basedow zu detektieren. Trotz ihrer Spezifität für die Basedow-Erkrankung können sich auch erhöhte Werte bei AIT finden lassen. Die Normwerte im Serum sind: < 1,8 IU/ml (keine erhöhten Antikörper); > 1,8 IU/ml (erhöhte Antikörper). [69] [70]

2.4.1.2 Morphologie der HT

SD mit manifester HT sind charakterisiert durch das Auftreten eines Struma. [90] Typischerweise präsentiert sich die entzündlich veränderte SD mit einem 2 bis 4-fachen Ausmaß der normalen Drüse. Das durchschnittliche Gewicht der HT-SD beläuft sich auf 40 g, dennoch sind in der Literatur SD-Gewichte von bis zu 200 g verzeichnet.[91] Die raumfordernde Vergrößerung verläuft typischerweise symmetrisch, dennoch kann es leichte Seiten-Differenzen geben. Besteht ein zentraler Lobus pyramidalis, so präsentiert er sich oft vergrößert und erhaben.

2.4.1.3 Mikroskopische Morphologie der HT

Charakteristisch und namensgebend für die chronisch lymphatische Thyreoiditis ist die lymphozytäre Infiltration des SD-Gewebes. Für gewöhnlich ist die lymphozytäre Infiltration diffus konfiguriert. Es finden sich zudem akzentuierte und teilweise sehr prominente interlobuläre Septierungen des Gewebes, diese sind als Zeichen einer vermehrten Fibrosierung zu werten, denn die klassische Form der HT imponiert durch eine geringfügigen bis mediaten Fibrose. Charakteristisch für die HT ist ein organlimitierender Entzündungsprozess ohne Beteiligung des perithyreoidalen Gewebes. Bei pathologischen Prozessen über das SD-Parenchym hinaus, muss daher differentialdiagnostisch auch an einen malignen Prozess der SD oder eine Riedel-Thyreoiditis ausgeschlossen werden. [92] Yuji Mizukami et al [93] zeigten, dass Intensität und Grad des histopathologischen Bilds stark mit der Funktion der betroffenen SD korrelierten.

Lymphozytäre Infiltration

Immunhistochemische Anfärbungen des Parenchyms weisen vor allem T- und B-Lymphozyten-Infiltrationen auf. Das Zellbild wird durch T-Zellen dominiert, wobei sich sowohl CD4+ T-Helferzellen als auch CD8+ zytotoxische- und regulatorische T-Zellen nachweisen lassen. Das Verhältnis von CD4-positiven- zu CD8-positiven T-Zellen beläuft sich auf eine Ratio von 7:1. [94] Oft finden sich sog. lymphoepitheliale Läsionen (LELs) im Follikelepithel. Hierbei handelt es sich um einen durch Lymphozyten ausgelösten Gewebsuntergang. [95]

Follikelepithelzellen

Typischerweise finden sich in den inflammatorischen Zentren der HT entzündlich-reaktiv-veränderte Follikelepithelzellen, die sich mit reaktiven Kernatypien (vergrößerte hyperchromatische Zellkerne) präsentieren. Zudem zeigen sich vermehrt metaplastisch veränderte Follikelepithelzellen, die durch ein großes, polygonales Zytoplasma mit dichter Struktur und scharfen Zytoplasmarrändern imponieren. Im Zytoplasma der reaktiven Thyreozyten finden sich multiple und fokal auftretende basophile Granulationen, bei denen es sich um Megamitochondrien handelt. Die o.g. Veränderungen der Mitochondrien gehen oft mit molekularen und funktionellen Defekten der Cytochrom-C der Atmungskette einher.[96] Die thyreozytische Zellmetaplasie präsentiert sich durch onkozytäre Epitheltransformation oder durch oxyphile Metaplasien. [97] [80] Das durch LELs ausgedünnte Follikelepithel ist ein weiteres Charakteristikum der HT.

Neben den o.g. Metaplasien der HT, können in einzelnen Fällen auch squamöse Metaplasien auftreten, bei denen es sich um eine schuppenförmige Anordnung der veränderten Follikelepithelzellen handelt. In seltenen Fällen lassen sich sporadisch vielkernige Riesenzellen im SD-Gewebe antreffen, sogenannte fusionierte Makrophagen.

2.4.1.4 Klinik der HT

Die HT präsentiert sich bei vielen Patienten sehr moderat, doch sind durchaus auch schwere Krankheitsverläufe bekannt, die mitunter lebensgefährliche Komplikationen bergen. Gerade die Frühstadien einer HT sind oft schwer einzuordnen, denn der teils schleichende Verlauf, der schubweise Progress und die stadienabhängigen und vielseitigen Symptome der HT wirken auf die Diagnostik sehr erschwerend.

Die HT kann einen biphasischen Krankheitsverlauf aufweisen, bei dem zu Beginn der Erkrankung noch eine transiente Hyperthyreose vorliegt, die dann im weiteren Verlauf in eine manifeste chronische Hypothyreose übergeht. Initial kann sich die HT durch eine passagere Hyperthyreose (Hashitoxikose) manifestieren, wobei die für eine Hyperthyreose typischen Symptome im Vordergrund stehen: psychomotorische Unruhe, feinschlägiger Tremor, Schlaflosigkeit, Schwitzen, Palpitationen, Sinustachykardie, Herzrhythmusstörungen, Gewichtsverlust trotz „Heißhungers“,

warme und feuchte Haut, Wärmeintoleranz, erhöhte Stuhlfrequenz, Myopathien, Osteoporose und bei Frauen Störungen im Menstruationszyklus.[69]

Neben dem schmerzlosen Struma, was durch Kompression und lokale Expansion symptomatisch werden kann, imponiert die Hypothyreose durch Symptome wie physischer oder kognitiver Leistungsabfall bzw. Verlangsamung, Antriebsarmut, Müdigkeit, gesteigertes Kälteempfinden, Kälteintoleranz, dermale Veränderungen, brüchiges Haar, generalisierte Gewichtszunahme (meist begünstigt durch die Wassereinlagerungen des Gesichts und der Extremitäten) , Ausbildung von Myxödemem, Obstipationen, raue und heisere Stimme, Früharteriosklerose durch Hypercholesterinämie und psychische Erkrankungen wie z.B. Depressionen.

Die o.g. Symptome der Hypothyreose können bereits bei noch-euthyreoten Stoffwechsellagen ausgebildet werden. Dies ist bedingt durch den individuellen Wertespielraum der laborchemischen SD-Werte der Patienten, der in vitro oft deutlich geringer als das auf statistischen Berechnungen basierende interindividuelle Referenzspektrum ist. Daher können auch subklinische Konstellationen an SD-Werten bereits symptomatisch werden und somit zu einem deutlichen Leidensdruck für die Patienten führen. [98] [99]

2.4.1.5 Diagnostik der HT

Die laborchemische Untersuchung gehört zu der Basisdiagnostik der SD-Erkrankungen und sie ergibt schnell und valide Aufschluss über relevante Funktionsstörungen der SD. Um diese zu diagnostizieren, sollte das basale TSH und die freien SD-Hormone Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃) bestimmt werden. Bei Erhöhung des TSH-Werts muss eine Hypothyreose ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitig erniedrigtem SDH liegt eine Hypothyreose vor. Bei V.a. HT sollte die Bestimmung von Anti-TPO-AK (in ca. 95% d.F. positiv) und TgAK (in ca. 70% d.F. positiv) erfolgen.

Als bildgebende Verfahren kommen die Sonografie und die nuklearmedizinische Untersuchung (Szintigraphie) in Frage. In der Ultraschalluntersuchung können eventuell Raumforderungen festgestellt werden und über die farbkodierte Dopplersonografie kann sich bei der HT eine Minderperfusion des Parenchyms

darstellen lassen. Bei der quantitativen SD-Szintigraphie mit ^{99m}Tc -Technetium-Pertechnetat, einem Gammastrahler, kann über die Bestimmung der Radionuklidaufnahme in der SD die Funktion der SD berechnet werden. Über die Funktionstopographie kann unterfunktionelles Areal der SD valide detektiert werden. Beide o.g. bildgebenden Untersuchungsverfahren sollten sich komplementieren und die Funktion und Struktur in ein entsprechendes Korrelat setzen. Beide Methoden können nur Hinweise auf eine bestimmte SD-Entität geben, beweisend ist immer nur eine feingewebliche Untersuchung durch den Pathologen. Hierfür kann eine sonografiegesteuerte Feinnadelaspirationspunktion der SD erfolgen. [69]

2.4.1.6 Therapie

Bei einer manifesten Hypothyreose ist eine Substitution von T_4 obligat, wobei die Therapie engmaschiger Kontrolle bedarf und lebenslang fortgeführt werden muss. Eine Kompressionssymptomatik durch Ausbildung eines Strumas oder ein differentialdiagnostischer Malignitätsverdacht kann durch eine chirurgische Sanierung, durch eine Thyreodektomie, behoben werden. Nach der operativen Intervention ist eine lebenslange SDH-Substitution notwendig.

2.4.2 Subklassifizierungen der HT

Die histologischen Merkmale und Ausprägungen der o.g. Befunde variieren stark und bieten ein weites Spektrum an pathologischen Veränderungen. Allen gemein ist eine parenchymale Hyperplasie mit simultan auftretender Atrophie, Hypertrophie und Oxyphilie des follikulären Epithelgewebes.

Bei der HT handelt es sich um eine sehr homogene Entität, die Unterschiede der pathologischen Veränderung und der präsentierten Klinik differieren teilweise stark, weshalb man dazu neigt, die Entität der HT in verschiedenen Varianten zu subklassifizieren.

2.4.2.1 Fibröse Variante der HT

Die größte Subklasse der HT ist die fibrösen Variante der HT (FVHT). Schon Hashimoto berichtete in seiner ursprünglichen Original-Arbeit von einer fibrösen Variante, die sich vom klassischen, histologischen Bild der HT abhebt. [90] Hazard et

al.[100] schätzten, dass etwa 10 % der HT-Patienten eine Subform entwickeln, die durch eine exzessive Fibrose gekennzeichnet ist.

Katz und Vickery [92] definierten 1974 die „Fibrous Variant of Hashimoto's Thyreoiditis“. Sie konnten beweisen, dass 12,5 % eines Patienten-Kollektivs (361 Patienten mit HT) ein histologisches und klinisches Bild präsentierten, das sich deutlich vom klassischen Bild der HT abhob.

Klinisch zeigten die durch Katz und Vickery identifizierten Patienten ein stark ausgeprägtes Struma mit schneller Symptom- und Größenprogredienz. Häufig manifestierten sich schwerwiegende, lokale Beschwerden, die durch Kompression der zervikalen Organe ausgelöst wurden. Da die klinische Symptomatik der FVHT differentialdiagnostisch an einen malignen Prozess der SD denken ließ, kam es auffallend oft zu einer chirurgischen Entfernung der SD. Erst die anschließende feingewebliche Untersuchung der Präparate durch den Pathologen war letztendlich zielführend und sicherte die Diagnose der HT bzw. der FVHT.

Laborchemisch fanden sich erhöhte TG-AK-Titer im Patientenserum. Neben den klinischen und histopathologischen Befunden beschrieben Vickery und Katz zudem eine gehäufte Assoziation mit anderen autoimmunen Entitäten, wie z.B. perniziöser Anämie, rheumatoider Arthritis, akuter Glomerulonephritis sowie Asthma bronchiale.

2.4.2.1.1 Epidemiologie der FVHT

Die FVHT findet sich typischerweise bei mittelalten bis alten Menschen (40-60 Jahre). In der Geschlechterverteilung der FVHT zeigt das weibliche Geschlecht eine signifikante Prädominanz (9:1; w:m). Häufig setzen die oftmals schwerwiegenden Symptome postmenopausal ein.

2.4.2.1.2 Morphologie der FVHT

FVHT, als Unterform der HT, zeigt neben der exzessiven Fibrose die gleichen charakteristischen histologischen Merkmale der HT. Die Subklassifizierung bezieht sich vor allem auf Grad und Anordnung der Fibrose des SD-Parenchyms.

Makroskopisch präsentiert sich die FVHT als stark ausgeprägtes Struma. Die SD misst häufig das zwei bis zweiundeinhalbfache der normalen Größe. Die SD ist diffus verhärtet und bei Eröffnung hell-blass gefärbt. Die Fibrose, als distinktes Merkmal der FVHT, deutet sich schon makroskopisch durch die markante, interlobuläre Septierung an. Im Vergleich zur invasiven Fibrose der Riedel-Thyreoiditis ist die Fibrose der FVHT auf das Parenchym der SD beschränkt. Eine extrathyreodale Manifestation lässt sich bei der FVHT nicht finden. Die „Kapsel“ der SD ist demarkiert und wenig adhärent mit dem perithyreoidalen Gewebe.

Mikroskopisch imponiert die FVHT durch eine exzessive Verdrängung des Parenchyms durch BG. Die Fibrose ist häufig breitbandig angeordnet. Teilweise sind Hyalinisierungen des BG zu identifizieren und als Zeichen der exzessiven und weit fortgeschrittenen Fibrose des SD-Parenchyms anzusehen. Die bindegeweblichen Veränderungen umschließen häufig degeneriertes SD-Parenchym, wobei sich ein mikroskopisches Bild von Parenchym-Inseln in stark fibrotischen Arealen präsentiert. Teilweise zeigt sich die FVHT als so weit fortgeschritten, dass mehr als ein Drittel des SD-Parenchyms durch Narbengewebe ersetzt ist. Oft finden sich diffus verstreute Lymphozyten in den separierenden BG-Bändern. Im Gegensatz zu der herkömmlichen HT, die sich durch eine azelluläre Fibrose auszeichnet, weist die FVHT fibrotisch veränderte Areale auf, die eine Lymphozyten- und Plasmazellinfiltration erkennen lassen. Zusätzlich finden sich in den zellulären Anteilen der Fibrose-Areale plumpe, rundliche Fibroblasten. Häufig präsentiert die FVHT squamöse Anordnungen von metaplastisch-veränderten Thyreozyten.

Zusammenfassend sind folgende histologische Merkmale hinweisend auf das Vorliegen einer FVHT:

- ausgeprägte, stromale Fibrose, bis zu 1/3 des Gesamtparenchyms
- bandförmige Fibrose
- Fibrose-Narben
- zellreiche Fibrose
- ausgeprägte Septierung der SD
- massive Atrophie und Hypertrophie der Follikelzellen
- ausgeprägte Lymphozyten- und Plasmazellinfiltration

2.4.2.1.3 Ätiologie der FVHT

Die Ätiologie der FVHT ist noch unzureichend erforscht, weshalb verschiedene Ansätze für Entstehungsmodelle der Erkrankung bestehen. Es wurde behauptet, dass die FVHT als ein Spätstadium der HT anzusehen ist. Die Fibrose wird somit als ein Indikator für einen Progress der HT gewertet.[101] Diese These konnte durch spätere Studien entkräftet werden denn Vickery und Hamlin[102] postulierten 1961, dass die HT nach einer bestimmten Krankheitsdauer relativ statisch verbleibt und eine fortgeschrittene Fibrose nicht zwangsläufig mit einem Progress der Erkrankung gleichzusetzen ist. Sie verfolgten prospektiv, über ein mittleres Intervall von fünf Jahren, 16 Patienten und führten in regelmäßigen Abständen histologische Untersuchungen der SD durch.

1985 erhob eine japanische Forschungsgruppe der Kyushu University Fukuoka in einer prospektiven Studie mit 13 Patienten und einem mittleren Follow-Up von 12 Jahren ähnliche Daten wie Hamlin und Vickery. Auch sie stellten fest, dass die HT über ein bestimmtes Intervall nur geringfügig histologischen Veränderungen unterliegt. Es ließ sich, unabhängig von medikamentöser Therapie, kein histologisches Korrelat zum Progress der Erkrankung verifizieren.[103]

Da die FVHT vor allem mit einer schnellen Progredienz und schwerer, klinischer Symptomatik assoziiert ist, ist davon auszugehen, dass die FVHT weniger einer Spätform oder Endstadium der HT entspricht, als eine eigene Entität anzusehen ist.

Jüngst finden sich neue Erklärungsansätze der FVHT. Es deutet sich an, dass die FVHT mit IgG4-RD zu assoziieren ist. [104]

2.4.2.2 IgG4-Thyreoditis: Assoziation von IgG4+ HT und der FVHT

Die IgG4-RD hat sich als eigenständige und systemische Multiorganerkrankung etabliert. Charakteristisch für die noch junge Entität sind unter anderem erhöhten IgG4-Serumtiter, progressive sklerosierende Fibrosierungen, dichte lymphozytäre Infiltrationen mit diffusen IgG4+ Plasmazellinfiltrationen und Ausbildungen raumfordernder Pseudotumoren. Ähnliche histologische Befunde lassen sich auch bei der FVHT identifizieren.

2009 hypostasiert die Forschungsgruppe um Y. Li. et al. [105], dass die HT in eine IgG4+ HT und eine IgG4- HT zu subklassifizieren ist. Aufgrund von histopathologischen Ähnlichkeiten der FVHT und der IgG4-RD untersuchte die Forschungsgruppe 13 Fälle von HT.

Anhand der immunhistologischen Untersuchungen auf IgG4+ Plasmazellen und der für IgG4-RD charakteristischen histologischen Veränderungen konnte die HT in IgG4+HT und IgG4- HT subklassifiziert werden. Es gelang Y. Li et. al., einen Zusammenhang zwischen HT und IgG4-RD herzustellen.

Die Unterteilung orientierte sich an diagnostischen Parametern für IgG4-assoziierte Erkrankungen. Als Kriterien wurden Fälle mit > 20 IgG4+ Plasmazellen pro HPF (400 x) und einer >30% IgG4/IgG Ratio definiert. Konsekutiv ließen sich die zwei Subklassen der HT identifizieren: eine IgG4+ plasmazellenreiche Gruppe und eine IgG4- Gruppe.

Die IgG4+ HT-Fälle präsentierten eine signifikant kürzere Krankheitsdauer, wobei Periode der Krankheitsdauer durch Zeitpunkt der Diagnose bis zur chirurgischen Intervention definiert wurde. Obwohl die Zahl der betroffenen weiblichen Individuen deutlich die der männlichen überstieg, konnte vergleichend ein höherer Anteil an männlichen Patienten erkannt werden. Diese Tendenz passt zu IgG4-RD, die sich durch eine männliche Prädominanz auszeichnen.

Die histopathologischen Befunde der IgG4+ Thyreoiditiden zeigten auffallende Ähnlichkeiten mit denen, von Vickery und Katz definierten FVHT. Darüber hinaus zeigten die IgG4+ HT auffallende histopathologische Merkmale, die für IgG4-RD in anderen Organsystemen charakteristisch sind.

Konsekutiv ist davon auszugehen, dass es sich bei der FVHT nicht um eine progressive, weitfortgeschrittene chronische lymphatische Thyreoiditis handelt, sondern um eine Entität, die isoliert oder ggf. mit einer Assoziation der IgG4-RD, zu definieren ist.

Morphologie der IgG4-positiven HT

Die IgG4-RD kann diverse Organsysteme simultan betreffen und zeichnet sich durch spezifische histologische Merkmale aus. Vor allem sind endokrine Organe betroffen, woraus Funktionsverlust oder Funktionsminderung des betroffenen Organs resultieren.

Charakteristisch für IgG4-assoziierte Erkrankungen ist die dichte lymphozytäre Infiltration des Gewebes. Diese führt zu raumfordernden Tumoren, die den Eindruck einer pseudolymphomatösen Infiltration erwecken. Ein weiteres Merkmal der IgG4-RD ist eine deutliche Fibrosierung, fakultativ können sich obliterative Phlebitiden ausbilden. Je nach Gewebe kann sich eine storiforme Anordnung des BG präsentieren. Es handelt sich hierbei um bandförmige und breite Fibrose-Stränge, die sich von einem Zentrum speichenartig erstrecken. [106]

Mikroskopisch zeichnet sich die IgG+ HT durch eine signifikant höhere stromale Fibrose und lymphoplasmatische Infiltrationen aus. Oft präsentiert sich fibrotisch verändertes Stroma, welches die teils stark degenerierten Follikel umgibt. Die Residuen der Follikel sind größtenteils atrophisch und fassen nur wenig Kolloid in ihrem Lumen.

Der Grad der Fibrose ist, vergleichend mit der IgG4- HT, deutlich stärker ausgeprägt. Die Anordnung der BG-Verbände ist dabei eher als irregulär zu beschreiben und umschließt das verbleibende mesenchymale SD-Gewebe fast vollständig. Das BG ist zudem von diffus verstreuten Lymphozyteninfiltrationen durchsetzt. Die stromale Fibrose ist wie auch bei anderen Manifestationen der IgG4-RD bandförmig und teilweise storiform angeordnet, beschränkt sich aber auf das Parenchym der SD und überschreitet die Grenze der Kapsel nicht.

2.4.2.3 Riedel-Thyreoiditis

Die Riedel-Thyreoiditis (RT) ist eine seltene Form der chronischen Thyreoiditiden, die mit schweren fibrosklerosierenden Entzündungsprozessen der SD einhergeht. Die RT ist 1896 nach ihrem Entdecker Bernhard Riedel benannt. Im Gegensatz zu anderen Formen der Thyreoiditiden beschränkt sich der Entzündungsprozess der RT nicht nur auf das SD-Parenchym, sondern betrifft auch das perithyreoidale Gewebe. Häufig sind Frauen (w : m= 3-5:1) in der fünften Lebensdekade betroffen. Oft steht

eine Kompressionssymptomatik der Trachea oder des Oesophagus im Vordergrund. Bei der Erstdiagnose der RT präsentieren 25-35 % eine euthyreote Stoffwechsellage, wohingegen 40% der Betroffenen durch den progressiven Fibrosierungsprozess eine Hypothyreose entwickeln. [107] Etwa 30% der RT weisen eine weitere fibroinflammatorische Manifestation innerhalb von 10 Jahren (Retroperitoneale Fibrose (RPF), Multifokale Sklerose (MFS)) aus. [108] Niedrige Serum-AK (TPO oder Tg) lassen sich bei ca. 50-70% der RT identifizieren. [109] Der Krankheitsmechanismus der RT ist nicht bekannt. Es besteht die Hypothese einer autoaggressiven systemischen Genese. Zudem wird der eosinophilenvermittelten Immunantwort eine wichtige Rolle in der Pathogenese der RT zugeteilt. Der initiale Reiz für die Immunreaktion ist noch unbekannt. [110]

Morphologie der RT

Die betroffenen SD sind fest im Umgebungsgewebe verbacken und die Konsistenz wird mit Holz verglichen. Morphologisch lässt sich eine massive Parenchymdestruktion mit ausgeprägten chronisch-fibroinflammatorischen Entzündungsprozessen, die häufig die gesamte SD samt dem perithyreoidalen Gewebe umfassen, identifizieren. Der Entzündungsprozess wird von Lymphozyten und Plasmazellen dominiert. Immunhistologische Färbungen weisen eine HT-vergleichbare T- und B-Zell-Verteilung auf. [79] Auch bei der RT finden sich Eosinophile im betroffenen Gewebe. Follikelzellen lassen sich nur vereinzelt darstellen und sind als Zeugnis der ausgeprägten Fibrosierung zu werten. Auch für die RT wird eine IgG4-Assoziation diskutiert, da sich, neben hohen morphologischen Übereinstimmungen auch ausgeprägte IgG4-Infiltrationen und entsprechende IgG4/IgG-Verhältnisse zeigten. [111] [112]

Bei einer Symptomatik, die durch die Kompression der SD auf andere Organe ausgelöst wird, ist oft die chirurgische Sanierung (Thyreodektomie) der RT Goldstandard, zudem bestehen Arbeiten, die ein gutes Ansprechen auf Steroide und Tamoxifen (selektiver Estrogenrezeptormodulator) postulieren. [113] [114] Durch die geringe Inzidenz der RT fehlen valide und repräsentative Arbeiten zur medikamentösen Therapie.

3 Material und Methoden

3.1 Einschlusskriterien

Auf der Grundlage archivierter Patientenakten des Städtischen Klinikums München Harlaching und des Krankenhauses *München Martha-Maria* wurden Patienten identifiziert, die im Rahmen einer Thyreoiditis oder anderer pathologischer Prozesse der Schilddrüse einer chirurgischen SD-Resektion unterzogen wurden. Es wurden ausschließlich Patientendaten und Präparate des o.g. Institutes für die Arbeit genutzt. Die so ausgesuchten Fälle wurden durch eine computerunterstützte Archivsuche der Datenbank des *Pathologischen Institut der Städtischen Klinik Harlaching (München)* recherchiert. Für die Erfassung der Fälle wurde die Patienten Management Software (PaschMan®) genutzt. Die Stichwort-Recherche konzentrierte sich hierbei auf folgende Suchbegriffe: *Autoimmun-Thyreoiditis des Hashimoto-Typs* und der *Riedel-Thyreoiditis*.

Alle Fälle, die über die computerbasierte Recherche selektiert wurden, mussten hinsichtlich ihrer Studientauglichkeit untersucht werden. Nur die Fälle, die pathologisch sicher einer der o.g. Entitäten zugeordnet werden konnten, wurden in das zu untersuchende Patientenkollektiv aufgenommen. Für den Einschluss der Patienten in die Arbeit mussten bestimmte Bedingungen erfüllt werden, die im Folgenden erläutert werden.

Die pathologische Diagnose musste im o.g. Institut gestellt und im o.g. Archiv aufgenommen worden sein. Es musste eine schriftliche histologische Sicherung der o.g. Entitäten durch einen Pathologen vorgenommen worden sein.

Alle Präparate mussten intakt sein, es wurden nur Resektate verwendet, die eine adäquate histologische Beurteilung und Anfärbung erlaubten. Schnellschnittmaterial und Feinnadelbiopsien wurden nicht verwendet.

Pro Patient wurde nur ein SD-Präparat verwendet. Für die HT wurden nur Präparate zwischen 2008 und 2013 verwendet. Da es sich bei der RT um eine sehr seltene

Entität handelt, wurde hier der zu untersuchende Zeitraum auf 2000 bis 2013 erweitert.

Von den Patienten, die die o.g. Kriterien erfüllten, wurden sämtliche SD-Paraffin-Schnitte aus dem Archiv herausgesucht und anhand der histologischen Standardanfärbungen (Hämatoxylin-Eosin) von J.F. Jokisch und von einem erfahrenen Pathologen (PD Dr. med. M. Kremer) reevaluiert und auf der Grundlage der in der Fachliteratur als klassisch titulierten histologischen Merkmale reklassifiziert und digital erfasst.

Alle untersuchten Fälle wurden in HT, RT oder IgG4-Thyreoiditis eingeteilt. Zur genauen Identifizierung der Entitäten wurden die folgenden morphologischen Merkmale als Kriterien genutzt:

3.1.1 Hashimoto-Thyreoiditis (HT)

Zu den charakteristischen histopathologischen Merkmalen zählten unter anderem: oxyphile Metaplasien des Follikelepithels, intraparenchymale Fibrosen des SD-Gewebes, Ausbildungen von Keimzentren und eine lymphozytäre Infiltration des SD-Gewebes.

3.1.2 Riedel-Thyreoiditis (RT)

Die klassischen histopathologischen Merkmale der RT sind im Folgenden beschrieben: ausgeprägte Fibrosen mit perithyreoidaler Ausbreitung über das SD-Parenchym hinaus, diffuse lymphozytäre Infiltrationen von Entzündungszellen und das Vorliegen von obliterativen Phlebitiden im SD- oder perithyreoidalen Gewebe. Das Auftreten von oxyphilen Metaplasien ist nicht zwingend für das histologische Bild einer RT.

3.1.3 IgG4-Thyreoiditis

Grundsätzlich präsentiert sich die IgG4-Thyreoiditis histopathologisch wie die klassische HT. Zusätzlich finden sich bei der IgG4-Thyreoiditis folgende histologischen Befunde: eine dichte lymphozytäre Infiltration des Parenchyms, eine

ausgeprägte Fibrose mit teilweise fokalen Anteilen einer storiformen Ausrichtung, das Vorliegen von intra- oder perithyreoidalen obliterativen Phlebitiden, eine diffuse oder follikuläre IgG4+ Plasmazellen-Verteilung (> 20 HPF) und eine IgG4/IgG-Ratio von > 40 % und eine.

Die Werte für die Plasmazellverteilung in fünf nicht überlappenden HPF (> 20) wurde aus der Fachliteratur übernommen[115]. Als „Cut-Off“ für die IgG4/IgG-Ratio wurde der von Cheuck et al. [116] postulierte „Cut-Off“ von IgG4/IgG-Ratio >40 % genutzt, da dieser Wert eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf signifikante Unterscheidungen verspricht. Nach o.g. Evaluierung der Schnittpräparate wurden die entsprechenden Paraffinblöcke identifiziert.

3.2 Routinefärbemethoden

Gemäß der histologischen Standardprotokolle des Pathologischen Instituts wurden alle in paraffingebettete Resektate direkt nach ihrer Gewinnung in 4%iger neutraler Formalinlösung 24 Stunden fixiert.

Für sämtliche Färbungen wurden mit Hilfe eines Mikrotoms 10, 4 µm dicke Schnitte hergestellt und auf Glasobjektträger (SuperFrost® Plus Objektträger, 25 x 75 x 1.00 mm) gebracht. Die so hergestellten Schnitt-Präparate wurden luftgetrocknet und anschließend angefärbt. Als Standardfärbung der Präparate wurden Hämatoxylin-Eosin (HE), Elastica von Gieson (EvG) und Giemsa (G) verwendet.

Die Entparaffinierung und Rehydrierung des zu untersuchenden Gewebes wurde wie folgt durchgeführt:

1. 2 x 5 Minuten in 100% Xylol
2. 2 x 5 Minuten in 100% Ethanol
3. 1 Minute in 100% Ethanol
4. 2 x 1 Minute in 96% Ethanol
5. 1 Minute in 70% Ethanol
6. 3 Minuten in Aqua dest.

Im Anschluss wurden die Objektträger mit computerlesbaren Etiketten versehen. Die Etiketten enthielten Fallnummern mit Hinweis auf Geburtsdatum, Jahr der Gewebegewinnung, verwendete Färbung sowie ggf. spätere Immunfärbungen mit diagnostischen Antikörpern und deren Verdünnung.

3.3 Immunhistochemie

Für die immunhistologischen Untersuchungen wurde ein immunhistochemischer Vollautomat (Leica Bond III®, Leica Biosystems, Nussloch, Deutschland), gemäß dem Herstellerprotokoll, mit geringfügigen Modifikationen genutzt.

Eine optimale und adäquate Anfärbung wurde für die verwendeten AK in verschiedenen Verdünnungen in Tonsillengewebe durch Positivkontrolle verifiziert. Die Informationen zu den jeweiligen AK, Klonen, Herstellern, Verdünnungen, Positivkontrollen und Färbemethoden sind in der folgenden Tabelle zu finden.

Tabelle 1: Verwendete Antikörper für die Immunhistochemie

<u>Antikörper</u>		<u>Klon</u>	<u>Hersteller</u>	<u>Verdünnung</u>	<u>Positivkontrolle</u>	<u>Färbemethode</u>
CD138	monoklonal Maus, humaner CD138	M115	DCS, Hamburg, Deutschland	1:80	Tonsille	Automatischer Immunostainer
IgG	monoklonal Maus, humaner IgG	A57H	Dako, Glostrup, Dänemark	1:1800	Tonsille	Automatischer Immunostainer
IgG4	monoklonal Maus, hum. IgG4	MRO44	Cell Marque, Rocklin, USA	1:800	Tonsille	Automatischer Immunostainer

Mit Hilfe des automatischen Immunostainers und dem zugehörigen Bond™ Polymer Refine Detection-Kit wurden die histologischen Schnitte, gemäß dem Herstellerprotokoll, mit den o.g. diagnostischen Antikörpern angefärbt.

Die folgenden Schritte erfolgten automatisiert im Immunostainer: Der Immunfärbeprozess beginnt mit der protokollgerechten Entparaffinierung der Schnitte. Zur Unterdrückung der endogenen Peroxidase-Aktivität wird das Präparat mit Wasserstoffperoxid inkubiert. Darauf folgt die Auftragung des spezifischen AKs und die Beifügung der Maus-AK, die in der Post-Primary-IgG-Linker-Reagenz

enthalten sind. Anschließend folgt das Auftragen der Poly-HRP-IgG-Reagenz (in diesem Fall Kaninchen-AK). Das Substratchromogen (3,3'-Diaminobenzidin; DAB) macht den Komplex in Formen von braunen Präzipitaten sichtbar. Die anschließende Kontrastfärbung mit Hämatoxylin (blau) führt zur Visualisierung der Zellkerne.[117]

Abschließend wurden die Schnitte in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Im weiteren Verlauf wurden die angefärbten Schnitte zeitnah und automatisiert eingedeckelt (Meditate®, Glasscoverslipper Machine, RCM 7000).

1. 2 x 5 Minuten in 70% Ethanol
2. 2 x 5 Minuten in 90% Ethanol
3. 2 x 5 Minuten in 100% Ethanol
4. 2 x 5 Minuten in 100% Xylol

Für jeden Fall wurde jeweils eine „Palette“ mit den diagnostischen AK gegen den Plasmazellen-Oberflächenmarker CD138 und gegen die IgG- und Ig4-Antikörper angefertigt und eingesetzt.

Jedes Präparat wurde nach der Färbung und vor der endgültigen histopathologischen Evaluation hinsichtlich der adäquaten Immunfärbung und einer eventuellen Hintergrundfärbung mikroskopisch überprüft. Nach fehlerhafter oder unzureichender Immunfärbung wurde das Präparat verworfen und eine erneute Färbung angefertigt.

3.4 Histopathologische Evaluation der Präparate

Die histologische Befundung wurde mit einem Leica™ DM 2500 Systemmikroskop und einem eingefügten Gitterraster durchgeführt. Um die lymphozytäre Plasmazelleninfiltration zu lokalisieren und zu quantifizieren, wurden die CD138 Immunfärbungen genutzt. Für die spezifische Anfärbung der IgG-positiven- und IgG4-positiven Plasmazellen wurden AK gegen IgG genutzt. Um das Immunglobulin G und den Subtyp Immunglobulin G 4 in Relation zueinander setzen zu können, wurden die IgG und IgG4 gefärbten Schnitte verwendet. Alle Schnitte wurden unabhängig

voneinander von dem Pathologen PD Dr. med. M. Kremer und J.F. Jokisch untersucht und befundet.

Die Einschätzung der lymphozytären Infiltration wurde anhand von den H&E-Färbungen und den CD138-Immunfärbung durchgeführt. Für die Färbungen wurden nichtüberlappende und repräsentative HPFs manuell ausgezählt; dabei wurden die IgG und IgG4-Zellen quantifiziert und zueinander in Relation gesetzt (x 400, Fläche). Für die Auswertung wurden nur IgG4+ Zellen aus der interfollikulären Zone verwertet. Aus den so entstandenen Werten wurde jeweils der spezifische Mittelwert errechnet. Die IgG/IgG4-Ratio wurde anhand der beiden Mittelwerte berechnet.

3.5 Erhebung der histopathologischen Daten

3.5.1 Die morphologischen und immunhistologischen Merkmale der HT und der RT

Um die ausgebildeten morphologischen Merkmale zu katalogisieren, zu quantifizieren und zu qualifizieren, wurden klassische histopathologische Gesichtspunkte der Entitäten untersucht.

3.5.2 Lokalisation des Entzündungsprozesses

Die Lokalisation des Entzündungsprozesses wurde bestimmt. Hierbei wurde darauf geachtet, ob der inflammatorische Prozess auf das SD-Parenchym limitiert war oder ob sich eine entzündliche Veränderung über das SD-Parenchym hinaus in das perithyroidale Gewebe erstreckte.

3.5.3 Fibrose

Die Ausprägung der Fibrosierung wurde eskalierend in stark, mäßig und leicht eingeteilt. Zusätzlich wurde der Anteil, der von der Fibrose betroffen war, berechnet.

Es wurden vier repräsentative Grad-Einheiten gewählt:

Grad 0 entspricht deutlich unter 10%

Grad I° entspricht ca. 10%

Grad II° entspricht ca. 20%

Grad III° entspricht ca. 30% oder >30%

Anordnung und Muster der Fibrose wurden beurteilt. Die charakteristischen Anordnungsmuster wurden in fokal, bandförmig oder storiform unterschieden.

Spezifischer wurden bei der parenchymalen Fibrose, in aufsteigender Reihenfolge, die interlobuläre von der interfollikulären Fibrose und der flächigen Vernarbung unterschieden. Da die Anordnung einer eskalierenden Reihenfolge unterlag, konnten in einem Präparat mehrere parenchymale Fibrosemuster gleichzeitig vorliegen.

Um die zellulären Anteile der fibrotischen Veränderung zu beschreiben, wurde die zellreiche von einer zellarmen Fibrose differenziert.

3.5.4 Spezifische Histopathologien der HT

Hierbei handelte es sich um sehr spezifische histologische Erscheinungen für die HT und die RT.

Oxyphile Metaplasie

Bei der Datenerhebung wurde das Auftreten von oxyphilen Metaplasien als klassisches Merkmal der HT identifiziert.

Lymphozyteninfiltration

Die Infiltration der Lymphozyten wurde hinsichtlich ihrer Verteilung beschrieben. Im Falle einer thyroidalen Lymphozyteninfiltration wurde das Verteilungsmuster der Lymphozyten im SD-Gewebe anhand von drei Verteilungs-Graden subqualifiziert (Grad I°-III°):

- Grad I° entspricht einer diffus-verstreuten Lymphozyteninfiltration der SD.
- Grad II° präsentiert sich durch eine regelmäßige follikuläre Anordnung.
- Grad III° zeigt eine dichte follikuläre Anordnung der Lymphozyten.

Plasmazellen

CD138-positive Plasmazellen wurden ausgezählt und in ihrem Anordnungsmuster und ihrer Lokalisation beschrieben.

Für die Quantifizierung wurden jeweils 3 repräsentative Areale ausgezählt und anschließend der Mittelwert gebildet. Die Plasmazellanordnung wurde in ein diffuses oder gehäuftes Verteilungsmuster unterteilt. Zudem wurde die Organisation der Plasmazellen in Keimzentren untersucht und katalogisiert.

Bei der Lokalisierung der Plasmazellen wurde in „zentral“ oder „randbetont“ differenziert.

IgG und IgG4-Diagnostik

Für die Quantifizierung der IgG- und IgG4-positiven Plasmazellen wurden jeweils 3 nichtüberlappende und repräsentative Areale ausgezählt und anschließend wurde der jeweilige Mittelwert gebildet. Es wurden jeweils die gleichen Areale markiert und miteinander verglichen. Anschließend wurden die Verteilungsmuster der IgG- und IgG4-positiven Plasmazellen beschrieben und die IgG/IgG4- Ratio berechnet. Als Grenzwert wurde eine IgG4/IgG- Ratio $> 0,4$ festgelegt.

Bei lokal auf Keimzentren begrenzte IgG4-positve Plasmazellen, die nicht repräsentativ für das restliche Gewebe waren, wurden die IgG4/IgG- Ratio von $> 0,4$ nicht gewertet und gleich Null gesetzt.

Vaskulitis

In der Arbeit wurde das Vorliegen vaskulärer Veränderungen beschrieben. Aufgenommen wurde das Vorhandensein von obliterativen Phlebitiden. Es wurde die intrathyreoidale von der extrathyroidalen obliterativen Phlebitis unterschieden.

3.6 Vergleichskollektiv

Aus dem pathologischen Institut wurden 20 Präparate von Struma-Fällen, die keine Anzeichen einer HT oder RT aufwiesen, untersucht und als Negativ-Kontroll-Gruppe verwendet.

3.7 Erhebung klinischer Daten

Anhand der im Krankenhaus *München Martha-Maria* archivierten Patientendaten wurden die für das Patientenkollektiv der IgG4-positiven HT-Fälle (n=24)

vorhandenen klinischen Daten der Patienten aufgenommen und ausgewertet. Da die klinische und laborchemische Diagnostik zur Indikation der chirurgischen Intervention extern gestellt wurden, war eine einheitliche Erhebung der Daten nicht immer möglich, sodass nur die klinischen Daten genutzt werden konnten, die im prästationären Umfeld erhoben wurden.

3.7.1 OP-Umfang

Die Gewinnung der Präparate der untersuchten Patienten stammte aus SD-Resektionen. Die SD-Resektate wurden durch totale und durch einseitige Resektionen der SD gewonnen.

3.7.2 Struma

Als morphologisches Korrelat der HT konnte bei allen Patienten ein Struma festgestellt werden. Anhand der klinischen Untersuchungen der chirurgischen Kollegen konnte das Struma weiter differenziert werden. In einer standardisierten klinischen Untersuchung wurde zwischen Struma parenchymatosa, Struma uninodosa und Struma multinodosa unterschieden. Andere Formen des Strumas wurden nicht beachtet.

3.7.3 Klinische Beschwerden und Nebendiagnosen

Nach Aktenstudium konnten die lokalen Beschwerden, die aus dem Struma resultierten, in die klinische Datenerhebung aufgenommen werden. Zudem wurden systemische Symptome, die ihren Ursprung in einer Hyperthyreose begründeten, erfasst.

Ferner wurden dokumentierte Nebenerkrankungen in die Datenerhebung miteinbezogen. Besonderes Augenmerk wurde auf Nebendiagnosen gelegt, die in der Literatur mit HT, IgG4-RD und RT assoziiert worden sind.

3.7.4 Hypothyreose

Der Umfang der Hypothyreose wurde in eine manifeste und eine latente SD-Unterfunktion subklassifiziert. Die Klinik der SD-Unterfunktion wurde durch typische systemische Symptome der Erkrankung und durch charakteristische laborchemische Veränderungen im Patienten-Serum verifiziert.

Es wurden die Patientenseren auf AK untersucht, die klassischerweise mit HT und RT assoziiert sind. Bei den zu untersuchenden AK handelt es sich um TPO-AK (MAK), TAK und TSH-AK (TRAK).

3.7.5 Therapie

Es wurden eventuelle konventionelle orale Substitutionstherapien durch die Applikation von SD-Hormonen erfasst.

3.8 Statistische Methoden

Für die Auswertung der statistischen Daten wurde ein *Mann-Whitney U-Test* und ein *exakter Test nach Fischer* angewandt, zur Berechnung wurde *Prism5* (Graphpad Software, San Diego, CA, USA) genutzt. Als Signifikanz-Wert wurde mit $p > 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Anhand der o.g. histopathologischen Merkmale konnten insgesamt 196 Patienten identifiziert werden, die nach einer totalen oder hemitotalen SD-Resektion den morphologischen Einschlusskriterien der o.g. Entitäten entsprachen. Für die Untersuchung wurden 196 formalinfixierte und paraffingebettete SD-Präparate untersucht.

Das ermittelte Patientenkollektiv gliedert sich in die folgenden Entitäten:

- Autoimmun-Thyreoiditis des Hashimoto-Typs: 191 Fälle
- Riedel-Thyreoiditis: 5 Fälle

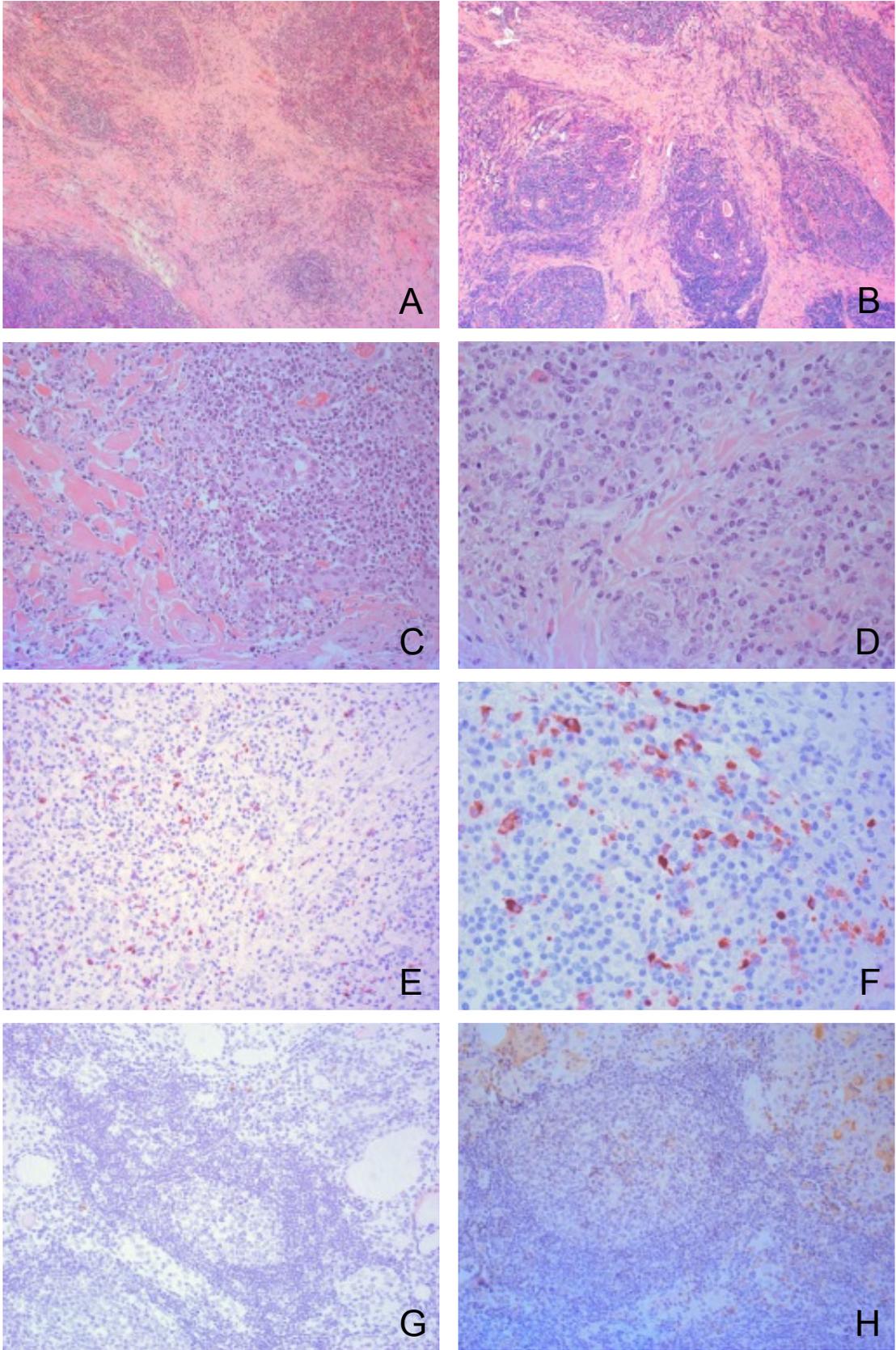
4.2 Morphologische Merkmale der HT und der RT

Die große Mehrzahl der selektierten Patienten ist in Südbayern beheimatet und entspricht somit der kaukasischen Bevölkerung.

Es konnten 191 Patienten mit einer histologisch gesicherten HT ermittelt werden. Das Patientenkollektiv der HT umfasst eine Altersspanne von 14 bis 90 Jahren und einem durchschnittlichen Alter von $47,3 \pm 13,1$ Jahren. Es fanden sich 180 weibliche und 11 männliche Personen, was einer Geschlechterverteilung von 17,5:1 (w:m) entspricht.

Fünf Patienten präsentierten das histologische Bild einer RT. Das durchschnittliche Alter des RT-Patientenkollektivs betrug $49,6 \pm 12,6$ Jahre mit einer Geschlechterverteilung von 4:1 (w:m).

Abbildung 1: Morphologische und immunhistologische Befunde der IgG4-assoziierten Thyreoiditis:



Mikrofotografie A) zeigt die ausgeprägte Fibrosierung mit Verdrängung von Schilddrüsenparenchym durch Bindegewebe bei einer IgG4-assoziierten Thyreoiditis. Die inflammatorischen Infiltrate weisen eine hochgradige Lymphozyteninfiltration und eine große Anzahl von Plasmazellen auf (H&E x 100).

Mikrofotografie B) zeigt das selbe Präparat mit einem höheren Abbildungsverhältnis (H&E x 200). Die Abgrenzung von Schilddrüsenparenchym und fibrotischen Veränderungen mit ausgeprägten Lymphozyteninfiltraten wird deutlich.

Mikrofotografien C) und D) zeigen die zellulären Zusammensetzungen der inflammatorischen Infiltrate des Schilddrüsenparenchyms. Sie weisen eine hohe Anzahl von Plasmazellen und Lymphozyten auf. Zudem präsentieren sich lymphoepitheliale Läsionen (C: H&E x 300 und D: H&E x 400).

Mikrofotografien E) und F) zeigen die Anzahl und Verteilung der IgG4-postiven Plasmazellen in verschiedenen Vergrößerungen. **E)** präsentiert die disseminierte Verteilung von IgG4-postiven Plasmazellen im betroffenen Schilddrüsengewebe (E: Anti-IgG4 Immunoperoxidase x 300 und F: Anti-IgG4 Immunoperoxidase x 400).

Mikrofotografien G) und H) zeigen ein Schilddrüsenpräparat einer nicht-IgG4-assoziierten HT mit vereinzelt IgG4-positiven Plasmazellen, die sich unterhalb des gewählten Schwellenwerts befinden. Zusätzlich zeigt sich hierbei akkumulieren die Plasmazellen in Keimzentren von thyroidalen Lymphknoten. (G: Anti-IgG4-Immunoperoxidase x 200 und H: Anti-IgG4-Immunoperoxidase x 300).

4.2.1 Lokalisation der Entzündungsprozesse der SD

Bei allen 191 HT-Präparaten war ein auf das SD-Parenchym isolierterer Entzündungsprozess (100%) zu finden.

In den fünf verwendeten RT-Resektaten wurden neben den deutlichen parenchymalen Entzündungsherden auch inflammatorische Prozesse jenseits des SD-Parenchyms, im perithyroidalen Gewebe, zu identifiziert.

4.2.2 Lymphozyteninfiltration

Alle HT-Fälle präsentierten lymphozytäre Infiltrationen (100%), die streng auf das SD-Parenchym beschränkt waren. Im Gegensatz dazu zeigten die RT-Fälle neben stark ausgeprägten Lymphozyteninfiltrationen des Parenchyms auch extraparenchymale Lymphozyteninfiltrationen im perithyroidalen Gewebe (100%).

Für die genauere Qualifizierung der Anordnung der lymphozytären Infiltration wurde die o.g. (siehe Material und Methoden) Skalierung (Grad I°-III°) verwendet.

Bei den HT ergaben sich 3 Grad I°-Fälle (1,6%), 77 Grad II°-Fälle (40,3%) und 111 Fälle mit einer Grad III°-Evaluierung (58,1%). Bei 182 HT-Fällen zeigte sich eine fokale lymphozytäre Anordnung (95,3%), 9 der 191 Präparate präsentierten zeldichte Lymphozyteninfiltrationen (4,7%). Alle 5 RT wiesen mindestens einen Grad II° an Lymphozyteninfiltration der SD auf. Bei 4 Fällen (80%) konnte sogar eine lymphozytäre Infiltration Grad III° beobachtet werden. Ein Fall zeigte eine Grad II°-Infiltration. Die RT präsentierten stets eine dichte Lymphozyteninfiltration, wobei die Anordnung bei drei Fällen als gehäuft und bei zwei Fällen als diffus interpretiert wurde.

4.2.3 Oxyphile Metaplasie

Oxyphile Metaplasien fanden sich bei allen 191 HT-Präparaten und RT-Fällen (100%). Die Ausprägungsform der oxyphilen Metaplasien zwischen den beiden Subpopulationen der Thyreoiditiden (HT und RT) variierte jedoch stark. Bei den HT zeigten sich weit deutlichere Metaplasien als bei den RT-Fällen.

4.2.4 Plasmazellinfiltrationen

Alle HT- und RT-Präparate präsentierten Plasmazellinfiltrate der SD (100%). Für die HT wurden drei repräsentative und nicht überlappende HPF zur Quantifizierung von $163 \pm 56,8$ CD138-positiven Zellen genutzt. Für die RT ergab sich eine durchschnittliche Anzahl von $181 \pm 88,4$ Plasmazellen pro HPF.

Die Konfiguration der Plasmazellen wurde in „gehäuft“, „diffus“ und „follikulär“ unterteilt. 179 Fälle (93,7%) präsentieren eine gehäufte Konfiguration, 11 Fälle (5,8%) zeigten eine diffuse Anordnung. Lediglich ein Präparat (0,52%) enthielt eine follikuläre Anordnung. Bei den RT ließen sich drei gehäufte Fälle (60%) darstellen, zwei Fälle (40%) präsentierten eine diffuse Verteilung von CD138-tragenden Zellen.

Bei 174 HT-Fällen (91,1%) war die Plasmazellinfiltration eher randständig und in Bereichen der fibrotisch veränderten Gewebe zu finden. 17 Fälle (8,9%) wiesen eine

unspezifische Plasmazellinfiltration auf. Die RT präsentierten bei allen Fällen eine randständige Anordnung der Plasmazellen, bei nur zwei SD-Präparaten war eine plasmazytäre Anordnung in Keimzentren zu identifizieren (40%). Die restlichen drei Fälle (60%) waren frei von Keimzentren. Die Plasmazellen- Herde waren bei allen HT- Präparaten in Keimzentren organisiert.

4.2.5 Vaskulitis

Bei keinem der als HT identifizierten Fälle konnten vaskuläre Veränderungen im Sinne von obliterativen Phlebitiden beobachtet werden. Vaskuläre Veränderungen zeigten sich weder im SD-Parenchym noch im perithyreoidalen Gewebe.

Alle RT-Fälle zeigten obliterative Phlebitiden (100%). Intraparenchymal war bei allen fünf Fällen eine obliterative Phlebitis zu erkennen, bei drei Fällen (60%) konnten zudem noch obliterative Phlebitiden im perithyreoidalen Gewebe identifiziert werden.

4.2.6 Fibrose

Bei allen 191 HT-Patienten zeigten sich verschiedene Formen von fibrotischen Veränderungen des SD-Parenchyms. Der Ausprägung der Fibrose nach wurden die Fibrosegrade „leicht“, „mäßig“ und „stark“ ausgewählt. 28 Präparate (14,7%) zeigten leichte Fibrosierungen. 153 Präparate (80,1%) präsentierten eine mäßiggradige Fibrose. 10 Präparate (5,2%) zeigten eine starke Fibrosierung. 163 Präparate (84,3%) präsentierten eine azelluläre Fibrose, 27 Präparate (14,1%) wiesen eine zellreiche Fibrose auf.

Es wurde der prozentuale Anteil des von fibrotischen Veränderungen betroffenen Parenchyms bemessen und nach o.g. Gradeinteilung qualifiziert. 49 Fälle (25,7%) präsentierten mindestens 30% an fibrotisch verändertem Parenchym, fünf Fälle (2,6%) einen etwa 20%- Anteil an Fibrose, 61 Fälle (31,9%) zeigten einen ca. 10%-Fibrose-Anteil und bei 75 Fällen (39,3%) war weniger als 10% des Parenchyms durch BG ersetzt.

Die RT-Fälle zeigten allesamt einen hohen Grad an Fibrosierung, die mindestens 30% des Parenchyms betrifft. Alle Präparate der RT wiesen eine diffuse und

großflächige Fibrosierung im Sinne von einer Vernarbung auf. Bei einem Fall ließ sich zusätzlich eine storiforme Fibrosierung erkennen.

Auf der Ebene der einzelnen funktionellen Einheiten wurde das Fibrosierungsmuster der HT wie folgt unterteilt: 188 von 191 Fällen (98,4%) präsentierten eine interlobuläre Fibrose. Über die interlobuläre Fibrosierung hinaus ließen sich bei 90 Fällen (47,1%) interfollikuläre Fibrosierungen erkennen. 46 Fälle (24,1%) zeigten eine diffuse und großflächige Fibrosierung im Sinne einer Vernarbung.

Die bindegeweblichen Veränderungen der zu untersuchenden Präparate wurden anhand der histologischen Erscheinungsmuster subqualifiziert. 189 Präparate (98,5%) zeigten eine bandförmige Anordnung der Fibrose. Bei fünf Fällen (2,6%) konnte zudem eine storiforme („Wagenrad-ähnliche“ Konfiguration der Fibrozyten-Verbände) Fibrose-Anordnung identifiziert werden.

4.2.7 IgG4-Positivität bei HT

Durch die o.g. immunhistochemischen Anfärbungen und anhand der für eine IgG4-Assoziation ausgewählten Kriterien (IgG4/IgG-Ratio $>0,4$, IgG4-Anzahl von >20 IgG-positiven Plasmazellen/HPF) ließen sich die 191 HT in zwei Subpopulationen unterteilen: 24 Patienten präsentierten eine IgG4-assoziierte HT (12%) und 167 Patienten zeigten keine relevante IgG4-Assoziation (88%). Bei dem aus 20 Struma-Resektaten bestehenden Vergleichskollektiv ließ sich keine IgG4-Assoziation identifizieren.

Die IgG4-positive HT-Gruppe bestand aus 22 weiblichen und 2 männlichen Personen woraus sich eine Geschlechterverteilung von 11:1 (w/m) ergibt. Das Durchschnittsalter der IgG4-positiven Patienten betrug $42,1 \pm 14,6$ Jahre.

Die IgG4-negativen HT-Fälle umfassten 158 Frauen und neun Männer. Daraus ergab sich eine höhere, aber statistisch nicht signifikante Geschlechterverteilung von 17,5:1 (w/m). Das durchschnittliche Alter der IgG4-negativen Patienten war mit $48,1 \pm 12,8$ Jahren signifikant älter ($p=0,036$)

4.2.8 Immunhistologische und morphologische Merkmale der IgG4-positiven HT

Immunhistochemisch präsentierten die IgG4-assoziierten HT-Präparate diffus und teilweise nodulär angeordnete lymphoplasmatische Infiltrate, die durch eine große Anzahl von CD 138- und IgG-positive Plasmazellen dominiert wurden ($193,6 \pm 43,3$ und $80,5 \pm 23$ pro HPF). Vergleichend ließen sich bei den IgG4-negativen Fällen weniger CD 138-positive und IgG-positive Plasmazellen ($158,6 \pm 57,3$ und $50,3 \pm 28,6$ pro HPF) identifizieren. Dies entspricht einer signifikant geringeren Anzahl der immunhistologisch dargestellten Plasmazellen ($p < 0,0012$ für CD 138-positive und $p < 0,0001$ für IgG-positive Plasmazellen).

Die IgG4-positiven Plasmazellen zeigten eine gleichmäßige Anordnung mit Intensivierung im Stroma-Gewebe der SD. Nur selten fanden sich IgG4-positive Zellen, die sich in Keimzentren konzentrierten. Die Anzahl der IgG4-positiven Plasmazellen in den IgG4-assoziierten HT war signifikant höher als die Anzahl in den IgG4-negativen Fällen ($45,2 \pm 14,2$ vs. $6,2 \pm 8$ pro HPF, $p < 0,0001$). Auch die IgG4/IgG-Ratio HT präsentierte sich signifikant höher in den IgG4-assoziierten HT-Präparaten ($0,6 \pm 0,1$ vs. $0,1 \pm 0,1$, $p < 0,0001$).

Die lymphozytäre Infiltration in beiden Gruppen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Verteilung oder ihrer Anzahl. Hauptsächlich waren non-klonale, reaktive B-Lymphozyten prädominierend in den lymphozytären Infiltraten der SD.

Signifikante morphologische Unterschiede zwischen den IgG4-positiven und IgG4-negativen HT zeigten sich maßgeblich durch die Graduierung der Fibrose des SD-Parenchyms. Obgleich in 18% der IgG4-negativen HT eine Fibrosierung von $> 10\%$ des SD-Gewebes (Fibrose-Grad I° und II°) vorlag, zeigten 96% der IgG4-positiven Fälle einen vergleichbaren Fibrose-Anteil von $> 10\%$ (Fibrose-Grad I° und II°). Während ein Großteil der IgG4-negativen Fälle (79%) eine geringfügige oder leichte Fibrose von weniger $< 10\%$ des SD-Gewebes präsentierten, zeigte nur ein IgG4-assoziiertes HT-Fall einen Fibroseanteil von $< 10\%$. Somit ließ sich eine signifikant höhere Fibrosierung in den IgG4-assoziierten Fällen identifizieren ($p < 0,0001$).

In Übereinstimmung mit der Graduierung der Fibrose konnte die Diagnose der FVHT bei 23 von 24 IgG4-assoziierten HT-Fälle (96%) gestellt werden, bei 31 der 167 IgG4-negativen HT(18%) ließ sich eine FVHT identifizieren. Dies entspricht einem signifikant höherem Anteil an FVHT bei IgG4-assoziierten HT($p < 0,001$).

Bei Verteilungsmustern und Qualität der Fibrosierungen des SD-Parenchyms (z.B. interlobuläre, interfollikuläre, flächige Vernarbungen) fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei den IgG4-assoziierten Subpopulationen der HT. Eine vaskuläre Beteiligung im Sinne von obliterativen Phlebitiden konnte weder im SD-Parenchym noch im perithyroidalem Gewebe identifiziert werden. Vereinzelt ließen sich sowohl in den IgG4-assoziierten HT als auch in den IgG4-negativen Fällen squamöse Metaplasien identifizieren, wobei ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht festgestellt werden konnte. Die squamöse Metaplasie ist als häufiges morphologisches Merkmal der FVHT anzusehen.

Tabelle 1: Hashimoto Thyreoiditis

	IgG4-positive HT (n=24)	Non-IgG4 HT (n=167)	p-Wert
Geschlecht (w / m)	11 : 1	17,5 : 1	n.s.
Alter (Jahre)	42,1 \pm 14,6	48,1 \pm 12,8	0,036
IgG4+ Plasmazellen (HPF)	45,2 \pm 14,2	6,2 \pm 8	< 0,0001
IgG+ Plasmazellen (HPF)	80,5 \pm 23	50,3 \pm 28,6	< 0,0001
IgG4+/IgG+ Ratio	0,6 \pm 0,1	0,1 \pm 0,1	< 0,0001
CD138+ Plasmazellen (HPF)	193,6 \pm 43,3	158,6 \pm 57,3	< 0,0012
TG-AB	255 \pm 202	314 \pm 540	n.s.
TPO-AB	1256 \pm 2133	246 \pm 332	0,0317
<i>Stromale Fibrose</i> Graduierung	22 / 1 / 1 / 0	27 / 4 / 60 / 75	< 0.0001
(3+, 2+, 1+, 0)*			
FVHT / Non-FVHT	23 / 1 (96%)	31 / 136 (18%)	< 0.0001
Fibrose Muster	24 / 23 / 17	164 / 67 / 29	n.s.
(Interlobulär/Interfollikulär/Narbe)			
Lymphozyten Infiltration	12 / 12 / 0	99 / 65 / 3	n.s.
(3+, 2+, 1+)**			
Obliterative Phlebitis	0 / 24	0 / 167	n.s.

* (+3 >30%, +2 >10%- <30%, +1 <10%)

** Lymphozyten Infiltration: 1+: verstreut, 2+: vereinzelt lymphozytäre Follikel-Anordnungen, 3+: dichte lymphozytäre Follikel-Anordnungen

4.2.9 IgG4-Positivität bei RT

Die identifizierten RT-Fälle wurden hinsichtlich der o.g. Kriterien einer IgG4-Assoziation untersucht. Einer der fünf RT-Fälle (20%) zeigte eine relevante Anzahl an IgG4 tragenden Plasmazellen. Es handelt sich bei dem Fall um eine 66 jährige Patientin. Das RT-Resektat präsentierte durchschnittlich 288 CD 138-positive Plasmazellen pro HPF, von denen 113,3 Zellen eine IgG-Positivität aufwiesen. Die durchschnittliche Anzahl der IgG4-positiven Plasmazellen belief sich auf 56,3 pro HPF, dies entspricht einer IgG4/IgG-Ratio von 0,5.

Unter den vier IgG4-negativen RT-Fällen fanden sich drei Frauen und ein männliches Individuum, woraus sich eine Geschlechterverteilung von 3:1(w:m) ergab. Das mittlere Alter dieser Gruppe betrug $45,5 \pm 11,6$ Jahre. Die Anzahl der CD 138-positiven Plasmazellen pro HPF belief sich auf $154,3 \pm 75,2$, $58,7 \pm 41,5$ IgG-positive und $14,3 \pm 15,9$ IgG4-positive Plasmazellen. Konsekutiv ergab sich eine IgG4/IgG-Ratio von $0,2 \pm 0,2$. Da es sich bei dem Kollektiv der RT-Fälle um eine sehr kleine Kohorte handelte, wurden keine weiteren statistischen Analysen durchgeführt.

Alle RT-Fälle präsentierten sehr ähnliche morphologische Merkmale. Es fanden sich extensive intra-und extrathyroidale „flächig-vernarbende“ Fibrosierungen, die teilweise die umgebende Muskulatur miterfasste. Eine vaskuläre Beteiligung im Sinne einer obliterativen Phlebitis ließ sich in allen fünf Fällen nachweisen. Zudem konnte eine dichte zelluläre Infiltration, die hauptsächlich aus Lymphozyten, Plasmazellen und vereinzelt Eosinophilen bestand, identifiziert werden. Auch die RT-Fälle zeigten die in den HT-Fällen beschriebene squamöse Metaplasie

Tabelle 2: Riedel Thyroiditis

	IgG4 related HAT (n=1)	Non-IgG4 HAT (n=4)
Geschlecht (w / m)	1 : 0	3 : 1
Alter (Jahren)	66	$48,1 \pm 12,8$
IgG4+ Plasmazellen (HPF)	56,3	$14,3 \pm 15,9$
IgG+ Plasmazellen (HPF)	113,3	$58,7 \pm 41,5$
IgG4+/IgG+ Plasmazellen	0,5	$0,2 \pm 0,2$
CD138+ Plasmazellen (HPF)	288	$154,3 \pm 75,2$
Obliterierende Phlebitis	vorhanden	vorhanden

5 Diskussion

In der letzten Dekade entwickelte sich sukzessiv das Konzept der „IgG4-related disease“ (IgG4-RD). Es handelt sich hierbei um eine Entität, die seit 2001 damals noch als isolierte autoimmune Entzündung des Pankreas verstanden bekannt ist.

Die IgG4-RD zeichnet sich durch ein spezifisches histopathologisches und immunhistologisches Muster mit hohen Anteilen an IgG4-exprimierenden Plasmazellen aus. Es handelt sich um eine fibroinflammatorische Multisystemerkrankung, die oftmals initial als lokalisierter, raumfordernder Entzündungsprozess exokriner Drüsen imponiert. Die Entität sollte jedoch als ein einheitlicher Syndrom-Komplex mit chronisch-progressivem Krankheitsverlauf mit mitunter heterogener Symptomatik verstanden und behandelt werden. Die Genese der IgG4-RD ist noch weitestgehend unklar, wird aber dem Formenkreis der Autoimmunerkrankungen zugeordnet. [1]

Für die Identifizierung der IgG4-RD sind histologische und immunhistologische Untersuchungen oftmals wichtigster Bestandteil der Diagnosenfindung. [10] [118] Für die IgG4-RD gelten klassischerweise dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate, ausgeprägte Fibrosierungen und fakultative obliterierende Phlebitiden als wegweisende morphologische Veränderungen. In vielen Organen folgt die Fibrosierung einer storiformen (sternförmigen, steuerradähnlichen) Anordnung. Auch die o.g. Fibrosierung wird als wichtiges Charakteristikum der IgG4-RD gewertet. Als wichtigstes Merkmal gilt eine deutlich erhöhte Anzahl IgG4-exprimierender Plasmazellen im betroffenen Gewebe. Diese sind in ihrer Beurteilung der Gesamtanzahl der IgG-positiven Plasmazellen gegenüberzustellen (IgG4/IgG-Ratio). Serologische Quantifizierungen der IgG4-Antikörper sind wegweisend, spielen aber beim Stellen der Diagnose wegen der hohen interindividuellen Schwankungen eine eher untergeordnete Rolle. [1] Bildgebung und Klinik des Patienten komplementieren die endgültige Diagnose. Die IgG4-RD lässt sich medikamentös gerade in frühen Krankheitsstadien gut durch eine hohe systemische Steroidgabe therapieren. Als eine Steroid sparende Therapieform, die bei therapierefraktären Fällen Anwendung findet, wird die Gabe diverser Immunsuppressiva beschrieben. [66] Mittlerweile

werden diverse Entitäten, die nahezu jedes Organsystem betreffen, dem Spektrum der IgG4-RD zugeordnet.

Da es sich bei der Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto um die häufigste Genese der klinischen Hypothyreose handelt und das „HT-assoziierte Struma“ in Deutschland häufig durch chirurgische Interventionen therapiert wird, ist eine eventuelle IgG4-Assoziation durchaus interessant, da neue, weniger invasive Therapieverfahren in Aussicht gestellt werden könnten. Die Arbeit fokussierte sich somit auf die Fragestellung nach der IgG4-Assoziation bei chronisch inflammatorischen Thyreoiditiden des Hashimoto- und des Riedel-Typs. Die SD als Manifestationsort für IgG4-RD ist in der Fachliteratur bisher nur unzureichend beschrieben. Die wenigen Arbeiten, die einen möglichen Zusammenhang der IgG4-RD mit den o.g. SD-Entitäten postulieren, umfassen jeweils nur kleine Kollektive und die festgestellte Inzidenz der IgG4-positiven Thyreoiditiden ist bisher fast ausschließlich für Japan beschrieben. Für die RT liegen bisher nur vereinzelnde Fallbeispiele aus den USA vor, die Patienten-Kollektive umfassen hierbei nur Daten im unteren einstelligen Bereich und sind daher nur schwer zu verifizieren und daher nur bedingt reproduzierbar. Auf der Basis umfangreicher Recherche liegen bisher keine Arbeiten vor, welche die Inzidenz von IgG4-positiven Thyreoiditiden für den zentraleuropäischen Raum und somit die kaukasische Ethnie untersuchen. Vor diesem Hintergrund wurde eine große, retrospektive Arbeit konzipiert, die 196 Patienten-Präparate (191 HT und fünf RT) hinsichtlich einer eventuellen IgG4-Assoziation untersuchte, um somit die Inzidenz der o.g. Entität für Zentraleuropa zu verifizieren. Als Vergleichskollektiv wurde eine Kohorte von nicht entzündlichen Strumen genutzt. Die Falldaten stammen aus dem südbayerischen Raum um München und wurden aus dem Archiv des *Pathologischen Instituts der Städtischen Kliniken München* (Harlaching) identifiziert. Basierend auf einer ausgiebigen Literatur-Recherche (*PubMed* und *Google Scholar*) untersuchte die Arbeit mit 196 Fällen somit das größte uns bekannte Kollektiv hinsichtlich einer IgG4-Assoziation der Thyreoiditiden für den mitteleuropäischen Raum.

Die Morphologie der HT ist an sich präzise beschrieben und die histopathologische Diagnostik der Entität ist klar definiert, dennoch präsentiert sich die HT in ihrer Morphologie oft inhomogen und mit unterschiedlichen klinischen und

histopathologischen Ausprägungsformen. Zu den klassischen morphologischen Merkmalen der HT gehören neben einer dichten lymphozytären Infiltration des Parenchyms, die Ausbildung prominenter Keimzentren, oxyphile Metaplasien und Follikel-Zell-Degenerationen. In der Literatur finden sich zudem Angaben über das Auftreten von Komorbiditäten, die sich mit Organmanifestationen der IgG4-RD decken.

Die RT, die u.a. als invasive fibroinflammatorische Thyreoiditis bekannt ist, ist eine sehr seltene Entität der SD-Erkrankungen. Sie ist charakterisiert durch eine ausgeprägte Fibrosierung der SD und den Ersatz des SD-Parenchyms durch dichtes Bindegewebe. Es finden sich wenige Arbeiten, die einen Zusammenhang mit einer IgG4-Positivität mit der RT beschreiben. Die Arbeiten mit entsprechender Fragestellung untersuchten auch in diesem Fall nur kleine Patienten-Kollektive aus Japan und den USA.

Anhand der 196 SD-Präparate (191 HT und 5 RT), die aus SD-Resektionen der o.g. Entitäten gewonnen wurden, konnten die für die HT und RT charakteristischen histologischen Merkmale untersucht und sie somit als die o.g. Thyreoiditiden identifiziert und reevaluiert werden. Alle Präparate wurden auf die typischen morphologischen, histologischen und immunhistologischen Merkmale der IgG4-assoziierten Erkrankungen hin untersucht.

Insgesamt wurden 191 Patienten mit HT und fünf Patienten mit RT identifiziert. Ein Teil des HT-Kollektivs ließ sich anhand morphologischer Kriterien der FVHT zuordnen (31/191,18%). Die FVHT ist eine der bekanntesten und am bestbeschriebenen Subklassifizierungen der HT. In der Literatur werden zwischen 10-12% der HT-Fälle der FVHT zugeordnet. Entsprechend der Namensgebung handelt es sich hierbei um eine HT-Variante, die durch exzessive Fibrosierung imponiert.

Aus der immunhistologischen Begutachtung der Thyreoiditiden ergab sich eine Subklassifizierung in IgG4-positive und IgG4-negative Fälle. Nach der spezifischen, immunhistochemischen Anfärbung mit IgG- und IgG4-AK fanden sich bei 25 Fällen die Kriterien für eine IgG4-assoziierte Erkrankung. 12% der HT (24/191) und 20% der RT (1/5) präsentieren somit morphologisch eine IgG4-Assoziation. Auffällig war, dass

alle als IgG4-positiv gewerteten HT-Fälle eine sehr ausgeprägte und signifikante Fibrosierung des SD-Parenchyms aufwiesen. Diese war streng auf das Gewebe der SD beschränkt. Die IgG4-positiven HT-Präparate stimmten zu 96% mit dem morphologischen Bild einer FVHT überein, eine IgG4-Positivität ohne die o.g. Fibrosierung konnte nicht beobachtet werden. Auch die IgG4-positive RT zeigte eine deutliche Fibrosierung der SD und des perithyreoidalen Gewebes im Sinne eines gewebsgrenzenüberschreitenden Infiltrationsverhaltens der Fibrosierung. Ein „storiformes“ Anordnungsmuster der Fibrose konnte nicht festgestellt werden.

Obliterierende Phlebitiden konnten in keinem der IgG4-positiven oder IgG4-neaktiven HT-Präparate identifiziert werden, wohingegen alle RT-Fälle obliterierende Vaskulitiden in den Präparaten zeigten. Die IgG4-HT und RT-Fälle präsentierten eine signifikant höhere Infiltration von CD138-positiven Plasmazellen, die oft einer randständigen und dichten Anordnung unterlagen.

5.1 Prävalenz der IgG4-positiven HT und RT in Zentral-Europa

Es konnte festgestellt werden, dass eine geringe Anzahl von HT-Fällen den morphologischen Kriterien der IgG4-RD entsprechen. Die ermittelte Inzidenz für IgG4-positiv Thyreoiditiden im zentraleuropäischen Raum liegt bei 12% für die HT und 20% für die RT.

Einige Fälle der untersuchten HT und RT ließen sich als IgG4-positiv Thyreoiditiden (24/191) subklassifizieren. Die Prävalenz für die IgG4-positiv HT, als Subpopulation der HT, lag bei 12% (24/191); die Prävalenz für die IgG4-positiv RT lag bei 20% der untersuchten RT-Fälle (1/5).

2009 wurde von Li et al. [105] erstmals die IgG4-positiv Autoimmunthyreoiditis beschrieben (IgG4-positiv HT) und die chronisch-entzündliche HT mit dem Formenkreis der IgG4-RD assoziiert. Li et al. wiesen eine Prävalenz der IgG4-positiv HT-Fälle von 38,46% nach. 2010 wurde diese von Li et al. in „Distinct clinical, serological and sonographic characteristics of Hashimoto’s thyroiditis based

with and without IgG4-positive plasma cells“ [115] mit einer größeren Kohorte an HT-Fällen (70 Patienten) auf 27,14% nach unten korrigiert. Dies entspricht einer krankheitsspezifischen Häufigkeit zwischen 27,24% und 38,46% für den japanischen Raum. Hingegen fiel die von uns festgestellte Prävalenz für Südbayern mit 12% der von uns untersuchten HT deutlich geringer als die vergleichbare japanische Kohorte aus.

Diese deutliche Diskrepanz ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt und muss neben der Art der Datenerfassung und der entsprechenden Selektion, auch geoethnische Bedingungsfaktoren berücksichtigen.

In den Arbeiten von Li et al. (2009 und 2010) lagen jeweils die gleichen frei gewählten Diagnose-Kriterien vor, die zur morphologischen Evaluierung und schließlich zu der Klassifizierung der IgG4-positiven HT führten. Sie wählten den „Cut-Off-Wert“ der IgG4/IgG-Ratio von $>0,3$ (30%).

Da die Infiltrations-Dichte der IgG4-positiven Plasmazellen organspezifisch variiert, wurden organbezogene Grenzwerte definiert, die eine genaue histologische Klassifizierung erlauben. Das Parenchym exokriner Drüsen wurde 2012 im „Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease“ mit einer IgG4-spezifischen Infiltrationsdichte $>0,4$ (40%) beschrieben. [63] [119]

Für die IgG4-positive Thyreoiditis lag nach Konsensus-Angaben kein spezifischer Schwellenwert vor, was die damalige Unschlüssigkeit einer thyroidalen Beteiligung der IgG4-RD belegt.

H. Umehara et al. [62] publizierten 2011 erstmals spezifische diagnostische Kriterien zur histologischen Klassifizierung der IgG4-RD, bei dem sie, ebenso wie Cheuck et al. [116] und Masaki et al. einen Grenzwert der IgG4/IgG-Ratio $>0,4$ (40%) nutzten. Nach einer empirischen Evaluierung und gemäß der o.g. Literatur wählten wir eine organbezogene Infiltrationsgrenzen von $>0,4$ (40%), da der so selektierte Schwellenwert eine höhere Spezifität für das Detektieren der IgG4-assoziierten Entitäten verspricht.

Ein um zehn Prozent höher gewählter Infiltrations-Quotient für die IgG4/IgG-Ratio ($>0,4$ statt $>0,3$) führt zu einer präziseren Selektion der IgG4-positiven HT. Der Unterschied kann somit Unstimmigkeiten in der Prävalenz der IgG4-positiven Thyreoiditiden erklären.

Auch die selektive Erfassung der IgG4-tragenden Plasmazellen kann zu Diskrepanzen in der Klassifizierungen der IgG4-positiven HT führen. Neben der rein numerischen Interpretation der IgG4-positiven Plasmazellen ist auch das Verhältnis gemessen an deren Gesamtzahl im Gewebe bedeutsam. Dies gilt gleichermaßen für die Auszählung der IgG4-positiven Plasmazellen im gewählten Fokus als auch für die entsprechende IgG4/IgG-Ratio, denn das detektierte Areal (HPF) muss repräsentativ sein und in mehreren Arealen (mind. fünf verschiedenen HPF) übereinstimmen. In der Literatur variiert die Anzahl der IgG4-positiven Plasmazellen pro HPF zwischen 10 und 50. [120] [121]

Bei unserer Datenerhebung der HT-Präparate wurde streng auf die Repräsentativität der evaluierten IgG4-Infiltrationen des Gewebes geachtet (IgG4 pro HPF >20). [62] Dabei wurden nur Fälle als „IgG4-positiv“ gewertet wenn das Infiltrations-Muster der IgG4-tragenden Plasmazellen in mehreren Arealen (mind. fünf HPF) gleichermaßen nachzuweisen war. Fälle mit lediglich fokalen Infiltrationsmustern, die der Anzahl nach zwar den von uns gewählten Kriterien entsprachen, aber nicht repräsentativ für das Präparat waren, wurden von uns nicht in das Kollektiv der IgG4-positiven HT-Fälle aufgenommen. Somit kann eine rein numerisch orientierte Datenerhebung zu falsch positiv hohen Prävalenzen der IgG4-positiven HT führen.

Ein weiteres Phänomen, welches zu falsch positiven Subqualifizierung der HT führen kann, ist die auf Keimzentren beschränkte Anhäufung von IgG4-positiven Plasmazellen. Da die IgG4-Definition eine gleichmäßige Anordnung der Plasmazellen fordert, widerspricht eine fokale Aggregationen von IgG4-positiven Plasmazellen in Keimzentren unseren Aufnahmekriterien.

Zusätzlich kann letzteres im Rahmen unspezifischer Entzündungen auftreten und als sog. „Mimiker“ das histopathologische Bild der IgG4-RD vortäuschen (z.B. inflammatorische Infiltration in peri-neoplastischem Gewebe). [1] Da es sich auch bei

diesen Fällen um fokal beschränkte topographische Sonderungen handelt, verursachen diese falsch hohe Plasmazellwerte und entsprechende Quotienten.

Von uns wurden Fälle mit hoher IgG4-Expression, die jedoch nur auf vereinzelnde Keimzentren zurückzuführen waren, nicht als IgG4-positive HT und RT klassifiziert.

Eine solche Differenzierung bei der Selektion der IgG4-bzw. IgG-tragenden Plasmazellen wird in den Publikationen von Li et al. scheinbar nicht vorgenommen, sodass eine falsch positiv hohe Prävalenz durch die rein numerische Datenerfassung erklärbar wäre.

5.2 Kann die Pathogenese der IgG4-RD die geographischen Diskrepanzen erklären?

Es ist davon auszugehen, dass die Genese der IgG4-positiven HT, gleich vieler anderer chronischer Erkrankungen, einem Zusammenspiel unterschiedlicher exogener und endogener Faktoren unterliegt. Hierbei sind exogene Umstände, wie z.B. Infektionen, Ernährung, Lebensraum und Lebensgewohnheiten genau wie endogene Faktoren, genetische Disposition und die Ethnie zu diskutieren.

5.3 Autoaggression erklärt die Diskrepanz

Weil bei der Immunevasion bestimmte Pathogene durch sog. „Flucht-Mutationen“ molekulares Mimikry anwenden, können AG vom wirtseigenen Immunsystem nicht detektiert werden. Erkennen die körpereigenen T- und B-Zellen diese „Mimikry-Moleküle“, produzieren sie AK gegen die AG und es kommt zu einer Immunreaktion, welche neben den AG der Pathogene auch die „imitierten“ körpereigenen Proteine einschließt. [122] [123]

Antikörper gegen diverse Autoantigene konnten für die IgG4-assoziierte AIP bereits identifiziert werden (Amylase- α 2a, pankreatischer sekretorischer Trypsin-Inhibitor, Laktoferrin, Carboanhydrase 2 und UBR2 (E3 Ubiquitin-Protein Ligase)). [9] [124] [125] [126] [127] Dies unterstützt die These der autoimmunen Genese und rückt damit ein Pathogen als „Initiator“ des Krankheitsprozesses in den Fokus. Dafür

sprechen auch molekulare Ähnlichkeiten der humanen Carboanhydrase 2 und der α -Carboanhydrase von *H. pylori* (*Helicobacter pylori*), sowie Homologien des menschlichen UBR2 und des Plasminogen-bindenden Protein des *H. pylori*. [126] [128]

Da es sich bei *H. pylori* um eines des genetisch-vielfältigsten Bakteriums mit phylogeographischen Unterschieden handelt, erklärt sich eine geographische Diskrepanz der IgG4-HT durch lokale *H. pylori*-Stämme und Infektionen mit konsekutiver Autoimmunität. [129] [130] [131]

Die geographische Prävalenz autoaggressiver Immunreaktionen kann durch lokal auslösende Pathogene beeinflusst werden und somit die Diskrepanz zu Japan erklären.

5.4 Genetische Risikofaktoren für IgG4-RD in der japanischen Population

Die Erforschung von genetischen Faktoren, die eventuelle Suszeptibilitäten bzw. Prädispositionen für IgG4-RD liefern, sind noch weitestgehend unzureichend. Für die HLA-Serotypen (Human Leukocyte Antigen) DRB1*0405 und DQB1*0401 konnte für die japanische Population ein signifikanter genetischer Zusammenhang mit der IgG4-assoziierten AIP nachgewiesen werden. [132] Bei den HLA-Subtypen DRB1*0405 und DQB1*0401 handelt es sich um eine „2-loci“ Haplotyp-Formation, der eine prädisponierende Rolle in der genetischen Ätiologie zugewiesen wird. Es wird diskutiert, ob spezifische HLA-AG eine funktionelle Rolle in der Peptid-Präsentation für T-Zellen spielen und somit eine Autoimmun-Antwort induzieren. Ein anderes Modell sieht das HLA als einen genetischen Marker für die o.g. Entität. Der o.g. signifikante Zusammenhang zwischen DRB1*0405 und DQB1*0401 und der IgG4-assoziierten AIP ist bisher nur für die japanische Population beschrieben und kann durchaus von der kaukasischen Ethnie divergieren. Der HLA-Serotyp DQ β 1-57 ohne Asparaginsäure prädisponiert für Rezidive der IgG4-assoziierten AIP in der koreanischen Bevölkerung. [133]

Doch auch für Non-HLA-Gene sind genetische Dispositionen, welche die IgG4-AIP begünstigen, bekannt. Hierbei handelt es sich um, spezifische SNP (Single-Nucleotide Polymorphisms; Einzelnukleotid-Polymorphismus) in Genen von z.B. TNF- α (Tumornekrose-Faktor α), FCRL3 (Fc receptor-like 3) und CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4). [84] [134] [135] Auch hier beziehen sich die entsprechenden Arbeiten nur auf den japanischen Raum.

Für die „westlichen“ Welt sind bisher keine validen Daten mit entsprechend großen Kohorten erhoben worden. [136] Eine ethno-geographisch Diskrepanz der Prävalenz von IgG4-RD, die sich durch spezifische genetische Dispositionen erklärt, kann daher ursächlich für die von uns beobachteten Unterschiede in der Prävalenz der IgG4-positiven HT sein.

5.5 Morphologische Übereinstimmungen der IgG4-positiven HT mit der FVHT

Die FVHT ist eine Subklasse der HT, die sich durch besondere Morphologien von der klassischen HT abhebt. Namensgebend für die FVHT ist die ausgeprägte fibroinflammatorische Komponente, die mit exzessiver Fibrosierung und Narbenbildung des SD-Parenchyms einhergeht. Häufig umfasst die Fibrosierung mehr als ein Drittel des SD-Parenchyms. [92] Schon Hashimoto beschrieb in der HT-definierenden Erstarbeit eine Variante, die sich durch eine exzessive Fibrosierung von der herkömmlichen HT differenziert. [92] Hazard et al. stützten mit ihrer Arbeit die These einer „fibrosierenden“ Subklasse der HT. [100] Katz und Vickery definierten die o.g. morphologischen Merkmale als „Fibrous Variant of Hashimoto's Thyreoiditis“. [92]

In unserer Arbeit präsentierte sich eine signifikant erhöhte Fibrosierung bei den IgG4-positiven HT. Insgesamt ließen sich anhand der morphologischen Merkmale 23 der 24 IgG4-positiven HT-Fälle der FVHT zuordnen (96%). Von den nicht IgG4-assoziierten HT konnten 31 der 131 Fälle in die FVHT subklassifiziert werden (18%). Ein signifikanter Anteil der IgG4-positiven HT zeigte morphologische Merkmale der FVHT. Es ist festzustellen, dass IgG4-Positivität mit einer exzessiven Fibrosierung

einhergeht und ein Großteil der IgG4-positiven HT die typischen morphologischen Merkmale der FVHT aufweist.

Dies deckt sich mit den japanischen Arbeiten von Li et al. von 2009. In „Immunhistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto’s autoimmune Thyroiditis“ postulierten Li et al. eine morphologische Unterteilung der HT durch die IgG4-Infiltration des Gewebes. [137] Die als IgG4-positiv identifizierten HT-Fälle wiesen u.a. eine erhebliche Fibrosierung des Parenchyms auf. Der Fibrosierungsgrad der IgG4-positiven HT war signifikant höher als die der IgG4-negativen HT ($p < 0,05$). Morphologisch fanden sich auch hier erhebliche Übereinstimmungen mit der FVHT. Kakudo et al. legten 2012 eine Arbeit vor, die eine IgG4-Assoziation der HT in Japan untersuchte. In 23 von 28 IgG4-positiven HT manifestierte sich eine ausgeprägte Fibrosierung (82,14%), bei fünf weiteren Fällen ließ sich eine moderate Fibrosierung erkennen. [138] [139]

Einen Umkehrschluss erlaubt diese Aussage jedoch nicht, da der Großteil der FVHT keine IgG4-Assoziation zeigte. Von insgesamt 54 Fällen der FVHT präsentierten lediglich 23 eine IgG4-Positivität (42,59%), 31 zeigten keine IgG4-Assoziation (57,41%). Somit beläuft sich die spezifische Prävalenz für die FVHT bei IgG4-positiven HT auf 96%, wobei die spezifische Prävalenz der FVHT bei IgG4-negativen HT lediglich bei 18% liegt.

Der o.g. Umkehrschluss würde implizieren, dass es sich bei der IgG4-positiven HT und der FVHT um die selbe Entität handelte, dies ist nicht der Fall. Da die Mehrzahl der FVHT keine IgG4-Assoziation aufweist und somit die Prävalenz der FVHT für unser Gesamtkollektiv bei 28,27% liegt, kann durchaus von einer IgG4-positiven Subklasse der FVHT ausgegangen werden.

5.6 Höhere Prävalenz der FVHT in Mitteleuropa

Fast ein Drittel der untersuchten HT-Fälle (28,27%) konnte als FVHT subklassifiziert werden. Die Inzidenz der FVHT liegt für das von uns untersuchte Kollektiv deutlich höher als es unsere Literatur-Recherche ergab.

1952 beschrieben Lindsay et al. [101] eine „Späte Form der HT“ mit ausgeprägter Fibrosierung bei 13% von 170 untersuchten HT-Präparaten, während 1955 Hazard et al. [100] etwa bei 10% der HT einer exzessiv Fibrosierung des SD-Parenchyms beobachteten. Woolner et al. [140] identifizierten im Jahr 1959 bei 20 von 223 HT-Fällen eine ähnliche morphologische Befund-Konstellation, die sie als „advanced struma lymphomatosa“ beschrieben. 1974 definierten Vickery und Katz die FVHT in „The Fibrous Variant of Hashimoto’s Thyroiditis“ die FVHT als neue Entität und bezifferten diese mit 12,5% der untersuchten HT. [92]

Schlussfolgernd ergibt sich, dass alle o.g. Arbeiten das heute als FVHT definierte Krankheitsbild beschreiben und die Prävalenz mit 10-13% deutlich unterhalb der von beschriebenen 28,27% liegt.

Diese Diskrepanz kann dem technischen Stand der Zeit geschuldet sein: Anfärbe- und Schnittmethodik sowie Mikroskope haben sich in den letzten 40-50 Jahren deutlich weiterentwickelt. Die signifikant erhöhte Prävalenz der FVHT im mitteleuropäischen Kollektiv kann daher durch verbesserte Diagnostik erklärt werden. Zusätzlich ist zu bemerken, dass sich die Arbeit von Vickery und Katz bei mehr als 60% auf Feinnadel-Biopsate stützt, wohingegen es sich bei den von uns evaluierten Präparaten ausschließlich um SD-Resektate handelt. Außerdem wurden keine schockgefrorenen Gewebeproben verwendet, da die Qualität der so gewonnenen und konservierten Präparate deutlich gemindert ist und für eine adäquate Bearbeitung und Evaluierung hinderlich ist.

Bei der morphologischen Einteilung der FVHT bedienen wir uns u.a. den mikroskopischen Kriterien von Vickery und Katz sowie den heutigen literaturkonformen Diagnosekriterien.

Die o.g. Arbeiten, die zur Beschreibung der FVHT führten, stammen von der Ostküste der USA und der japanischen Insel, sodass auch hier diverse sozio-geographische Aspekte eine höhere Prävalenz der FVHT im südbayerischen Raum erklären können.

Auch die unterschiedlichen Gesundheitssysteme können Einfluss auf die Erfassung der Inzidenzen und Prävalenzen der jeweiligen Regionen nehmen. So ist es durchaus relevant, wie z.B. die Indikationen zur chirurgischen Intervention gestellt werden, da so eine indirekte geo-politische Beeinflussung der erfassten Entitäten durchgeführt wird. Auch die Anwesenheit von regionalen und überregionalen fachspezifischen Medizin-Zentren beeinflussen durch eine Selektierung der Patienten die Fallzahlen und entsprechenden regionale Prävalenzen.

5.7 IgG4-Thyreoiditis: Subklasse der HT oder eigenständige Entität?

Wie unsere Arbeit beweisen konnte, fand sich bei der HT ein signifikanter Anteil an IgG4-positiven Thyreoiditiden (12% der HT). Die HT ließ sich hinsichtlich der Immunhistologie in zwei Subklassen unterteilen (IgG4-positiv und IgG4-negativ). Unsere Ergebnisse ließen offen, ob es sich bei den IgG4-assozierten HT um eine Subpopulation der selbigen handelt oder ob die IgG4-positive Thyreoiditis als eine eigenständige Entität verstanden werden muss.

In der Literatur wurden IgG4-assozierte Thyreoiditiden als Spätphase von HT diskutiert. Begründet wurden diese Aussagen durch eine ausgeprägte lymphozytäre Infiltration, follikuläre Zelldegeneration und eine starke Fibrosierung des Parenchyms. [141] Vickery und Hamlin postulierten hingegen, dass sich die Morphologie der HT relativ statisch präsentiert und dem entsprechend ein Progress nicht mit einer stärkeren Ausprägung einer Fibrosierung korreliert. [102] Zu ähnlichen Resultaten gelangte 1985 eine japanische Forschungsgruppe, die damit Vickery und Hamlins Erkenntnis stützten. [142]

Auch in unserer Arbeit konnte eine IgG4-Assoziation mit einer deutlich ausgeprägteren Fibrosierung in Zusammenhang gesetzt werden. Auch wir interpretieren dies jedoch nicht als spätes Stadium der Thyreoiditis, sondern als einen entitäten-basierten Unterschied. Daher ist es unwahrscheinlich, dass es sich bei der IgG4-positiven Thyreoiditis und bei der FVHT (unabhängig von einer eventuellen IgG4-Positivität) um „ausgebrannte“ SD-Erkrankungen im Endstadium

handelt. Die ausgeprägte Fibrosierung des SD-Parenchyms ist daher nicht als Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs zu werten und kann somit als pathologische Subpopulation der HT, wenn nicht sogar als eigene Entität bewertet werden.

Des Weiteren bestand ein signifikanter Unterschied im von uns ermittelten Diagnosealter bzw. dem Zeitpunkt bei Resektion der SD (IgG4-positive HT: $42,1 \pm 14,6$ vs. IgG4-negative HT: $48,1 \pm 12,8$; $p=0,036$), woraus sich folgende Hypothesen ableiten lassen:

- 1. Die IgG4-positive HT präsentiert einen progressiveren Verlauf als die klassische HT oder*
- 2. Die IgG4-positive HT weist ausgeprägte Symptomatik auf und führt daher zu einer früheren chirurgischen Intervention oder*
- 3. Die IgG4-positive HT und die klassische HT liegen verschiedene Ätiologien und Pathogenesen zu Grunde, sodass verlaufsbedingt eine frühere Resektion durchgeführt wird.*

Auch Li Y et al. [115] und Kakudo et al. [141] stellten ähnliche Hypothesen als Konsequenz der Ergebnisse ihrer Arbeiten auf, sodass die Annahme des Vorliegens einer Subpopulation der klassischen HT oder einer eigenständigen Entität mit unterschiedlichem Krankheitsverlauf durchaus gerechtfertigt ist.

Es gilt allerdings zu differenzieren, ob es sich bei der IgG4-positiven HT lediglich um eine Subklasse der HT handelt oder um eine eigene Entität aus dem Spektrum der IgG4-RD mit unterschiedlicher Ätiologie, die die morphologischen und immunhistologischen Unterschiede erklärt.

Bezogen auf eine thyreoidale Organmanifestation im Rahmen einer IgG4-RD finden pathospezifische epidemiologische Erkenntnisse Berücksichtigung.

IgG4-RD zeigen eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1:0,77), wobei auch hier die Geschlechterverteilung mit der entsprechenden Organmanifestation deutlich differieren kann (AIP I 3-4:1 und MD 1,33:1). [25] [143]

Unser Kollektiv von IgG4-positiven HT wies eine eindeutige weibliche Prädominanz auf (1:11; m:w). Während das für Japan angegebene Alter einer Erstdiagnose der IgG4-RD im siebten Lebensjahrzehnt (ca. 50% der Fälle werden dort in der sechsten bis siebten Lebensdekade diagnostiziert) liegt, identifizierten wir dagegen ein durchschnittliches Alter der IgG4-positiven HT-Fälle von $42,1 \pm 14,5$ Jahren. [25]

Schlussfolgernd ergibt sich, dass die o.g. epidemiologischen Merkmale sich von der klassischen Epidemiologie der IgG4-RD deutlich abhebt und somit eine thyreoidale Organmanifestation hinterfragt werden muss.

Vergleicht man hingegen die IgG4-negative mit der IgG4-positiven HT-Kohorte, so fällt auf, dass zwar ein signifikanter Unterschied im Diagnosealter vorliegt ($48,1 \pm 12,8$ vs. $42,1 \pm 14,5$; $p=0,036$), jedoch keine signifikante Abweichung in der Geschlechterverteilung sichtbar wird (17,5:1 vs. 1:11; n.s.). Dieses legt nahe, dass es sich bei der IgG4-HT um einer Subklasse der HT handelt, die einer früheren Intervention bedarf.

Die IgG4-RD gehen oft mit klassischen Komorbiditäten einher, die teilweise mit denen der HT übereinstimmen. Bei den von uns diagnostizierten IgG4-positiven HT präsentierten sich keine entsprechenden Komorbiditäten. Auch die beschriebene Häufung allergischer Manifestationen bei IgG4-RD (Sinusitis, Rhinitis, atopische Dermatitis und Asthma bronchiale bei 44% einer japanischen Kohorte) [57] konnte nicht von uns bestätigt werden, was die IgG4-positiv HT als eine Organmanifestation der IgG4-RD als Ursache in unserem Kollektiv hinterfragen lässt.

5.8 IgG4-Thyreoiditis: Subklasse der RT oder eigenständige Entität?

Bereits in der Vergangenheit wurde die RT als primäre Thyreoiditis hinterfragt, wobei der häufige Zusammenhang mit der multifokalen Fibrosklerose (bis zu 30% der Fälle) darauf schließen ließ, dass es sich bei der RT um die thyreoidale Organmanifestation einer systemischen Grunderkrankung handelt. [108] [144] Die MFS wiederum konnte im späteren Verlauf dem Spektrum der IgG4-RD zugeordnet werden. [145]

Weiterführend postulierten Dahlgren et al. 2010 eine Assoziation der IgG4-RD mit der RT. [111] Kakudu et al. erweiterten die vorherige Aussage von Dahlgren et al. und postulierten, dass es sich bei der IgG4-positiven RT um eine lokale Manifestation der systemischen IgG4-RD handele, die sich in Ätiologie und Pathogenese von der IgG4-positiven HT abheben. [141]

Nach unseren Kriterien konnte eine RT als IgG4-positiv kategorisiert werden (1/5; 20%), wobei sich unsere Klassifizierung nur auf die immunhistologische und morphologische Diagnostik stütze. Somit erfüllte eine RT mikroskopischen alle obligaten und auch fakultativen Kriterien für eine IgG4-RD. Zusätzlich ergab sich jedoch kein Anhalt auf weitere Manifestationen einer IgG4-RD, sodass Kakudos Hypothese der thyreoidalen Organmanifestation einer systemischen IgG4-RD von uns nicht bestätigt werden konnte. [108] Die von der Fachliteratur mit einem Drittel bezifferte Prävalenz von MFS bei RT konnte unser Kollektiv nicht bestätigt werden.

Es ist zu erwähnen, dass alle RT-Fälle (5/5), unabhängig von einer eventuellen IgG4-Positivität, ausgeprägte Fibrosierungen, obliterierende Phlebitiden im intra- und perithyroidalen Gewebe sowie eine diffuse lymphozytäre Infiltration aufwiesen. Diese histologischen Merkmale decken sich sowohl mit den morphologischen Kriterien der IgG4-RD, als auch der klassischen RT, was die Aussagekraft einer „gewebsbezogenen“ IgG4-Positivität schmälert. Zudem ließen sich bei allen IgG4-assoziierten Thyreoiditiden zwar eine ausgeprägte Formen der Fibrosierungen identifizieren, jedoch konnte bei keinem der Fälle die für IgG4-RD spezifische storiforme Anordnungsmuster detektiert werden, was gegen eine Erkrankung aus dem Formenkreis der IgG4-RD spricht.

5.9 Pathogenetische Zuordnung der IgG4-Thyreoiditis

Ob es sich bei der IgG4-positiven Thyreoiditis um eine Entität handelt, die zwar morphologisch der FVHT und der RT ähnelt, jedoch als eigenständig zu verstehen ist, muss geprüft werden.

Auffällig ist, dass die beiden IgG-positiv assoziierten Thyreoiditiden (FVHT und RT) morphologisch sehr eng beieinander liegen und eine entsprechende mikroskopische

Differenzierung meist nur begrenzt möglich ist. [146] [147] Dies ist zum einen der Morphologie der RT geschuldet, da sie bis auf eine exzessive extrathyroidale Fibrosierung und dem Vorliegen obliterativen Phlebitiden, der FVHT stark ähnelt, zum anderen besteht derzeit für die RT kein pathognomonisches klinisches Äquivalent zur histologischen Diagnosestellung, sodass eine klinische Hilfestellung nicht wegweisend ist.

Kennzeichnend für IgG4-positve Thyreoiditiden (FVHT und RT) ist die ausgeprägte Fibrosierung in Kombination mit einer entsprechenden IgG4-Infiltration und einer konsekutiven Funktionseinschränkung der SD. Es liegt also nahe, dass IgG4, unabhängig ob der AK entweder eine eigenständige Entität definiert oder aber die klassischen HT und RT subklassifiziert. Über dies hinaus ist durch unsere Arbeit ersichtlich, dass IgG4-Positivität einen validen Marker für exzessive Fibrosierung darstellt. Eine Gewebs-Eosinophilie als morphologisch wichtiger Faktor der IgG4-RD konnte weder in den IgG4-positiven HT oder RT festgestellt werden.

5.10 IgG4: Marker für fibrotischen Prozesse und rapiden Progress

Schlussfolgernd kann eine IgG4-Positivität als prognostischer Marker einer progressiven Form mit stark ausgeprägter Fibrosierung gewertet werden. Den beschleunigten Prozess interpretierten wir aus einem signifikant früheren Resektionszeitpunkt der Patienten, die im Präparat die Morphologie einer IgG4-positiven HT präsentierten ($48,1 \pm 12,8$ vs. $42,1 \pm 14,5$; $p=0,036$).

5.11 IgG4: Auslösender AK oder protektives Molekül?

Viele vorangegangene Arbeiten, die sich mit der Pathogenese der IgG4-RD (besonders der IgG4-AIP) befassen, suggerieren, dass dieser Entität die Präsenz autoaggressiver IgG4-AK zugrunde liegt. Entsprechende gewebsständige AG werde für eine IgG4-induzierte Parenchymdestruktion verantwortlich gemacht. [124] [148] [149]

Bisher konnte jedoch weder für die IgG4-AIP noch für die IgG4-Thyreoiditis der Nachweis einer direkten Beteiligung von IgG4 an den fibroinflammatorischen Prozesse hergestellt werden. Zwar ist eine Assoziation zwischen den chronisch inflammatorischen Gewebsveränderungen und einer simultanen Infiltration von IgG4-postiven Plasmazellen aufzuweisen, doch eine daraus resultierende pathogenetische Kausalität kann nur unzureichend hergestellt werden.

Die Konfiguration des IgG4 und seine inhibierende Immunmodulation sprechen für eine entzündungshemmende Funktion des AK. Dabei können diverse Moleküleigenschaften die antiinflammatorische Wirkung des IgG4 erklären.

Gegen eine proinflammatorische Rolle des IgG4 spricht die Unfähigkeit der Komplementsystem-Aktivierung; durch die mangelnde Affinität zum initialen Komplementsystem-Rezeptor Cq1 und dem klassischen Fc γ -Rezeptor wird eine entzündungsfördernde Effektorfunktion sehr unwahrscheinlich. Sowohl die Aktivierung der zellulären Immunantwort als auch die Phagozytose der opsonierten AG ist daher stark limitiert.

5.12 Funktionelle Monovalenz durch F_{ab}-Arm-Wechsel

Ein Großteil der IgG4-Antikörper unterliegen dem o.g. intermolekularen F_{ab}-arm-exchange (>50%) und ist daher, trotz Heterovalenz, in seiner Funktion monovalent. [34] Die konsekutive geringe Affinität zu potentiellen AG führt zu einer Unfähigkeit große Immunkomplexe zu bilden. Auch dieser Effekt wirkt sich dämpfend auf eine Immunreaktion auf.

Zusätzlich besitzen die funktionell monovalenten IgG4-AK ein entzündungsprotektives Potential; so konnte in einem Tiermodell mit an *Myasthenia gravis* erkrankten Rhesus-Affen nachgewiesen werden, dass die erworbene Monovalenz von injizierten, initial bivalenten, IgG4-AK zu einer kompetitiven Hemmung der krankheitsauslösenden autoaggressiven IgG1-AK führt. [150]

Unseres Wissens liegen bisher keine Arbeiten zur IgG4-RD-spezifischen Bispezifität bzw. Monovalenz der IgG4-AK vor, sodass unklar ist, ob die zu identifizierenden IgG4-Moleküle überhaupt zu einer entsprechenden Immunreaktion befähigt sind.

Dennoch konnte gezeigt werden, dass IgG4 unter außergewöhnlichen Bedingungen trotz einem F_{ab} -arm-exchange und einer damit verbundenen Heterovalenz bispezifisch interagieren kann. Aalberese et al. zeigten, dass Patientenserum nach Immuntherapie mit zwei unterschiedlich Allergenen, für die keine Kreuzreaktion besteht (in diesem Fall AG von Maus und Katze), bispezifische IgG4 aufwies. Diese AK präsentierten trotz Bivalenz die Fähigkeit der Quervernetzung von AG. [151]

Theoretisch kann somit eine potentielle proinflammatorische Wirkung von IgG4 auch nach F_{ab} -Arm-Wechsel und der damit verbundenen Heterovalenz nicht ausgeschlossen werden. Bedingt durch das geringe inflammatorische Potential des IgG4, unabhängig von einer Hetero-Bivalenz oder Homo-Bivalenz, macht eine effektive Aktivierung einer zellulären Immunantwort und damit die Initiierung einer Entzündung eher unwahrscheinlich. [28]

5.13 NRF: Ein neuer Rheumafaktor schützt vor Entzündung

Eine weitere antiinflammatorische Eigenschaft des IgG4-Moleküls besteht in der „Imitation“ von Rheumafaktoren (NRF). Die NRF-Umwandlung lässt sich nur bei bereits interagierendem bzw. gebundenem IgG beobachten. Durch die untypische intermolekulare Bindung der jeweiligen F_c -Regionen wird die Effektorfunktion von IgG (IgG1 und IgG2) blockiert. Die Bindung der NRF verhindert somit einerseits die inflammatorische Wirkung des interagierenden IgG, zum anderen wird eine Immunkomplex-Bildung verhindert. Analog zum o.g. immuninkompetenten IgG4-AK wird mit der Blockade des F_c -Anteils des IgG die Bindung an C1q-Rezeptor- und $Fc\gamma$ -Rezeptoren inhibiert. [41] Somit dämpft die „IgG4-Rheumafaktor-Funktion“ die IgG-Immunantwort deutlich ab. [39]

5.14 NRF: Falsch positive IgG4-Anfärbungen

Die o.g. intrinsische Affinität der IgG4-Moleküle für gebundene IgG-AK birgt jedoch ein hohes Risiko an Artefaktausbildungen für immunhistologische Untersuchungen von IgG4-Molekülen. Durch das Anfärben von NRF (IgG4) kann es zu falsch positiven bzw. deutlich überhöhten Zahlen an IgG4-AK kommen. [28] Somit kann sich die NRF hinderlich auf eine immunhistologische Diagnostik auswirken.

Geht man bei der Pathogenese der IgG4-RD von einem autoaggressiven AK aus, der durch das Erkennen von gewebsgebundenen AG eine entsprechende Destruktion bzw. Fibroinflammation initiiert, so ist durchaus vorstellbar, dass der antiinflammatorische Prozess der NRF-Ausbildung zu einer falsch-positiven Detektion von IgG4-Molekülen kommt. Der auslösende AK wird dabei maskiert.

Somit ist es sehr fraglich, ob die IgG4-Positivität der untersuchten HT und RT in einer direkten Kausalität mit dem fibroinflammatorischen Infektgeschehen steht. Es ist durchaus vorstellbar, dass das IgG4-Molekül in beiden Entitäten lediglich eine entzündungshemmende Funktion übernimmt und dadurch die Präsenz von IgG4-positiven Plasmazellen erklärt werden kann.

5.15 Kann ein Zytokinmuster die Morphologie und die Pathogenese der IgG4-RD erklären?

Neben den molekularen Eigenschaften des IgG4, spielt auch dessen Initiierung eine wesentliche Rolle für die Erklärungsansätze der IgG4-RD. Gleichzeitig finden sich in den Regulations-Mechanismen der IgG4-Produktion Erklärungen für das spezifische histopathologische Bild der IgG4-RD.

5.16 T_{h2}-Immunantwort

Im Transfer zur modifizierten T_{h2}-Immunantwort kann sich eine gewebsgebundene Anreicherung von IgG4-positiven Plasmazellen durch eine prolongierten AG-Exposition erklären lassen. Im Gegensatz zur o.g. modifizierten T_{h2}-Immunantwort,

die nicht in einer entzündlichen Reaktion endet, kann auch die klassische T_{H2} -Immunantwort zu einer Erhöhung der IgG4 und der IgG4/IgG-Ratio (Erhöhung auf 5-75%) führen. [28]

Denkbar wäre, dass es sich der Initiierung der klassischen T_{H2} -Immunantwort um eine antiinflammatorische Gegenregulation, mit dem Ziel der Dämpfung einer proinflammatorischen Gewebsreaktion, handelt. Auch hier würde das IgG4-Molekül eine inhibierende Immunregulation reflektieren.

Zudem lassen sich durch das o.g. Zytokinmuster (vor allem IL-5) nicht nur die deutliche Erhöhung von IgE in Patientenseren, sondern auch die häufig beschriebene Gewebs-Eosinophilie (beides findet sich bei ca. 40% der IgG4-RD) erklären. [57] Dies würde erneut auf eine T_{H2} -induzierte antiinflammatorische Immunantwort als Ursache der IgG4-Infiltration im untersuchten Gewebe erklären.

Bei Patienten mit IgG4-RD ließen sich erhöhte Spiegel von BAFF (B-cell-activating factor of the tumor necrosis factor family) und APRIL (a proliferation-inducing ligand) nachweisen. Beide Zytokine führten bei entsprechend hoher Konzentration zu einer massiven Plasmazellinfiltration und Bildung ektopter Keimzentren. Unter Therapie mit Steroiden fielen die IgG4-Werte deutlich ab, dies korreliert mit einer Abnahme von BAFF und APRIL. [152] Beide Zytokine erlauben in Anwesenheit des IL-4 die Klassenwechsel zu IgG4 und somit den Zusammenhang zu der T_{H2} -Immunantwort deutlich macht. [153]

Weiter konnte eine Arbeit zeigen, dass auch aktivierte basophile Granulozyten unabhängig von T-Zellen BAFF und IL-13 produzieren können und somit auch unabhängig die Expression von IgG4-sezierenden Plasmazellen induzieren können. In ihrer Funktion als antigenpräsentierende Zellen können auch basophile Granulozyten IL-4 bilden und somit die T_{H2} -Immunantwort stimulieren.

Diese Beobachtungen zeigt, dass auch aktivierte Basophile, durch den Kontakt mit einem AG (z.B. mikrobiell), über Toll-like Rezeptoren eine IgG4-assoziierte Erkrankungen initiieren könnten. So kann können z.B. die von uns gefunden ektopten

Keimzentren, die reich an IgG4-tragenden Plasmazellen waren, erklärt werden. Zudem lässt das prompte Anschlagen auf Steroid-Therapien erklären.

5.17 T_{reg}-Zellen: Als Zeichen einer T-Zelldysregulation bei IgG4-RD

Auch eine primäre Dysregulation von T-Zellen ist als Ursache einer Infiltration IgG4-exprimierender Plasmazellen im Gewebe denkbar. Hierfür spricht die hohe Anzahl an T_{reg}-Zellen. Die T_{reg}-Zellen begünstigen durch das Zytokin IL-4 zum einen die Differenzierung von sekretorischen IgG4-tragenden Plasmazellen, zum andern spielt das sezernierte TGF- β eine zentrale Rolle im Fibrosierungsprozess der IgG4-RD. [44] [154] [155]

Zusätzlich spricht eine erhöhte Anzahl an T_{reg}-Zellen gegen eine autoimmune Genese der IgG4-RD, denn im Rahmen von Autoimmunerkrankungen kommt es klassischerweise zu einer erniedrigten Anzahl von T_{reg}-Zellen. [52]

Nichtsdestotrotz der Annahme, dass es sich bei IgG4 um ein benignes Molekül handelt, dass durch sein ineffektives Aktivierungspotential und seiner Unfähigkeit der Komplexbildung, kein autoaggressives Potential birgt, gibt es Arbeiten, die IgG4 als auslösenden autoaggressiven AK bei Patienten mit Pemphigus identifizieren konnten.

Bei *Pemphigus foliaceus* handelt es sich um eine autoimmune Hauterkrankung mit Ausbildung von epidermalen und akantolytischen Blasen. [18] [156] Autoimmune blasenbildende Hauterkrankungen sind häufig mit einer autoaggressiven Reaktion gegen epidermale Strukturproteine der Haut (Desmoglein 3) assoziiert. Für den Pemphigus konnten sowohl autoreaktive T-Zellen als auch autoaggressive AK als auslösend identifiziert werden, wobei die Blasenbildung eher auf AK zurückzuführen ist. Es zeigten sich hier polyklonale AK, die eine autoaggressive Immunantwort gegen Strukturproteine der Haut induzierten. Beim *Pemphigus foliaceus* konnten deutlich erhöht IgG4 detektiert werden, sodass man von einer chronischen AG-Exposition ausging und die IgG4-Expression als sekundäre Immunantwort ansah.

Im Kontrast zu anderen IgG4-positiven Entitäten konnten beim Pemphigus jedoch IgG4 extrahiert werden und in einem murinen Tiermodell intraepidermale Blasen induzieren. [157] Somit konnte gezeigt werden, dass IgG4-AK ein autoaggressives Potential besitzen und auch unabhängig von Komplement- und Leukozytenaktivierung einen Entzündungsprozess antreiben können. [19] Auch für das *Bullöse Pemphigoid* (Alterspemphigoid) konnten auslösende IgG4 identifiziert werden. *Ex-vivo* konnte durch die gewonnenen IgG4-AK eine sub-epidermale Blasenbildung ausgelöst werden. In diesem Versuch präsentierten sich jedoch hauptsächlich IgG1 als auslösende AK, IgG4 zeigten sich als weniger aktiv. [158]

Trotz des Nachweises eines autoaggressiven Potentials für IgG4 bei *pemphigoiden* Erkrankungen, konnte bisher kein Nachweis für eine direkte Kausalität für die klassischen IgG4-assoziierten Erkrankungen (z.B. AIP) hergestellt werden. [59] Gerade für die IgG4-Thyreoiditiden findet sich bisher kein Beweis für einen autoaggressiven IgG4-AK, der den fibroinflammatorischen Prozess initiiert. Dennoch kann eine primäre pathogenetische Immunreaktion bei den IgG4-RD somit nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend ist die Pathogenese der IgG4-Thyreoiditiden noch weitestgehend unklar. Die Rolle des IgG4-Moleküls im Krankheitsprozess wirft noch viele Fragen auf. Die einzigartige molekulare Beschaffenheit und die damit verbundenen Fähigkeiten legen nahe, dass IgG4 nicht aktiv im Entzündungsprozess beteiligt ist. Neben den Fähigkeiten des F_{ab} -arm-exchange und NRF-Bindung reflektiert das initiierte Zytokinmuster, eine antiinflammatorische Gegenregulation zu einem primären Entzündungs-Initiator. Das entsprechende Zytokinmilieu kann, neben der Infiltration von IgG4-positiven Plasmazellen auch die ausgeprägte Fibrose im betroffenen Organ erklären.

6 Perspektive

Da sich diese Arbeit einem retrospektiven Studiendesign bedient, bedarf es noch weitere prospektiver Untersuchungen um die Subklassifikation weiter zu verifizieren. Gerade im Bereich der Grundlagenforschung wäre es durchaus interessant zu eruieren ob sich die genetischen Dispositionen der japanischen Bevölkerung mit der mitteleuropäische Kohorte deckt oder ob geographische Unterschiede die Diskrepanz der zwei Kohorten erklärt. Zudem sind weitere molekulare Untersuchungen des IgG4-AK notwendig, um seine Rolle im Krankheitsprozess der IgG4-positiven Thyreoiditiden zu verstehen. Denn nur wenn das IgG4-Molekül im Kontext der Immunantwort verstanden ist, kann ein pathogenetischer Zusammenhang mit den IgG4-assoziierten Thyreoiditiden erklärt werden. Perspektivisch kann sich hieraus, neben einer effiziente Therapie von IgG4-RD, auch ein potentieller Nutzen für die Entwicklung von entzündungshemmenden antikörperbasierten Pharmaka ergeben. Auch für bildgebende Verfahren können AK-assoziierte Tracer helfen fibroinflammatorische Prozesse effizient zu detektieren und zeitgleich ein differentialdiagnostisches Werkzeug zum Ausschluss maligner Erkrankungen liefern.

7 Zusammenfassung

Die klassische HT lässt sich in eine IgG4-positive und eine IgG4-negative Subpopulation unterteilen, wobei die Prävalenz der IgG4-assoziierten HT im mitteleuropäischen Raum mit 12% wesentlich niedriger als in Japan und den USA ist.

Alle Präparate, bei denen sich eine IgG4-Assoziation nachweisen lässt, präsentieren das morphologische Bild der FVHT und gehen, neben einer ausgeprägten Fibrosierung des Funktionsgewebes, mit einem rapiden Progress der Thyreoiditis einher. Eine IgG4-Assoziation ohne Fibrosierung kann nicht nachgewiesen werden. Der Großteil der FVHT zeigt jedoch keine IgG4-Positivität und kann somit nicht dem Spektrum der IgG4-RD zugeordnet werden.

Auch bei der RT kann eine IgG4-positive Subklassifizierung durchgeführt werden, deren Prävalenz mit 20% unter der in der Literatur angegebenen liegt.

Eine für IgG4-RD typische Anordnung der Fibrose konnte bei keinem der IgG4-positiven Fällen festgestellt werden. Für IgG4-positive Thyreoiditiden konnte weder simultan noch sukzessive eine weitere IgG4-spezifische Komorbidität festgestellt werden, was gegen eine systemische Manifestation der IgG4-RD spricht.

Die einzigartige Konfiguration des IgG4-Moleküls sowie die induzierende T-Zell-Vermittlungen und die entsprechenden IgG4-spezifischen Zytokinmuster machen, einerseits das Vorliegen einer autoimmunen Genese der IgG4-Thyreoiditiden unwahrscheinlich, zum anderen reflektieren sie a.e. eine sekundäre dämpfende Immunmodulation der lokalen Entzündungsreaktion. Die Ursache für die primäre Inflammation bleibt weiterhin offen.

Offen bleibt zudem die Frage, ob es sich bei den IgG4-Thyreoiditiden um eine eigene Entität handelt, die z.B. als lokal limitierte thyroideale Manifestation einer IgG4-RD gesehen werden muss oder ob es sich um eine Subpopulation der klassischen HT und RT handelt, sodass weitere prospektive Studien der IgG4-positiven Thyreoiditiden unabdingbar sind.

8 Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
AG	Antigen
AIP	Autoimmunpankreatitis
AIT	Autoimmunthyreoiditis
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-TG	Antikörper gegen Thyreoglobulin
APRIL	A Proliferation-Inducing Ligand
AS	Aminosäure
BAFF	B-cell-activating factor of the tumor necrosis factor family
BG	Bindegewebe
C3	Komplementfaktor 3
C4	Komplementfaktor 4
C5	Komplementfaktor 5
CA	Kalifornien
CD	Cluster of Differentiation
C _h	konstante Domäne der schweren Ketten
C _l	konstante Domäne der leichten Ketten
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-Associated Antigen 4
DAB	3,3'-Diaminobenzidine
DNA	Desoxyribonucleic Acid
EVG	Elastika-van-Gieson-Färbung
F _{ab}	Fragment Antigen-binding Region
F _c	Fragment Crystallizable Region
FCRL3	Fc Receptor-Like 3
FNA	Fine Needle Aspiration (Feinnadelbiopsie)
FOXP3	Forkhead-Box-Protein P 3
FVHT	Fibröse Variante der Hashimoto Thyreoiditis
G	Giemsa-Färbung
HAART	Highly Active Antiviral Therapy
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung

HLA	Human Leukocyte Antigen
HPF	High Power Field
HRP	Histidin Rich Protein
HT	Hahimoto-Thyreoidits
Ig	Immunglobulin
IgA	Immunglobulin der Klasse A
IgE	Immunglobulin der Klasse E
IgG	Immunglobulin der Klasee G
IgG4	Immunglobulin-G der Subklasse 4
IgG4-RD	IgG4-related disease
IgM	Immunglobulin der Klasse M
IL	Interleukin
JAT	juvenile Variante der Hahimoto-Thyreoidits
LEL	lymphoepitheliale Läsionen
MAK	Mikrosomale Antikörper
MD	Mikulicz-Syndrom
MFS	Multifokale Fibrosklerose
MHC	Major Histocompatibility
MOLPS	Multiorgan Lymphoproliterative Disorder
mRNA	messenger RNA
N	Nerv
n.f.	nicht signifikant
NRF	Novel Rheumafactor
PAS	Periodic acid-Schiff-Färbung
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
PD	Privatdozent
RF	Rheumafaktor
RNA	Ribonukleinsäure
RPF	Retroperitonealfibrose
RT	Riedel-Thyreoididits
SD	Schilddrüse
SDH	Schilddrüsenhormon
SIPS	Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome
sIT	spezifische Immuntherapie

SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TGF- β	Transforming Growth Factor β
T _{h1}	T-Helferzellen der Gruppe 1
T _{h2}	T-Helferzellen der Gruppe 2
TIN	Tubulointerstitielle Nephritis
TNF- α	Tumornekrose-Faktor α
TPO	Thyreoperoxidase
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
T _{reg}	Regulatorische T-Helferzellen
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
UK	United Kingdom
USA	United States of America
V	Vene
V _h	variable Domäne der schweren Ketten
V _l	variable Domäne der leichten Ketten

9 Literaturverzeichnis

- [1] J. H. Stone, Y. Zen, and V. Deshpande, "IgG4-related disease.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 6, pp. 539–51, Feb. 2012.
- [2] H. Sarles, J. C. Sarles, R. Muratore, and C. Guien, "Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease?," *Am. J. Dig. Dis.*, vol. 6, pp. 688–98, Jul. 1961.
- [3] K. Yoshida, F. Toki, T. Takeuchi, S. Watanabe, K. Shiratori, and N. Hayashi, "Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis.," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 40, no. 7, pp. 1561–8, Jul. 1995.
- [4] H. Hamano H., Kawa, "High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, no. 2, pp. 147–8, Jul. 2001.
- [5] T. Kamisawa, N. Funata, Y. Hayashi, Y. Eishi, M. Koike, K. Tsuruta, A. Okamoto, N. Egawa, and H. Nakajima, "A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease.," *J. Gastroenterol.*, vol. 38, no. 10, pp. 982–4, Jan. 2003.
- [6] D. V. et al. Stone JH, Khosroshahi A, "IgG4-Related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations.," *Arthritis Rheum*, vol. 64, pp. 3061–3067, 2012.
- [7] J. Looock and B. Manger, "IgG4-related disease.," *Z. Rheumatol.*, vol. 72, no. 2, pp. 151–60; quiz 161–2, Mar. 2013.
- [8] G. Hamed, K. Tsushima, M. Yasuo, K. Kubo, S. Yamazaki, S. Kawa, H. Hamano, and H. Yamamoto, "Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis.," *Respirol. Carlt. Vic*, vol. 12, no. 3, pp. 455–457, 2007.

- [9] O. M. et al Okazaki K, Uchida K, "Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response.," *Gastroenterology*, vol. 118, pp. 573–581, 2000.
- [10] R. P. Sah and S. T. Chari, "Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis.," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 23, no. 1, pp. 108–13, Jan. 2011.
- [11] T. Saeki, S. Nishi, N. Imai, T. Ito, H. Yamazaki, M. Kawano, M. Yamamoto, H. Takahashi, S. Matsui, S. Nakada, T. Origuchi, A. Hirabayashi, N. Homma, Y. Tsubata, T. Takata, Y. Wada, A. Saito, S. Fukase, K. Ishioka, K. Miyazaki, Y. Masaki, H. Umehara, S. Sugai, and I. Narita, "Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis.," *Kidney Int.*, vol. 78, no. 10, pp. 1016–23, Nov. 2010.
- [12] N. Kuroda, T. Nao, H. Fukuhara, T. Karashima, K. Inoue, and Y. Taniguchi, "IgG4-related renal disease : clinical and pathological characteristics," vol. 7, no. 9, pp. 6379–6385, 2014.
- [13] H. Chen, W. Lin, L. Yan, H. Zhang, Q. Wu, L. Wang, Y. Fei, J. Su, Q. Wang, J. Li, W. Zhang, X. Tian, X. Zhang, Y. Zhao, X. Zeng, and F. Zhang, "[Clinical characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis].," *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 94, no. 39, pp. 3079–81, Oct. 2014.
- [14] K. K. Hamano H1, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, "Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis.," *Lancet*, vol. 20, no. 359, pp. 1403–4, 2002.
- [15] S. Kasashima, Y. Zen, A. Kawashima, M. Endo, Y. Matsumoto, and F. Kasashima, "A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm.," *J. Vasc. Surg.*, vol. 49, no. 5, pp. 1264–71; discussion 1271, May 2009.
- [16] J. H. Ryu, H. Sekiguchi, and E. S. Yi, "Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease.," *Eur. Respir. J.*, vol. 39, no. 1, pp. 180–6, Jan. 2012.

-
- [17] P. a Hart, T. C. Smyrk, and S. T. Chari, "IgG4-related prostatitis: a rare cause of steroid-responsive obstructive urinary symptoms.," *Int. J. Urol.*, vol. 20, no. 1, pp. 132–4, Jan. 2013.
- [18] J. R. Stanley and M. Amagai, "Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 17, pp. 1800–10, Oct. 2006.
- [19] C. Sitaru, S. Mihai, and D. Zillikens, "The relevance of the IgG subclass of autoantibodies for blister induction in autoimmune bullous skin diseases.," *Arch. Dermatol. Res.*, vol. 299, no. 1, pp. 1–8, Apr. 2007.
- [20] Y.-S. Lee, H. W. Lee, K.-S. Park, S.-H. Park, and J.-H. Hwang, "Immunoglobulin g4-related hypertrophic pachymeningitis with skull involvement.," *Brain tumor Res. Treat.*, vol. 2, no. 2, pp. 87–91, Oct. 2014.
- [21] R. M. Bhatti and E. B. Stelow, "IgG4-related Disease of the Head and Neck," *Adv Anat Pathol.*, vol. 20, no. 1, pp. 10–16, 2013.
- [22] M. Kojima, M. Hirokawa, H. Kuma, E. Nishihara, N. Masawa, N. Nakamura, and A. Miyauchi, "Distribution of IgG4- and/or IgG-positive plasma cells in Hashimoto's thyroiditis: an immunohistochemical study.," *Pathobiology*, vol. 77, no. 5, pp. 267–72, Jan. 2010.
- [23] M. Dahlgren, A. Khosroshahi, G. P. Nielsen, V. Deshpande, and J. H. Stone, "Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum.," *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, vol. 62, no. 9, pp. 1312–8, Sep. 2010.
- [24] Umehara, "(Oa) (Oj))The reports of the grant from the intractable diseases, health and labor sciences research grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare (H21-Nanchi-Ipann-112)."
- [25] I. Nishimori, A. Tamakoshi, and M. Otsuki, "Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002.," *J. Gastroenterol.*, vol. 42 Suppl 1, pp. 6–8, May 2007.

- [26] Y. Zen, M. Onodera, D. Inoue, A. Kitao, O. Matsui, T. Nohara, M. Namiki, S. Kasashima, A. Kawashima, Y. Matsumoto, K. Katayanagi, T. Murata, S. Ishizawa, N. Hosaka, K. Kuriki, and Y. Nakanuma, "Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4.," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 33, no. 12, pp. 1833–1839, 2009.
- [27] H. Kanari, S. Kagami, D. Kashiwakuma, Y. Oya, S. Furuta, K. Ikeda, A. Suto, K. Suzuki, K. Hirose, N. Watanabe, Y. Okamoto, S. Yamamoto, I. Iwamoto, and H. Nakajima, "Role of Th2 Cells in IgG4-Related Lacrimal Gland Enlargement," *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 152(suppl , no. Suppl. 1, pp. 47–53, 2010.
- [28] R. C. Aalberse, S. O. Stapel, J. Schuurman, and T. Rispens, "Immunoglobulin G4: an odd antibody.," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 39, no. 4, pp. 469–77, Apr. 2009.
- [29] D. F. et al. Aucoutier A, "Measurement of serum IgG4 levels by a competitive immunoenzymatic assay with monoclonal antibodies," *J Immunol Methods*, vol. 74, pp. 151–162, 1984.
- [30] W. Müller-Esterl, *Biochemie-Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*, 2. Auflage. Spektrum-Verlag, 2011, p. s. 516–533.
- [31] B. S. M. Canfield and S. L. Morrison, "The Binding Affinity of Human IgG for its High Affinity Fc Receptor Is Determined by Multiple Amino Acids in the C H 2 Domain and Is Modulated by the Hinge Region," *J Exp Med.*, vol. 173, no. 6, pp. 1483–1491, 1991.
- [32] B. M. Tao, R. I. F. Smith, and S. L. Morrison, "Structural Features of Human Immunoglobulin G that Determine Isotype-specific Differences in Complement Activation," *J Exp Med*, vol. 1, no. 178, pp. 661–667, 1993.
- [33] J. Schuurman, G. J. Perdok, A. D. Gorter, and R. C. Aalberse, "The inter-heavy chain disulfide bonds of IgG4 are in equilibrium with intra-chain disulfide bonds," *Mol. Immunol.*, vol. 38, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2001.
- [34] R. C. Aalberse and J. Schuurman, "IgG4 breaking the rules," *Immunology*, vol. 105, no. 1, pp. 9–19, Jan. 2002.

- [35] T. Rispens, P. Ooijevaar-de Heer, O. Bende, and R. C. Aalberse, "Mechanism of immunoglobulin G4 Fab-arm exchange.," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, no. 26, pp. 10302–11, Jul. 2011.
- [36] Jäck, "Konzepte der Immunologie," 2007.
- [37] A. Nirula, S. M. Glaser, S. L. Kalled, F. R. Taylor, and F. R. Taylor, "What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype.," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 23, no. 1, pp. 119–24, Jan. 2011.
- [38] A. R. Van der Zee JS, Van Swieten P, "Serologic aspects of IgG4 antibodies. II. IgG4 antibodies form small, nonprecipitating immune complexes due to functional monovalency.," *J Immunol*, vol. 137, pp. 3566–71, 1986.
- [39] S. Kawa, K. Kitahara, H. Hamano, Y. Ozaki, N. Arakura, K. Yoshizawa, T. Umemura, M. Ota, S. Mizoguchi, Y. Shimozuru, and S. Bahram, "A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity.," *PLoS One*, vol. 3, no. 2, p. e1637, Jan. 2008.
- [40] E. Feist, K. Egerer, and G.-R. Burmester, "[Autoantibody profile in rheumatoid arthritis].," *Z. Rheumatol.*, vol. 66, no. 3, pp. 212–4, 216–8, May 2007.
- [41] A. F. Labrijn, R. C. Aalberse, and J. Schuurman, "When binding is enough: nonactivating antibody formats.," *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 20, no. 4, pp. 479–85, Aug. 2008.
- [42] T. Rispens, P. Ooievaar-De Heer, E. Vermeulen, J. Schuurman, M. van der Neut Kofschoten, and R. C. Aalberse, "Human IgG4 binds to IgG4 and conformationally altered IgG1 via Fc-Fc interactions.," *J. Immunol.*, vol. 182, no. 7, pp. 4275–81, Apr. 2009.
- [43] B. A., "Science commentary : Th1 and Th2 responses : what are they ?," *BMJ*, vol. 12, no. 321, p. 424, 2000.
- [44] Y. Zen, T. Fujii, K. Harada, M. Kawano, K. Yamada, M. Takahira, and Y. Nakanuma, "Th2 and regulatory immune reactions are increased in

- immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis.," *Hepatology*, vol. 45, no. 6, pp. 1538–46, Jun. 2007.
- [45] K. Miyake, M. Moriyama, K. Aizawa, S. Nagano, Y. Inoue, A. Sadanaga, H. Nakashima, and S. Nakamura, "Peripheral CD4+ T cells showing a Th2 phenotype in a patient with Mikulicz's disease associated with lymphadenopathy and pleural effusion.," *Mod. Rheumatol.*, vol. 18, no. 1, pp. 86–90, Jan. 2008.
- [46] R. Hussain, R. W. Poindexter, and E. A. Ottesen, "CONTROL OF ALLERGIC REACTIVITY IN Predominant Localization of Blocking Antibody to the IgG4 Subclass," 1992.
- [47] W. Holtero, O. Majdica, and F. S. Kalthoffo, "Regulation of interleukin-4 production in human mononuclear cells," pp. 2765–2767, 1992.
- [48] N. Wood, K. Bourque, D. D. Donaldson, M. Collins, D. Vercelli, S. J. Goldman, and M. T. Kasaian, "IL-21 effects on human IgE production in response to IL-4 or IL-13," *Cell. Immunol.*, vol. 231, no. 1–2, pp. 133–145, Sep. 2004.
- [49] B. A. de Boer, Y. C. Kruize, P. J. Rotmans, and M. Yazdanbakhsh, "Interleukin-12 suppresses immunoglobulin E production but enhances immunoglobulin G4 production by human peripheral blood mononuclear cells.," *Infect. Immun.*, vol. 65, no. 3, pp. 1122–1125, Mar. 1997.
- [50] P. Jeannin, S. Lecoanet, and Y. Delneste, "IgE Versus IgG4 Production Can Be Differentially Regulated by IL-10," 2015.
- [51] H. Miyoshi, K. Uchida, T. Taniguchi, S. Yazumi, M. Matsushita, M. Takaoka, and K. Okazaki, "Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis.," *Pancreas*, vol. 36, no. 2, pp. 133–40, Mar. 2008.
- [52] B. Homey, "[After TH1/TH2 now comes Treg/TH17: significance of T helper cells in immune response organization].," *Hautarzt.*, vol. 57, no. 8, pp. 730–2, Aug. 2006.

- [53] M. Akdis, "Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more," *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 18, no. 6, pp. 738–744, Dec. 2006.
- [54] E. J. M. Krop, S. O. Stapel, H. De Vriese, and J. S. van der Zee, "Immunoglobulin E and G4 Antibody Responses in Occupational Airway Exposure to Bovine and Porcine Plasma Proteins," *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 139, no. 3, pp. 237–244, 2006.
- [55] C. A. Akdis, T. Blesken, M. Akdis, B. Wüthrich, and K. Blaser, "Role of interleukin 10 in specific immunotherapy.," *J. Clin. Invest.*, vol. 102, no. 1, pp. 98–106, Jul. 1998.
- [56] H. Hamano, N. Arakura, T. Muraki, Y. Ozaki, K. Kiyosawa, and S. Kawa, "Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis.," *J. Gastroenterol.*, vol. 41, no. 12, pp. 1197–205, Dec. 2006.
- [57] K. N. Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, "Allergic manifestati- ons in autoimmune pancreatitis.," *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 21, pp. 1136– 1139.
- [58] T. Saeki, T. Ito, H. Yamazaki, N. Imai, and S. Nishi, "Hypocomplementemia of unknown etiology: an opportunity to find cases of IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome.," *Rheumatol. Int.*, vol. 30, no. 1, pp. 99–103, Nov. 2009.
- [59] G. H. Neild, M. Rodriguez-Justo, C. Wall, and J. O. Connolly, "Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease.," *BMC Med.*, vol. 4, p. 23, Jan. 2006.
- [60] M. Yamamoto, T. Tabeya, Y. Naishiro, H. Yajima, K. Ishigami, Y. Shimizu, M. Obara, C. Suzuki, K. Yamashita, H. Yamamoto, T. Hayashi, S. Sasaki, T. Sugaya, T. Ishida, K. Takano, T. Himi, Y. Suzuki, N. Nishimoto, S. Honda, H. Takahashi, K. Imai, and Y. Shinomura, "Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases," Jan. 2014.

- [61] Y. Masaki, N. Kurose, and H. Umehara, "IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century.," *J. Clin. Exp. Hematop.*, vol. 51, no. 1, pp. 13–20, Jan. 2011.
- [62] H. Umehara, K. Okazaki, Y. Masaki, M. Kawano, M. Yamamoto, T. Saeki, S. Matsui, T. Yoshino, S. Nakamura, S. Kawa, H. Hamano, T. Kamisawa, T. Shimosegawa, A. Shimatsu, S. Nakamura, T. Ito, K. Notohara, T. Sumida, Y. Tanaka, T. Mimori, T. Chiba, M. Mishima, T. Hibi, H. Tsubouchi, K. Inui, and H. Ohara, "Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011.," *Mod. Rheumatol.*, vol. 22, no. 1, pp. 21–30, Feb. 2012.
- [63] V. Deshpande, Y. Zen, J. K. Chan, E. E. Yi, Y. Sato, T. Yoshino, G. Klöppel, J. G. Heathcote, A. Khosroshahi, J. a Ferry, R. C. Aalberse, D. B. Bloch, W. R. Brugge, A. C. Bateman, M. N. Carruthers, S. T. Chari, W. Cheuk, L. D. Cornell, C. Fernandez-Del Castillo, D. G. Forcione, D. L. Hamilos, T. Kamisawa, S. Kasashima, S. Kawa, M. Kawano, G. Y. Lauwers, Y. Masaki, Y. Nakanuma, K. Notohara, K. Okazaki, J. K. Ryu, T. Saeki, D. V Sahani, T. C. Smyrk, J. R. Stone, M. Takahira, G. J. Webster, M. Yamamoto, G. Zamboni, H. Umehara, and J. H. Stone, "Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease.," *Mod. Pathol.*, vol. 25, no. 9, pp. 1181–92, Sep. 2012.
- [64] K. Hirabayashi and G. Zamboni, "IgG4-related disease.," *Pathologica*, vol. 104, no. 2, pp. 43–55, Apr. 2012.
- [65] K. Okazaki, S. Kawa, T. Kamisawa, T. Shimosegawa, and M. Tanaka, "Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis.," *J. Gastroenterol.*, vol. 45, no. 3, pp. 249–65, Mar. 2010.
- [66] A. Khosroshahi, M. N. Carruthers, V. Deshpande, S. Unizony, D. B. Bloch, and J. H. Stone, "Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients.," *Medicine (Baltimore)*, vol. 91, no. 1, pp. 57–66, Jan. 2012.
- [67] A. Khosroshahi, D. B. Bloch, V. Deshpande, and J. H. Stone, "Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical

- improvement in IgG4-related systemic disease.," *Arthritis Rheum.*, vol. 62, no. 6, pp. 1755–62, Jun. 2010.
- [68] R. a Nordyke, T. S. Reppun, L. D. Madanay, J. C. Woods, a P. Goldstein, and L. a Miyamoto, "Alternative sequences of thyrotropin and free thyroxine assays for routine thyroid function testing. Quality and cost.," *Arch. Intern. Med.*, vol. 158, no. 3, pp. 266–72, Feb. 1998.
- [69] Gerd Herold, *Herold, G: Innere Medizin 2013*. 2013, p. 759.
- [70] M. M. M. Dietel, N. Suttorp, M. Zeitz, "Harrison Innere Medizin," no. ABW Wissenschaftsverlag; Auflage: 18., veränderte Auflage. (Juni 2012) Sprache: Deutsch, p. 4127, 2012.
- [71] Böcker, Denk, and Heitz, *Pathologie*, 4. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2008, pp. 385–387.
- [72] a P. Weetman, "Determinants of autoimmune thyroid disease.," *Nat. Immunol.*, vol. 2, no. 9, pp. 769–70, Sep. 2001.
- [73] P. Caturegli, R. C. Kuppers, S. Mariotti, C. L. Burek, a Pinchera, P. W. Ladenson, and N. R. Rose, "IgG subclass distribution of thyroglobulin antibodies in patients with thyroid disease.," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 98, no. 3, pp. 464–9, Dec. 1994.
- [74] D. C. Eschler, A. Hasham, and Y. Tomer, "Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases.," *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 41, no. 2, pp. 190–7, Oct. 2011.
- [75] P. Laurberg, C. Cerqueira, L. Ovesen, L. B. Rasmussen, H. Perrild, S. Andersen, I. B. Pedersen, and A. Carlé, "Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations.," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 24, no. 1, pp. 13–27, Feb. 2010.
- [76] M. G. Papanastasiou L, Vatalas L, Koutras DA, "Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. :," *Thyroid*, vol. 17, pp. 729–739, 2007.

- [77] T. Y. Menconi F, Hasham A, "Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- α ," *J Endocrinol Invest*, vol. Januar, no. 34, pp. 78–84, 2011.
- [78] Y. K. Mori K, "Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just bystander?," *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, vol. 17, pp. 418–424, 2010.
- [79] L. D. R. T. (Autor) Yuri E. Nikiforov (Autor), Paul W. Biddinger (Autor), *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid: A Comprehensive Guide for Practicing Thyroid Pathology: 1*. Lippincott Williams & Wilkins; Auflage: 2 (24. September 2012), 2012, pp. 43–44.
- [80] L. D. R. T. Yuri E. Nikiforov, Paul W. Biddinger, *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid: A Comprehensive Guide for Practicing Thyroid Pathology*. 2012, p. 436 Seiten.
- [81] "Molekulares Mimikry." [Online]. Available: http://de.wikipedia.org/wiki/Molekulare_Mimikry.
- [82] and F. G. Salvatore Benvenga, Libero Santarpia, Francesco Trimarchi, "Human Thyroid Autoantigens and Proteins of Yersinia and Borrelia Share Amino Acid Sequence Homology That Includes Binding Motifs to HLA-DR Molecules and T-Cell Receptor," *Thyroid*, vol. March, no. 16, pp. 225–236, 2006.
- [83] B. Golden, L. Levin, Y. Ban, E. Concepcion, D. a Greenberg, and Y. Tomer, "Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 8, pp. 4904–11, Aug. 2005.
- [84] H. Ueda, J. M. M. Howson, L. Esposito, J. Heward, H. Snook, G. Chamberlain, D. B. Rainbow, K. M. D. Hunter, A. N. Smith, G. Di Genova, M. H. Herr, I. Dahlman, F. Payne, D. Smyth, C. Lowe, R. C. J. Twells, S. Howlett, B. Healy, S. Nutland, H. E. Rance, V. Everett, L. J. Smink, A. C. Lam, H. J. Cordell, N. M. Walker, C. Bordin, J. Hulme, C. Motzo, F. Cucca, J. F. Hess, M. L. Metzker, J. Rogers, S. Gregory, A. Allahabadi, R. Nithiyanthan, E. Tuomilehto-Wolf, J. Tuomilehto, P. Bingley, K. M. Gillespie, D. E. Undlien, K. S. Rønningen, C.

- Guja, C. Ionescu-Tîrgoviște, D. a Savage, a P. Maxwell, D. J. Carson, C. C. Patterson, J. a Franklyn, D. G. Clayton, L. B. Peterson, L. S. Wicker, J. a Todd, and S. C. L. Gough, "Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease.," *Nature*, vol. 423, no. 6939, pp. 506–11, May 2003.
- [85] F. Menconi, M. C. Monti, D. a Greenberg, T. Oashi, R. Osman, T. F. Davies, Y. Ban, E. M. Jacobson, E. S. Concepcion, C. W. Li, and Y. Tomer, "Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no. 37, pp. 14034–9, Sep. 2008.
- [86] E. M. Jacobson and Y. Tomer, "The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future.," *J. Autoimmun.*, vol. 28, no. 2–3, pp. 85–98, 2007.
- [87] T. Y. (2003) Ban Y, Greenberg DA, Concepcion E, Skrabanek L, Villanueva R, "Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease.," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 100:, pp. 15119–15124, 2003.
- [88] G. S. Jungel A, Ospelt C, "What can we learn from epigenetics in the year 2009?," *Curr Opin Rheumatol*, vol. 22, pp. 284–292, 2010.
- [89] C. K. et al Barski A, Cuddapah S, "High-resolution profiling of histone methylations in the human genome.," *Cell*, vol. 129, pp. 823–837.
- [90] Hashimoto, "Zur Kenntniss der lymphozytären Veränderung der Schiddrüse," *Arch Klin Chir.*, pp. 219–248, 1912.
- [91] V. A. Livolsi, *Surgical pathology of the thyroid*. Saunders Philadelphia, 1990, p. 422.
- [92] S. M. Katz and A. L. Vichery, "The fibrous variant of Hashimoto's Thyreoiditis," *Hum. Pathol.*, vol. 5, no. 2, pp. 161–170, 1974.

- [93] Y. Mizukami, T. Michigishi, M. Kawato, T. Sato, a Nonomura, T. Hashimoto, and F. Matsubara, "Chronic thyroiditis: thyroid function and histologic correlations in 601 cases.," *Hum. Pathol.*, vol. 23, no. 9, pp. 980–8, Sep. 1992.
- [94] F. Jansson R., Karlsson A., "Intrathyroidale HLA-DR expression and t lymphocyte phenotypes in Graves' thyrotoxicosis. Hashimoto's thyroiditis and nodular colloid goiter," *Clin Exp Immunol.*, vol. 58, pp. 264–272, 1984.
- [95] W. Remmele, *Begleitungsskript zum Kurs Allgemeine Pathologie- Universität Mainz*. 1997, p. 19.
- [96] M.-H. J., "Expression of bcl-2 , Bax and Fas in oxyphil cells of Hashimoto thyroiditis," *Arch, Virchows*, pp. 602–607, 2000.
- [97] A. R. von Nikolaus Freudenberg, Cornelius Kortsik, *Grundlagen der Cytopathologie: Kurzlehrbuch und Atlas der Allgemeinen und speziellen Zytodiagnostik*. 2002, pp. 89–92.
- [98] "http://de.wikipedia.org/wiki/Hashimoto-Thyreoiditis#Symptome_und_Krankheitsverlauf."
- [99] M. Schumm-Draeger, "Schilddrüsendiagnostik und -therapie.," *Bayer. Ärzteblatt*, vol. 4, 2005.
- [100] H. JB, "Thyroiditis: a review, II.," *Clin Pathol 1*, vol. 23, pp. 399–426, 1955.
- [101] S. Lindsay, M. E. Dailey, J. Friedlander, G. Yee, and M. H. Soley, "Chronic thyroiditis: a clinical and pathologic study of 354 patients.," *J Clin Endocrinol Metab*. 1952 Dec;12(12)1578-1600., vol. 12, no. 12, pp. 1578–1600, 1952.
- [102] H. E. J. Vickery AL, "Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis). Observations on repeated biopsies in sixteen patients.," *Engl J Med*, vol. 264, pp. 226–229, 1961.
- [103] et al. Hayashi Y, Tamai H, Fukata S, "A long term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 61, pp. 1172–1178, 1985.

- [104] Y. Li, E. Nishihara, M. Hirokawa, E. Taniguchi, A. Miyauchi, and K. Kakudo, "Distinct Clinical, Serological, and Sonographic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Based with and without IgG4-Positive Plasma Cells," vol. 95, no. March, pp. 1309–1317, 2010.
- [105] Y. Li, Y. Bai, Z. Liu, T. Ozaki, E. Taniguchi, I. Mori, K. Nagayama, H. Nakamura, and K. Kakudo, "Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis.," *Pathol. Int.*, vol. 59, no. 9, pp. 636–41, Sep. 2009.
- [106] J. Looock and B. Manger, "[IgG4-related disease].," *Z. Rheumatol.*, vol. 72, no. 2, pp. 151–62, Mar. 2013.
- [107] G. Papi and V. a. LiVolsi, "Current Concepts on Riedel Thyroiditis," *Pathol. Patterns Rev.*, vol. 121, no. 1, pp. 50–63, Jan. 2004.
- [108] Hay ID, "Thyroiditis: A clinical update," *May Clin Proc*, vol. 60, pp. 836–43, 1985.
- [109] G. Papi, S. Corrado, C. Carapezzi, C. De Gaetani, and C. Carani, "Riedel's thyroiditis and fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis: a clinicopathological and immunohistochemical study.," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 26, no. 5, pp. 444–9, May 2003.
- [110] A. E. Heufelder, J. R. Goellner, R. S. Bahn, G. J. Gleich, and I. D. Hay, "Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in Riedel's invasive fibrous thyroiditis.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 81, no. 3, pp. 977–84, Mar. 1996.
- [111] M. Dahlgren, A. Khosroshahi, G. P. Nielsen, V. Deshpande, and J. H. Stone, "Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum.," *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, vol. 62, no. 9, pp. 1312–8, Sep. 2010.
- [112] J. Cameselle-Teijeiro, M. J. Ladra, I. Abdulkader, C. Eloy, P. Soares, F. Barreiro, M. Sobrinho-Simões, and A. Beiras-Iglesias, "Increased lymphangiogenesis in Riedel thyroiditis (Immunoglobulin G4-related thyroid disease).," *Virchows Arch.*, vol. 465, no. 3, pp. 359–64, Sep. 2014.

- [113] M. Bagnasco, G. Passalacqua, C. Pronzato, M. Albano, G. Torre, and A. Scordamaglia, "Fibrous invasive (Riedel's) thyroiditis with critical response to steroid treatment.," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 18, no. 4, pp. 305–7, Apr. 1995.
- [114] D. J. Jaap A, "Tamoxifen therapy in steroid resistant Riedel's thyroiditis.," *Scott Med J*, vol. 46, pp. 56–7, 2001.
- [115] Y. Li, E. Nishihara, M. Hirokawa, E. Taniguchi, A. Miyauchi, and K. Kakudo, "Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 3, pp. 1309–17, Mar. 2010.
- [116] C. J. Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, Chiu EK, Lam LK, "Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. 32:671– 681tle," *Am J Surg Pathol*, vol. 32, pp. 671–681, 2008.
- [117] Leica Microsystems, "Bond Polymer Refine Detection- Gebrauchsanweisung," vol. Catalog: D, 2013.
- [118] J. D. Strehl, A. Hartmann, and A. Agaimy, "Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders.," *J. Clin. Pathol.*, vol. 64, no. 3, pp. 237–43, Mar. 2011.
- [119] G. Z. K. Hirabayashi, "IgG4-related disease: Review," *J. Ital. Soc. Anat. Pathol.*, vol. 104, no. 2, 2012.
- [120] D. Dhall, A. a Suriawinata, L. H. Tang, J. Shia, and D. S. Klimstra, "Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis.," *Hum. Pathol.*, vol. 41, no. 5, pp. 643–52, May 2010.
- [121] S. T. Chari, "Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria.," *J. Gastroenterol.*, vol. 42 Suppl 1, pp. 39–41, May 2007.

- [122] N. Drayman, Y. Glick, O. Ben-nun-shaul, H. Zer, A. Zlotnick, D. Gerber, O. Schueler-Furman, and A. Oppenheim, "Pathogens use structural mimicry of native host ligands as a mechanism for host receptor engagement.," *Cell Host Microbe*, vol. 14, no. 1, pp. 63–73, Jul. 2013.
- [123] M. Nilges, P. Dehoux, and F. Paumet, "SNARE Protein Mimicry by an Intracellular Bacterium," *PLoS Pathog.*, vol. 14, no. 3, p. 3, 2008.
- [124] U. K. et al Asada M, Nishio A, "Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis," *Pancreas*., vol. 33, no. 1, pp. 20–26.
- [125] T. Kamisawa, K. Takuma, N. Egawa, K. Tsuruta, and T. Sasaki, "Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease," *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, no. 7, pp. 401–409, Jul. 2010.
- [126] L. Frulloni, C. Lunardi, R. Simone, M. Dolcino, C. Scattolini, M. Falconi, L. Benini, I. Vantini, R. Corrocher, and A. Puccetti, "Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 22, pp. 2135–42, Nov. 2009.
- [127] O. M. et al Nishi H, Tojo A, "Anti-carbonic anhydrase II antibody in autoimmune pancreatitis and tubulointerstitial nephritis.," *Nephrol Dial Transpl.*, vol. 22., pp. 1273–1275, 2007.
- [128] F. Guarneri, C. Guarneri, and S. Benvenga, "Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry?," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 9, no. 3, pp. 741–4, 2005.
- [129] J. Kountouras, C. Zavos, and D. Chatzopoulos, "Induction of apoptosis as a proposed pathophysiological link between glaucoma and Helicobacter pylori infection.," *Med. Hypotheses*, vol. 62, no. 3, pp. 378–81, Jan. 2004.
- [130] J. Kountouras, C. Zavos, and D. Chatzopoulos, "A concept on the role of Helicobacter pylori infection in autoimmune pancreatitis.," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 9, no. 1, pp. 196–207, 2005.

- [131] K. M. Fock and T. L. Ang, "Epidemiology of Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Asia.," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 25, no. 3, pp. 479–86, Mar. 2010.
- [132] S. Kawa, M. Ota, K. Yoshizawa, A. Horiuchi, H. Hamano, Y. Ochi, K. Nakayama, Y. Tokutake, Y. Katsuyama, S. Saito, O. Hasebe, and K. Kiyosawa, "HLA DRB1*0405-DQB1*0401 Haplotype Is Associated With Autoimmune Pancreatitis in the Japanese Population," *Gastroenterology*, vol. 122, pp. 1264–1269, 2002.
- [133] K. M. Park DH, "Substitution of Aspartic Acid at Position 57 of the DQ ^β 1 Affects Relapse of Autoimmune Pancreatitis," *Gastroenterology*, no. 134, pp. 440–446, 2008.
- [134] T. Umemura, M. Ota, H. Hamano, Y. Katsuyama, T. Muraki, N. Arakura, S. Kawa, and K. Kiyosawa, "Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 3, pp. 588–94, Mar. 2008.
- [135] O. M. Umemura, T., "Genetic association of FCRL3 polymorphism with autoimmune pancreatitis in Japanese patients," *Gut*, vol. 55, pp. 1367–1368, 2006.
- [136] P. B. C. S. Varadarajulu, "Autoimmune Pancreatitis : Is It Relevant in the West ? Autoimmune pancreatitis: is it relevant in the west?," *Gastroenterology*, vol. 125, no. November, p. 1557, 2003.
- [137] Y. Li, Y. Bai, Z. Liu, T. Ozaki, E. Taniguchi, I. Mori, K. Nagayama, H. Nakamura, and K. Kakudo, "Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis.," *Pathol. Int.*, vol. 59, no. 9, pp. 636–41, Sep. 2009.
- [138] K. K. Li Y, Ozaki T, Nishihara E, Matsuzuka F, Bai Y, Liu Z, Taniguchi E, Miyauchi A, "Distinct Histopathological Features of Hashimoto's Thyroiditis with respect to IgG4-related Disease.," *Mod Pathol.*, 2012.

- [139] K. Kakudo, Y. Li, E. Taniguchi, I. Mori, T. Ozaki, E. Nishihara, F. Matsuzuka, and A. Miyauchi, "IgG4-related disease of the thyroid glands.," *Endocr. J.*, vol. 59, no. 4, pp. 273–81, Jan. 2012.
- [140] O. H. Woolner, L. B., Conahey W., and Beahrs, "Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis) and related thyroidal disorders. ," *J. Clin. Endocrinol.*, vol. 19, no. 53, 1959.
- [141] K. Kakudo, Y. Li, M. Hirokawa, and T. Ozaki, "Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and IgG4-related sclerosing disease.," *Pathol. Int.*, vol. 61, no. 4, pp. 175–83, Apr. 2011.
- [142] F. S. et al. Hayashi Y, Tamai H, "A long term clinical, immu- nological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 83, no. 61, pp. 1172–8, 1985.
- [143] K. S. Zen Y, Bogdanos DP, "Type 1 autoimmune pancreatitis.," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 7, no. 6, p. 82, 2011.
- [144] Barret N., "Idiopathic mediastinal fibrosis," *Br J Surg*, vol. 46, pp. 207–18, 1958.
- [145] G. H. Neild, M. Rodriguez-Justo, C. Wall, and J. O. Connolly, "Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease," *BMC Med.*, vol. 4, no. 1, p. 23, Jan. 2006.
- [146] Y. Li, E. Nishihara, and K. Kakudo, "Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights.," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 23, no. 1, pp. 102–7, Jan. 2011.
- [147] Rose E, "Invasive Fibrous Thyroiditis (Riedel's Struma)," *JAMA*, vol. 176, pp. 224–226., 1961.
- [148] L. C. Frulloni L., "Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis," *N Engl J Med*, vol. 361, pp. 2135–42, 2009.
- [149] K. Okazaki, K. Uchida, K. Sumimoto, T. Mitsuyama, T. Ikeura, and M. Takaoka, "Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance.," *Ther. Adv. Chronic Dis.*, vol. 5, no. 3, pp. 104–11, May 2014.

- [150] P. P. van der Neut Kolfshoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, den Bleker TH, Wiegman L, Vink T, Aarden LA, De Baets MH, van de Winkel JG, Aalberse RC, "Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange.," *Science* (80-.), vol. 14, no. 317, pp. 1554–1558, 2007.
- [151] A. R. Schuurman J, Van Ree R, Perdok GJ, Van Doorn HR, Tan KY, "Normal human immunoglobulin G4 is bispecific : it has two different antigen-combining sites," *Immunology*, vol. 97, no. 4, pp. 693–8, 1999.
- [152] K. Kiyama, D. Kawabata, Y. Hosono, K. Kitagori, N. Yukawa, and H. Yoshifuji, "Serum BAFF and APRIL levels in patients with IgG4-related disease and their clinical significance," *Arthritis Res. {&} Ther.*, vol. 14, no. 2, pp. 1–8, 2012.
- [153] T. Yamada, K. Zhang, A. Yamada, D. Zhu, and A. Saxon, "B Lymphocyte Stimulator Activates p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Human Ig Class Switch Recombination," *Am J Respir Cell Mol Biol.*, vol. 32, no. 5, pp. 388–394, 2005.
- [154] M. H. Branton and J. B. Kopp, "TGF- and fibrosis," *Microbes Infect.*, vol. 1, no. 15, pp. 1349–1365, 1999.
- [155] D. Pohlers, J. Brenmoehl, I. Löffler, C. K. Müller, C. Leipner, S. Schultze-Mosgau, A. Stallmach, R. W. Kinne, and G. Wolf, "TGF-beta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints.," *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1792, no. 8, pp. 746–56, Aug. 2009.
- [156] M. D. Kottke, E. Delva, and A. P. Kowalczyk, "The desmosome: cell science lessons from human diseases.," *J. Cell Sci.*, vol. 119, no. Pt 5, pp. 797–806, Mar. 2006.
- [157] S.-W. Yeh, L. A. Cavacini, K. C. Bhol, M.-S. Lin, M. Kumar, M. Duval, M. R. Posner, and A. R. Ahmed, "Pathogenic human monoclonal antibody against desmoglein 3.," *Clin. Immunol.*, vol. 120, no. 1, pp. 68–75, Jul. 2006.
- [158] S. Mihai, M. T. Chiriac, J. E. Herrero-González, M. Goodall, R. Jefferis, C. O. S. Savage, D. Zillikens, and C. Sitaru, "IgG4 autoantibodies induce dermal-

epidermal separation.," *Journal of cellular and molecular medicine*, vol. 11, no. 5, pp. 1117–28, Jan-.

10 Danksagung

Diese Arbeit widme ich meinem Großvater Prof. Dr. Werner Jokisch, dem ich sehr viel verdanke und auf dessen uneingeschränkte Unterstützung ich mich immer verlassen konnte. Er ermöglichte mir neben dem Studium der Humanmedizin auch diese Dissertationsarbeit.

Ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Marcus Kremer, Chefarzt des Pathologischen Instituts der Städtischen Kliniken München (Harlaching und Neuperlach): für die Idee und die Ermöglichung dieser Arbeit. Zudem möchte ich Herrn PD Dr. Kremer dafür danken, dass er in mir den wissenschaftlichen Ehrgeiz weckte

Zudem danke ich Frau Tanja Seehaus, die mich über den gesamten Zeitraum der Dissertation zuverlässig unterstützte und mir jederzeit mit ihrem fachkundigen Wissen zur Seite stand.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, vor allem meiner Mutter Barbara Jokisch, die mich mit ihrer unbeschränkten Unterstützung und mit stetiger Ermutigung während des gesamten Studiums und besonders während der Promotion begleitete. Zudem danke ich meinem Vater Gerhardt Hostermann und Dr. med. Peter Spurny.

Besonders Danke ich meiner Frau Julia Einberger, die mich während der gesamten Zeit der Dissertation und darüber hinaus ermutigte und mir geduldig zu Seite stand.

Zuletzt danke ich Dr. Alexander Kostrzewski der mir mit seinen freundschaftlichen, aber auch fachlichen Rat stets weiterhalf.