

Lebenslauf

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Hummel,

geb. am 28.08.1966 in Essen, Nationalität deutsch,

verheiratet mit Frau Dr. oec.-troph. Sandra Hummel, ein Sohn Maximilian



Schulbesuche:

1972-82 Volks- und Realschule Taufkirchen

1982-86 Asam-Gymnasium, München

Studium der Humanmedizin:

1987-94 Ludwig-Maximilians Universität, München

Berufliche Tätigkeit:

1986-87 Zivildienst, III. Med. Abteilung, Klinikum Großhadern, München

1994-95 Arzt im Praktikum, Medizinische Klinik 3, Städt. Krankenhaus München-Schwabing (Chefarzt Prof. Dr. E. Standl)

ab 1/96 Assistenzarzt, Medizinischen Klinik 3 des Städt. Krankenhauses München-Schwabing (Chefarzt Prof. Dr. E. Standl) und wissenschaftlicher Mitarbeiter, Institut für Diabetesforschung (Leiter: Prof. Dr. H. Mehnert)

2000 Forschungsaufenthalt bei Dr. P. Bingley und Prof. E. Gale, Bristol, UK

seit 1991 Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe „Immunologie“ (Leiterin Prof. Dr. Anette-G. Ziegler), Institut für Diabetesforschung, München

seit 7/2003 Funktions-Oberarzt der Medizinischen Klinik 3

Examina:

1986 Abitur

1994 Approbation als Arzt

2001 Anerkennung als Internist

2002 Anerkennung als Diabetologe DDG

2004 Anerkennung als Endokrinologe

Promotion:

1996 „Autoimmunphänomene bei Kindern diabetischer Mütter - eine prospektive Untersuchung von Geburt an“ (magna cum laude)

Betreuerin: Frau Professor Dr. Anette-G. Ziegler

Habilitation:
2004 „Charakterisierung der humoralen Autoimmunität und beeinflussender Faktoren in der Phase des Prä-Typ 1 Diabetes – die prospektive BABYDIAB Studie“

Preise:

1997 Forschungspreis der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft

2001 President Poster, Amerikanischer Diabeteskongress, ADA

2001 Silvia-King-Preis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

Lehraufgaben:

1996-1999 Unterricht an der Städt. Krankenpflegeschule München

seit 1996 Referent für Ausbildungslehrgänge zur Diabetesberaterin DDG

seit 1999 Referent für Ausbildungslehrgänge zum Diabetologen DDG

seit 1997 Studentenunterricht LMU 1. und 5. klinisches Semester

seit 2001 Lehrtätigkeit LMU „Harvard Kurs“

seit 2003 Referent innerhalb der DEGUM-Ausbildungskurse „Abdominelle Sonographie“
Organisation des 100-stündigen Kurses „Diabetologe DDG“ in München

2006 geplant

Reviewtätigkeit:

seit 1996

Diabetologia
Diabetes Care
Diabetic Medicine
Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes
Diabetes/Metabolism Research and Reviews
Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism
Medizinische Klinik
Diabetes & Stoffwechsel

Mitgliedschaft:

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG)
Europäische Diabetesgesellschaft (EASD)
Forschergruppe Diabetes e.V. München

Publikationsverzeichnis

Orginalarbeiten

1. Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, Mayrhofer M, **Hummel M**, Mollenhauer U, Vordemann J, Lenz A, Standl E. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia* 36:402-408, 1993
2. **Hummel M**, Durinovic-Bello I, Ziegler AG. Relation between Cellular and Humoral Immunity to Islet Cell Antigens in Type 1 Diabetes. *Journal of Autoimmunity* 9:427-430, 1996
3. Durinovic-Bello I, **Hummel M**, Ziegler AG. Cellular Immune Response to Diverse Islet Cell Antigens in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 45:795-800, 1996
4. **Hummel M**, Ziegler AG. Vaccines and the Appearance of Islet Cell Antibodies in Offspring of diabetic Mothers: Results from the BABY-DIAB Study. *Diabetes Care* 19:1456-1457, 1996
5. Endl J, Otto H, Jung G, Dreisbusch B, Donie F, Stahl P, Elbracht R, Schmitz G, Meinel E, **Hummel M**, Ziegler AG, Wank R, Schendel DJ. Identification of T Cell Epitopes of Glutamic Acid Decarboxylase presented in the Context of HLA-DR Alleles by T Lymphocytes of recent Onset IDDM Patients. *Journal of Clinical Investigation* 99:2405-2415, 1997
6. **Hummel M**, Durinovic-Bello I, Bonifacio E, Lampasona V, Endl J, Fessele S, Then Bergh F, Trenkwalder C, Standl E, Ziegler AG. Humoral and Cellular Immune Parameters before and during Immunosuppressive Therapy of a Patient with Stiff-Man Syndrom and IDDM. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 65:204-208, 1998
7. **Hummel M**, Banholzer P, Rabl W, Ziegler AG. Organospecific Lymph Node Enlargement in Autoimmune Polyglandular Syndrome. *Diabetes Care* 21:1573-1574, 1998
8. Ziegler AG, **Hummel M**, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody Appearance and Risk for the Development of Childhood Diabetes in Offspring of Parents with Type 1 Diabetes: The German BABY-DIAB Study. *Diabetes* 48:460-468, 1999
9. Schenker M, **Hummel M**, Ferber K, Walter M, Keller E, Albert E, Janka HU, Kastendiek C, Sorger M, Louwen F, Eisenbarth GS, Ziegler AG. Early Expression and High Prevalence of Anti-Islet Autoantibodies for DR3/4 Heterozygous and DR4/4 Homozygous Offspring of Parents with Type 1 Diabetes: The German BABY-DIAB Study. *Diabetologia* 42:671-677, 1999

10. **Hummel M**, Füchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG. No major association of breast feeding, vaccinations and common childhood viral disease with early islet autoimmunity in the German BABY-DIAB Study. *Diabetes Care* 23:969-974, 2000
11. **Hummel M**, Bonifacio E, Stern M, Dittler J, Schimmel A, Ziegler AG. Development of celiac disease associated antibodies in offspring of parents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 43:1005-1011, 2000
12. **Hummel M**, Ziegler AG. Environmental factors and type 1 diabetes - Response to G. Dahlquist. *Diabetes Care* 24:181-182, 2001
13. **Hummel M**, Heinlein W, Banholzer P, Standl E, Ziegler AG. Erstmanifestation eines Typ 1 Diabetes mit Anämie, Hyperparathyreodismus und abdomineller Lymphadenomatose. *Der Internist* 42:279-283, 2001
14. **Hummel M**, Schenker M, Ziegler AG. Influence of perinatal factors on the appearance of islet autoantibodies in offspring of parents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2:40-42, 2001
15. Schmid S, Schnell O, Bonifacio E, Ziegler AG, **Hummel M**. Silent celiac disease is not a cause of autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 18:686-687, 2001
16. **Hummel M**, Williams AJK, Norcross A, Standl E, Bonifacio E, Ziegler AG, Bingley PJ. Proinsulin specific autoantibodies are relatively infrequent in young offspring with pre type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:1843-4, 2001
17. **Hummel M**, Ziegler AG, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. IAA/GAD positive offspring of diabetic parents have a different seasonality in month of birth than antibody negative offspring. *Diabetes Care* 24:2001, 2001
18. **Hummel M**, Lewy H, Ziegler AG, Ashkenazi I, Laron Z. Pattern of month of birth in diabetic and non-diabetic adults. *Israel Medical Association Journal* 4:74, 2002
19. **Hummel M**, Bonifacio E, Naserke HE, Ziegler AG. Elimination of dietary gluten does not reduce titers of type 1 diabetes-associated autoantibodies in high risk subjects. *Diabetes Care* 25:1111-1116, 2002
20. Walter M, Albert E, Conrad M, Keller E, **Hummel M**, Ferber K, Barratt BJ, Todd J, Ziegler AG, Bonifacio E. IDDM2/insulin VNTR modifies risk conferred by IDDM1/HLA for development of Type 1 diabetes and associated autoimmunity. *Diabetologia* 46:712-720, 2003
21. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, **Hummel M**, Bonifacio E. Early gluten exposure is a risk factor for type 1 diabetes-associated autoimmunity. *JAMA* 290:1721-1728, 2003
22. Füchtenbusch M, Ziegler AG, **Hummel M**. Elimination of dietary gluten and development of type 1 diabetes in high risk subjects. *Review of Diabetic Studies* 1:43-46, 2004
23. **Hummel M**, Ziegler AG, Roth R. Psychological impact of childhood islet autoantibody testing in families participating in the BABYDIAB study. *Diabetic Medicine* 21:324-328, 2004
24. **Hummel M**, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler AG. Islet Autoantibody Development And Risk For Childhood Type 1 Diabetes In Offspring Of Affected Parents. *Annals of Internal Medicine* 140:882-886, 2004
25. Bonifacio E, **Hummel M**, Walter M, Schmid S, Ziegler AG. IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for childhood diabetes. *Diabetes Care* 27:2695-700, 2004

Übersichtsarbeiten etc.

1. **Hummel M**, Ziegler AG. Neue Aspekte des Typ-I Diabetes: Frühdiagnostik und Insulintherapie. *Praxismed* 7:37-40, 1997

2. Bonifacio E, Ziegler AG, **Hummel M**, Dittler J, Lampasona V, Pastore MR, Bosi E. Gluten: is it also a determinant of islet autoimmunity? *Diabetes Metabolism Reviews* 24 (3):259-60, 1998
3. Füchtenbusch M, **Hummel M**, Naserke HE, Ziegler AG. Kongressreport „4th Immunology of Diabetes Society (IDS) Congress“ Fiuggi (Rom). *Diabetes und Stoffwechsel* 9:83-86, 2000
4. **Hummel M**. Zeitschriftenreferat: Ein neuer Subtyp des Typ 1 Diabetes? *Diabetes und Stoffwechsel* 9:247-248, 2000
5. Ziegler AG, **Hummel M**. Entstehung des Typ 1 Diabetes – die ersten Lebensjahre sind entscheidend. Ergebnisse der deutschen Multizenterstudie BABYDIAB. *Deutsches Ärzteblatt* 98:A1260-1265, 2001
6. **Hummel M**, Ziegler AG, Bonifacio E. Type 1 Diabetes, Celiac Disease and their Association – Lesson from the Antibodies. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 14:607-610, 2001
7. **Hummel M**, Schnell O, Füchtenbusch M. Kongressreport „61. Scientific Sessions der Amerikanischen Diabetesgesellschaft ADA“ Philadelphia, USA. *Diabetes und Stoffwechsel* 10:189-191, 2001
8. **Hummel M**, Ziegler AG. Übersicht: Genetik, Autoimmunphänomene und Umweltfaktoren des Prä-Typ 1 Diabetes. *Diabetes und Stoffwechsel* 11:77-84, 2002
9. Füchtenbusch M, **Hummel M**, Schnell O. Kongressreport „62. Scientific Sessions der Amerikanischen Diabetesgesellschaft ADA“ San Francisco, USA. *Diabetes und Stoffwechsel* 11: 245-248, 2002
10. **Hummel M**. Falldiskussion Brittle Diabetes. Eingeladener Kommentar. *Diabetes und Stoffwechsel* 12:185, 2003
11. **Hummel M**, Ziegler AG. Therapeutische Optionen bei Typ 1-Diabetes. Notfall und Hausarztmedizin 31:28-33, 2005

Buchbeiträge

1. Ziegler AG, **Hummel M**, Scherbaum W. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ 1 Diabetes. In Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU. *Diabetologie in Klinik und Praxis*, Thieme, 5. Auflage, 2003
2. **Hummel M**. Prävention des Typ 1 Diabetes – Pro und Contra. In Mehnert H, Haak T. *Diabetes mellitus – eine Herausforderung in jedem Lebensalter*, 1. Auflage, 2004
3. **Hummel M**. Diabetologie, Fettstoffwechselstörungen, Glycogenspeicherkrankheiten. In Stalla GK. *Therapielexikon Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen*, Springer, 1. Auflage, 2005
4. **Hummel M**, Standl E, Schnell O. Diabetes: How is it diagnosed? In Barnett. *Best Practice and Research Compendium: Diabetes*. Elsevier, in press, 2005

Zusammenfassung

Pathogenese, Prädiktion und Prävention des Typ-1-Diabetes

PD Dr. Michael Hummel

Europaweit steigt die Typ 1 Diabetes (T1D) Inzidenz, wobei der stärkste Inzidenzanstieg in den jüngsten Altersgruppen zu beobachten ist. Die Prädiktion der Erkrankung ist mit Hilfe der Antikörperdiagnostik inzwischen früh und exakt möglich. Die Prävention der Autoimmunerkrankung ist trotz verschiedener, zunächst erfolgsversprechender Ansätze, bisher hingegen nicht gelungen. Entscheidende Fortschritte in der Prävention des T1D sind erst zu erwarten, wenn die Pathogenese des T1D und insbesondere die Initialisierung besser verstanden sind. Vor diesem Hintergrund konzentrierten sich die durchgeführten Projekte auf die Charakterisierung der prä-diabetischen Phase und untersucht genetische Faktoren und Umweltfaktoren, die den frühen Autoimmunprozess beim Menschen beeinflussen. Zu Beantwortung dieser Fragen wurde in Zusammenarbeit mit Frau Professor Dr. A.G. Ziegler die weltweit erste prospektive, bei Geburt beginnende Verlaufsbeobachtung von Kindern, deren Mütter oder Väter an Typ 1 Diabetes erkrankt sind, initiiert. Ziel der Untersuchungen in diesem Hochrisikokollektiv war es, den Autoimmunprozess mit Hilfe von Antikörperuntersuchungen zu charakterisieren, ätiologische und pathogenetische Zusammenhänge zur Genese des T1D zu erfassen, triggernde oder modulierende Faktoren des Autoimmunprozesses zu identifizieren und ein Modell zur Risikostratifizierung dieser Kinder zu entwickeln. Die mit dem T1D assoziierte Zöliakie-Autoimmunität wurde ebenfalls prospektiv untersucht sowie eine Sekundärpräventionsstudie durch Ernährungsmodulation initiiert. Insbesondere folgende Ergebnisse sind besonders interessant:

1. Die prospektive Beobachtung der 1610 Kinder diabetischer Mütter oder Väter zeigte, dass der diabetesassoziierte Autoimmunprozess sehr früh beginnt. Bezüglich der zeitlichen Sequenz der Insel-Ak zeigte sich, dass Insulin-Autoantikörper (IAA) die ersten und am häufigsten beobachteten Antikörper bei Kindern waren, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre Insel-Ak entwickelten. Spreading, das heißt die Ausweitung der Immunantwort von einem zu mehreren Insel-Ak, war in der Gruppe der Kinder, die früh Antikörper entwickelten, häufig und schnell. Im Gegensatz dazu waren IAA nur in einer Minderheit der Kinder, die nach dem 2. Lebensjahr Insel-Ak entwickelten, nachweisbar. Die Progression zu T1D war direkt mit dem Alter bei Entstehung multipler Insel-Ak assoziiert. Abhängig vom Zeitpunkt der Entstehung diabetes-assoziiierter Autoimmunität ließen sich also zumindest zwei Gruppen mit unterschiedlichen Antikörper-Charakteristika unterscheiden; es gibt also offenbar bereits in der Vorphase der Erkrankung mehrere pathogenetische Varianten des nur scheinbar uniform verlaufenden T1D. Aus den Beobachtungen lässt sich bereits postulieren, dass ein zeitliches Verschieben der Entstehung multipler Insel-Ak um einige wenige Jahre ein wesentliches Ziel von präventiven Maßnahmen sein kann, da hierdurch die Entstehung von T1D verhindert oder zumindest verzögert werden kann.
2. Für genetisch basierte, nicht-HLA assoziierte Faktoren konnte durch Multifaktorenanalyse ein signifikantes, unabhängiges Risiko für die Entstehung von Insel-Ak bei Kindern von Müttern oder Vätern mit T1D nachgewiesen werden. Mit Hilfe eines aus diesen Faktoren erarbeiteten Punktescoremodell konnte das T1D-Risiko im Alter von 5 Jahren für Kinder diabetischer Mütter oder Väter bereits bei Geburt zwischen 0% und 21% stratifiziert werden. Die hier entwickelte Differenzierung des Insel-Ak- und T1D-Risikos ist deutlich exakter als die bisher übliche *IDDM1*/HLA-basierte Stratifizierung und erfasst zusätzlich

T1D-Risikopersonen ohne HLA-Hochrisiko-Allele. Künftige Präventionsstrategien können somit bereits bei Geburt mehr zielgerichtet und effizienter eingesetzt werden.

3. Als einflussreichster perinataler Umweltfaktor konnte die frühe Gabe von Gluten identifiziert werden. Frühe Glutengabe stellt somit den ersten - innerhalb von prospektiven Studien gefundenen - externen Trigger des Autoimmunprozesses dar. Entgegen Ergebnissen von zahlreichen retrospektiven Studien konnte eine kürzere Stilldauer hingegen das Insel-Antikörper- und Diabetesrisiko nicht signifikant erhöhen. Andere Faktoren wie Schwangerschaftsdauer, Geschlecht, anthropometrische Parameter, virale Krankheiten und Impfungen zeigten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko, Inselautoantikörper oder T1D zu entwickeln. Der hier erstmals aufgedeckte Einfluss frühkindlicher Nahrungsmittel sollte bei Ernährungsempfehlungen für Neugeborene zukünftig berücksichtigt werden.
4. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass nicht nur bei Patienten mit T1D, sondern auch bei Kindern diabetischer Mütter oder Väter das Risiko für zöliakieassoziierte Antikörper und für ein Erkranken an silenter Zöliakie erhöht ist. Die biotisch gesicherte Zöliakieprävalenz im Alter von 8 Jahren betrug 3,25%. Der Zeitpunkt der ersten Glutengabe sowie die Stilldauer hatte keinen Einfluss auf das Risiko an Zöliakie zu erkranken.
5. Der Effekt einer 12-monatigen Glutenkarenz bei durch multiple Insel-Ak gekennzeichneten T1D-Hochrisiko-Kindern wurde überprüft. In dieser sekundär-präventiven Pilotstudie konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine glutenfreie Diät bei bereits vorhanden multiplen Insel-Ak, also bei einem bereits relativ weit fortgeschrittenen Autoimmunprozess, einen positiven Effekt auf die β -Zelldestruktion zeigt.

Der prospektive Ansatz der BABYDIAB-Studie hat somit neue Befunde bezüglich des initialen Autoimmunprozesses bei T1D sowie für praktische Fragen der Primär- und Sekundärprävention ermöglicht. Die Ergebnisse erlauben eine deutlich verbesserte Stratifikation des kindlichen T1D Risikos bei Kindern diabetischer Familien mit Hilfe genetisch-familiärer, bereits bei Geburt verfügbarer Informationen. Dies stellt die Basis für Primärpräventionsstudien in einem sehr ausgewählten Hochrisikokollektiv dar. Des Weiteren implizieren die erhobenen Befunde, dass bei singularer Insel-Ak-positiven jungen Kindern ein Verhindern oder Verschieben des Insel-Ak-Spreadings die Diabetesmanifestation signifikant verzögert. Diese Erkenntnis stellt die Grundlage für Sekundärpräventionsstudien bereits in einem sehr frühen Stadium des Autoimmunprozesses dar. Ferner konnte erstmals gezeigt werden, dass durch einfache Maßnahmen, wie eine glutenfreie Ernährung innerhalb der ersten drei Lebensmonate, eine Reduktion des T1D Risikos prinzipiell möglich ist; eine Sekundärprävention mit 12-monatiger Glutenkarenz jedoch keinen positiven Effekt zeigt.