

Immunologische Kontrollgrößen bei Schilddrüsenerkrankungen

W. A. Scherbaum

Der Nachweis spezifischer zellulärer und humoraler Autoimmunreaktionen prägt nicht nur unser Verständnis von der Pathogenese bestimmter Schilddrüsenerkrankungen, sondern liefert auch wesentliche Beiträge zur Abklärung der Kardinalsymptome Struma, Schilddrüsenschmerz, Hypothyreose, Hyperthyreose und Exophthalmus [28].

Die bekannten Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Hashimoto-Thyreoiditis umfaßt die verschiedenen Formen der chronisch-lymphozytären Thyreoiditis mit Struma; das primäre Myxödem ist Ausdruck der selteneren schweren atrophischen Form. An der Zugehörigkeit des Morbus Basedow zu den Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse besteht kein Zweifel mehr [30, 15, 6]; häufig damit assoziiert findet man bei der histologischen Untersuchung eine multifokale Thyreoiditis. Diese kommt jedoch auch bei anderen Strumaformen vor und kann oft asymptomatisch in klinisch unveränderten Schilddrüsen ablaufen [38, 39]. Die endokrine Orbitopathie wird heute als eigenständige Erkrankung angesehen [37], die jedoch insbesondere mit der Basedow-Hyperthyreose enge Verbindungen aufweist.

Tabelle 1 Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Hashimoto-Thyreoiditis
Primäres (idiopathisches) Myxödem
Basedow-Hyperthyreose
(Endokrine Orbitopathie)

Trotz der Verschiedenheit der klinischen Bilder dieser Erkrankungen zeigen die dabei ablaufenden immunologischen Phänomene zwar quantitative, jedoch kaum qualitative Unterschiede. Die Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse kommen nicht nur familiär gehäuft vor [13], sondern sie können bei einem Individuum gleichzeitig bestehen oder in eine andere Form übergehen. Dies ist in Tabelle 2 dargestellt.

Die Kombination einer diffusen Hyperthyreose mit einer endokrinen Orbitopathie gehört zum klassischen Bild des Morbus Basedow [3]. Die Autoimmunhyperthyreose kann aber auch mit einer diffusen lymphozytären Infiltration der Schilddrüse verbunden sein, wofür

man den Ausdruck „Hashi-Toxikosis“ gebraucht. Ein Funktionsverlust der Schilddrüse im langen Spontanverlauf nach einer abgelaufenen Basedow-Hyperthyreose kommt in etwa 10 Prozent der Fälle vor [10]. Dagegen stellt der Übergang eines Myxödems in eine Hyperthyreose oder in eine Hashimoto-Struma eine ausgesprochene Rarität dar. Die Auseinandersetzung des Immunsystems mit Gewebebestandteilen der Schilddrüse ist sichtbar an histologisch nachweisbaren lymphoplasmazellulären Infiltraten, dem Auftreten spezifisch sensibilisierter Lymphozyten [20] und dem Nachweis von Antikörpern, die gegen Schilddrüsenantigene gerichtet sind. Dieser Beitrag beschränkt sich im wesentlichen auf die Besprechung der humoralen Autoimmunreaktionen.

Wir kennen bisher 5 schilddrüsen-spezifische Antigene (Tab. 3). Zum Nachweis der entsprechenden Antikörper gibt es eine ganze Reihe von Tests, von denen jedoch nur wenige eine klinisch-diagno-

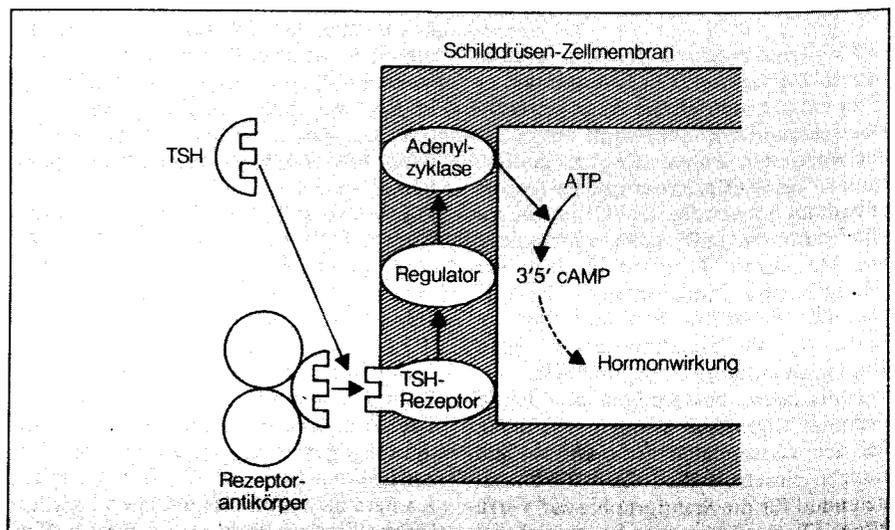


Abbildung 1 Wirkungsweise des TSH und der schilddrüsenstimulierenden Antikörper

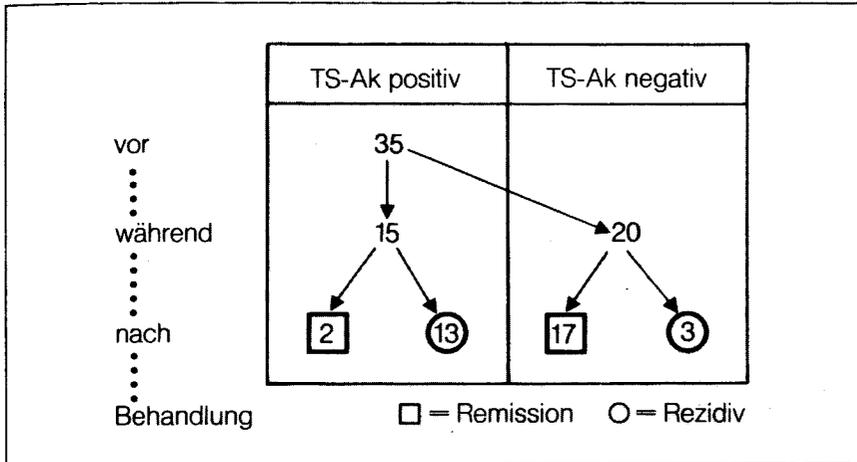


Abbildung 2 Beziehungen zwischen persistierenden TS-Ak und Auftreten von Hyperthyreoserezidiven (mod. n. Schleusener, 1978)

stische oder eine wissenschaftliche Relevanz haben.

Das zweite kolloidale Antigen und das von Fagraeus beschriebene Antigen der Zelloberfläche spielen für die praktische Diagnostik keine Rolle. Antikörper gegen die zirkulierenden Schilddrüsenhormone T₃ und T₄ [14] sollen hier nur erwähnt werden; sie verursachen manchmal differentialdiagnostische Schwierigkeiten, und die Patienten fallen durch eine Diskrepanz zwischen Hormonwerten und klinischem Erscheinungsbild auf [36].

Tabelle 3 Schilddrüsen-spezifische Antigene

Mikrosomen
Thyreoglobulin
Zweites kolloidales Antigen
Antigen der Zelloberfläche
TSH-Rezeptoren

Die Bestimmung der Antikörper gegen TSH-Rezeptoren ist bisher noch Forschungslaboratorien vorbehalten. Die Stimulation der Schilddrüsenhormonproduktion erfolgt physiologischerweise über eine Verbindung von TSH mit den spezifischen TSH-Rezeptoren der Schild-

drüsenzellmembran. Die anschließende Aktivierung der Adenylzyklase und der intrazellulären Produktion von zyklischem AMP führen zu einer Stimulation des Proteinstoffwechsels und damit zur Hormonproduktion (Abb. 1).

Autoantikörper, die gegen TSH-Rezeptoren gerichtet sind, können ähnlich wie TSH eine Stimulation der Schilddrüsenhormonproduktion [1, 2] und des Drüsenwachstums [12] hervorrufen. Solche schilddrüsenstimulierenden Immunglobuline sind an der Pathogenese der Basedow-Hyperthyreose wesentlich beteiligt [30]. Einige dieser Antikörper wie zum Beispiel LATS (= long acting thyroid stimulator) im Mäuse-Bioassay [1] erhöhen die Aktivität von tierischen Schilddrüsen, während andere Antikörper wie LATS-P (= LATS-Protector) die menschliche Schilddrüse stimulieren [2].

Eine Aktivierung von TSH-Rezeptoren menschlicher Schilddrüsen durch Immunglobuline Basedow-Kranker kann unter anderem anhand einer Konzentrationssteigerung von intrazellulärem cAMP nachgewiesen werden [23, 24, 16]. Man kann aber auch messen, wieviel TSH durch Serum Basedow-Kranker

von den Rezeptoren verdrängt wird [32]. Mit diesem Rezeptorbindungsversuch können schilddrüsenstimulierende Antikörper (TS-Ak, TSI, TB-Ak) bei 70 bis 93% der Patienten mit unbehandelter Basedow-Hyperthyreose nachgewiesen werden [7, 19, 35]. Jedoch findet man diese Antikörper auch bei einem niedrigen Prozentsatz von Patienten mit euthyreoter endokriner Orbitopathie [35] und manchmal bei Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis [19]. Dies zeigt, daß manche der Rezeptorantikörper zwar an die Schilddrüsenzellmembran gebunden werden, aber nicht in der Lage sind, den Zellmetabolismus zu aktivieren.

Verlaufskontrollen während und nach einer thyreostatischen Behandlung zeigten eine gute Übereinstimmung zwischen dem Rückgang der TS-Ak-Aktivität und der Ausheilung oder dem Persistieren der Basedow-Hyperthyreose (Abb. 2).

Schleusener [29] bestimmte TS-Ak vor, während und nach Beendigung einer thyreostatischen Behandlung von Basedow-Hyperthyreosen. Von 15 Patienten, die am Ende der Therapie noch TS-Ak-positiv waren, bekamen 13 ein Rezidiv innerhalb von 6 bis 8 Wochen nach Absetzen der Thyreostatika. Dagegen blieben von 20 Patienten, die TS-Ak-negativ geworden waren, 17 in Remission. Man kann also durch eine Bestimmung der TS-Ak eine Aussage machen über die optimale Dauer der thyreostatischen Behandlung eines Basedow-Kranken.

Für die Praxis spielen die Antikörper gegen Thyreoglobulin und Antikörper gegen Mikrosomen der Schilddrüse die größte Rolle. Tabelle 4 zeigt die verschiedenen Nachweismethoden der Antikörper gegen Schilddrüsenmikrosomen (MAK) und Thyreoglobulin (TAK).

Heute stehen uns zur Untersuchung von MAK und TAK fertige Testkits zur Verfügung, die auf der passiven Hämagglutination beruhen. Die Methode ist empfindlich und liefert quantitative Ergebnisse. Mit den 2 Testkits können wir bei geringem technischem Aufwand einen für diagnostische Zwecke voll ausreichenden immunologischen Befund der Schilddrüse erheben [9]. Der RIA von Mori und Kriss ist zwar noch empfindlicher und zeigt in allen Fällen von Autoimmunthyreoiditis und von Basedow-Hyperthyreose ein positives Ergebnis; jedoch sind hier auch 25% eines gemischten Patientenguts positiv, ohne daß Hinweise für eine Schilddrüsenerkrankung bestehen [18].

Das Prinzip der Sensibilisierung von Erythrozyten und des passiven Hämagglutinationstests ist in Abbildung 3 dargestellt.

Tanninbehandelte Schafs- bzw. Truthahnerythrozyten werden mit dem Antigen (z. B. Thyreoglobulin oder Schild-

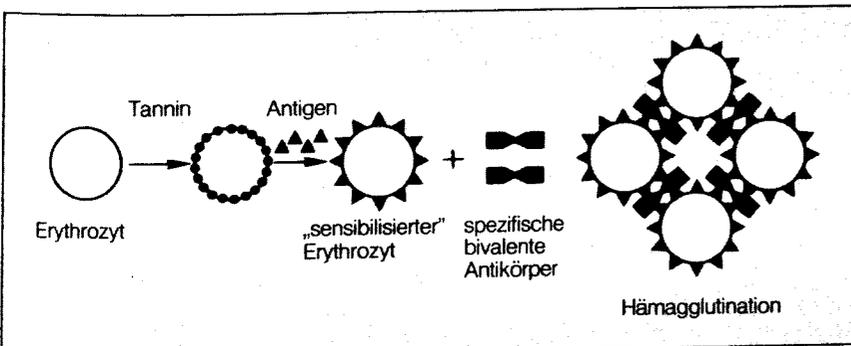


Abbildung 3 Prinzip der Sensibilisierung von Erythrozyten und der passiven Hämagglutinationsreaktion

drüsenmikrosomen) beschichtet. Wenn solche sensibilisierten Erythrozyten als Suspension in ein Medium getropft werden, fallen sie langsam zu Boden ab, der Antikörpertest ist negativ. Kommen diese Erythrozyten jedoch mit spezifischen bivalenten Antikörpern in Berührung, so bilden sich gitterförmige Vernetzungen; es kommt zur Hämagglutination, die ein Absinken der Erythrozyten verhindert.

Tabelle 4 Nachweismethoden der Antikörper gegen Thyreoglobulin (TAK) und Mikrosomen (MAK) der Schilddrüse

Antigen	Antikörpertests
MAK	Komplementbindungsreaktion (KBR) Indirekte Immunfluoreszenz (IFL) Passive Hämagglutination (HA) Kompetitiver Bindungsassay (RIA)
TAK	Präzipitationstest Latex-Agglutination Indirekte IFL an fixierten Schnitten Passive Hämagglutination (HA) Radioimmunassays (RIA)

Stark positive Seren liefern oft ein Blockierungsphänomen (sog. Prozoenphänomen) mit einem falsch negativen Ergebnis in niedrigen Titerstufen bis 1 : 100 oder selten 1 : 400. Abbildung 4 zeigt die Häufigkeit von Schilddrüsenantikörpern bei einigen wichtigen Erkrankungen der Schilddrüse. Mit den käuflichen Kits fanden wir bei über 500 Kontrollperso-

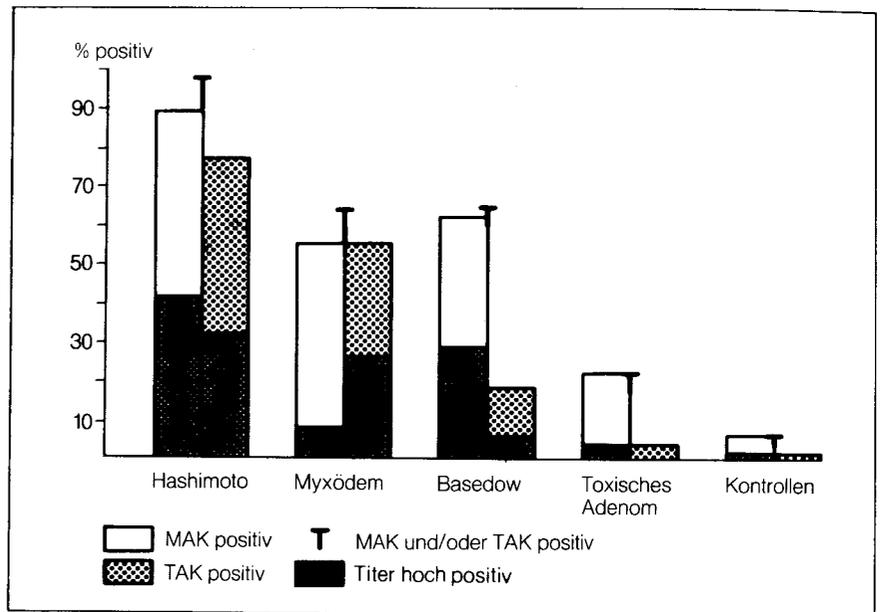


Abbildung 4 Häufigkeit von Antikörpern gegen Thyreoglobulin (TAK) und Mikrosomen der Schilddrüse (MAK) bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen und Kontrollpersonen, bestimmt mit der passiven Hämagglutination. Positiv: Titer \geq 100; hoch positiv: Titer \geq 6400 (nach Scherbaum und Berg, 1981)

nen ohne erkennbare Erkrankung der Schilddrüse nur in 6% MAK und in 1,3% TAK in Titern von 1 : 100 und darüber [27]. Hoch positive Ergebnisse sind hier eine Seltenheit. Bei gesicherter Hashimoto-Thyreoiditis sind in 97%, beim primären Myxödem in 64% MAK und/oder TAK positiv. Während bei diesen beiden Erkrankungen MAK und TAK etwa gleich häufig nachzuweisen sind, überwiegen beim Morbus Basedow MAK mit 63% gegenüber TAK mit 18%.

Auch bei anderen Schilddrüsenerkrankungen, wie beim toxischen Adenom, kommen diese Antikörper vor, hohe Titer sind jedoch äußerst selten.

Klinische Anwendung der Antikörperuntersuchungen

Mit den neuen empfindlichen Tests sind wir in der Lage, auch milde und subklinische Formen der lymphozytären Thyreoiditis zu erkennen. Insbesondere die Titer der MAK korrelieren gut mit dem

Tabelle 5 Charakteristika verschiedener Formen der chronisch-lymphozytären Thyreoiditis (mod. n. Doniach et al., 1979 [10])

	Hyperplastische Form			Atrophische Form	
	juvenile lymph. Thyreoiditis	hyperzelluläre Variante	fibröse Variante	mild-atrophisch	idiopathisches Myxödem
Geschlechtsverteilung (w : m)	5 : 1	20 : 1	5 : 1	10 : 1	5 : 1
Alter bei Beginn (Jahre)	11—13	30—60	über 40	25—40	über 40
Schilddrüsenfunktion initial	normal	normal	Hypothyreose	leichte Hypothyreose	schwere Hypothyreose
Schilddrüse	klein, weich glatte Oberfläche schmerzlos	deutlich vergrößert konsistenzvermehrt Schmerzattacken	leicht vergrößert feste Konsistenz knotige Oberfl.	kleine Struma	sehr klein, derb
Besonderheiten	Struma spricht gut auf T ₄ -Substitution an	ohne T ₄ werden 50% hypothyreat	ohne T ₄ folgt schwere Hypothyreose	leichte Hypothyreose, schreitet nicht fort	zunehmende Atrophie der Drüse. MAK und TAK werden in 20 bis 30% negativ
MAK	niedrige bis mittlere Titer	mittel bis hoch	meist hoch	niedrige Titer	anfangs mittlere Titer
TAK	negativ oder niedrige Titer	nur in 70% pos.	immer hoch	negativ oder niedrige Titer	anfangs mittlere bis hohe Titer
Histologie	mäßige lymphozytäre Infiltration	dichte lymphozytäre Infiltration mit Keimzentren, oxyphile Metaplasie	Infiltrate mit Plasmazellen. Askenazy-Zellen. Ausgeprägte Fibrose	fokale lymphozytäre Infiltrate, leichte Fibrose	völliger Verlust der Läppchenstruktur. Ersatz der Drüse durch BG

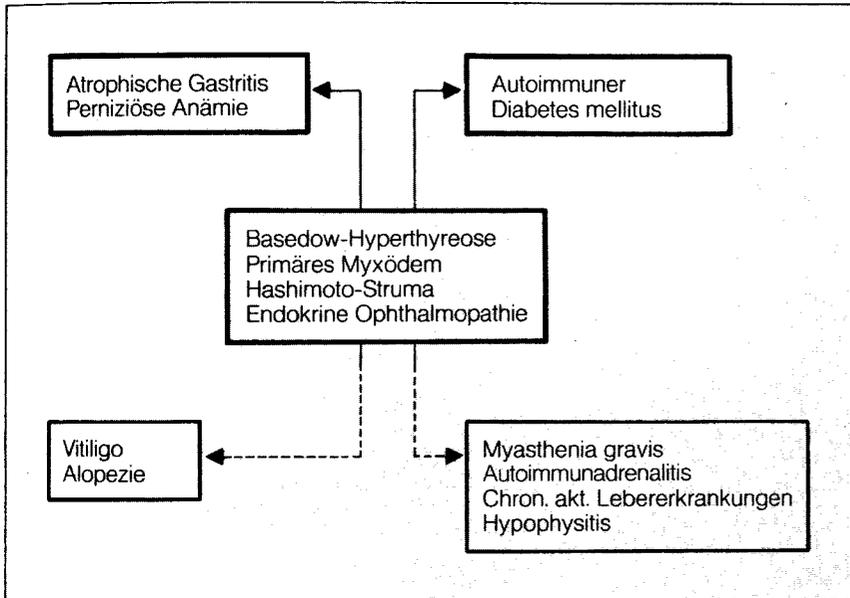


Abbildung 5 Autoimmunerkrankungen, die mit den autoimmunen Erkrankungen der Schilddrüse assoziiert vorkommen (mod. n. [11])

Grad der Infiltration der Schilddrüse [39]. Generell sollte eine Schilddrüsenantikörperuntersuchung durchgeführt werden, bevor die Indikation zur Strumektomie gestellt wird. Eine Hashimoto-Struma sollte nur in Ausnahmefällen operiert werden, z. B. bei gleichzeitigem Karzinomverdacht, bei therapieresistenten Kompressionssyndromen oder in den seltenen Fällen von permanent schmerzhafter Thyreoiditis, bei der die Beschwerden nur durch die Strumaresektion beseitigt werden können.

Die Höhe der MAK- und TAK-Titer, das Alter der Patienten, der Tastbefund der Schilddrüse und die Erfassung der Schilddrüsenfunktion bieten genügend Daten, nicht nur, um die Diagnose zu stellen, sondern auch, um den zu erwartenden histologischen Befund und die Prognose abschätzen zu können [10]. Dies ist in Tabelle 5 dargestellt.

Die juvenile lymphozytäre Thyreoiditis beginnt meist im Alter von 11 bis 13 Jahren. Die Kröpfe sind klein, weich, schmerzlos, und die Schilddrüsenfunktion ist normal oder leicht erniedrigt. Die MAK-Titer sind niedrig oder mittelgradig hoch, die TAK meist negativ. Diese Strumen sprechen auf T_4 gut an.

Die hyperzelluläre Variante ist weniger häufig und betrifft Frauen im Alter von 30 bis 60 Jahren. Die Schilddrüse ist groß und hat eine vermehrte Konsistenz. Oft besteht eine leichte Hypothyreose, und die Patienten klagen über gelegentliche Schmerzattacken der Schilddrüse. Die MAK-Titer sind deutlich positiv, TAK sind in 30% negativ. Die Struma bildet sich nach T_4 -Substitution meist gut zurück.

Die fibröse Variante der Hashimoto-

Thyreoiditis ist selten und tritt meist nach dem 40. Lebensjahr auf. Die Schilddrüse ist nur leicht vergrößert und fest, und die Patienten sind deutlich hypothy-

Frage

Welche Bedeutung hat die Schilddrüsenantikörper-Untersuchung für die Differentialdiagnose zwischen einem Schilddrüsenkarzinom und einer Hashimoto-Thyreoiditis?

Antwort

Die Antikörperuntersuchung trägt zur Differentialdiagnose zwischen Schilddrüsenmalignom und Hashimoto-Thyreoiditis nichts bei. In 50% der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom findet man Schilddrüsenantikörper. Papilläre Karzinome der Schilddrüse sind in den meisten Fällen mit einer fokalen oder diffusen lymphozytären Thyreoiditis assoziiert [I, II]. Auch bei 25% aller Patienten mit malignen Lymphomen der Schilddrüse findet man histologisch gleichzeitig eine Hashimoto-Thyreoiditis [III].

Literatur

- [I] Hirabayashi R. N., S. Lindsay: Thyroid carcinoma and chronic thyroiditis of the Hashimoto type: a statistical study of their relationship. In: International colloquium on tumors of the thyroid gland, Marseille, 1964. Karger, Basel 1966, S. 272
- [II] Meier D. W., L. B. Woolner, O. H. Beahrs, W. M. McConahey: Parenchymatous findings in thyroid carcinoma: Pathologic studies of 256 cases. J. clin. Endocr. Metab. 19, 162 (1959)
- [III] Sirota D. K., R. L. Segal: Primary lymphomas of the thyroid gland. J. Am. med. Ass. 242, 1743-1746 (1979)

reot. MAK und TAK sind meist hoch, und die Hypothyreose schreitet ohne Substitution fort.

Die mild-atrophische Thyreoiditis ist häufig, sie betrifft meist Frauen im Alter von 30 bis 40 Jahren. Die Schilddrüse ist klein, und die Patienten sind nur leicht hypothyreot ohne Tendenz zur Progression im Spontanverlauf. Hier finden wir niedrige MAK-Titer und selten TAK.

Das idiopathische Myxödem ist selten. Die Patienten sind schwer hypothyreot, und die Schilddrüse ist nicht mehr tastbar. Anfangs findet man hohe Titer von MAK und TAK, die jedoch zunehmend absinken und in 20 bis 30% der Fälle negativ werden.

Einen weiteren diagnostischen Gewinn bietet die Schilddrüsenantikörperuntersuchung für die Erkennung der endokrinen Ophthalmopathie, die sich manchmal allein in einer evtl. einseitigen Protrusio bulbi äußern kann und nicht immer mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung oder einer entsprechenden Anamnese verbunden ist. Bei der euthyreoten endokrinen Orbitopathie fanden wir in 43% der Fälle MAK [26]. Hier hilft die spezifische Messung des Migrationshemmfaktors MIF [33, 20]. Die Lymphozyten von Patienten mit endokriner Orbitopathie sind gegen Orbitagewebe sensibilisiert, und die Wanderungsgeschwindigkeit von Patientenlymphozyten in diesem Gewebe ist gehemmt durch den Einfluß von Lymphokinen.

Bei einer klinisch nicht eindeutigen endokrinen Orbitopathie sollte jedoch grundsätzlich ein retroorbitaler Tumor oder ein Pseudotumor orbitae durch augenärztliche Untersuchung, Röntgenaufnahmen, Ultraschalluntersuchung und Computertomographie der Orbita ausgeschlossen werden [25].

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse kommen nicht selten mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert vor [11, 22]. Diese Beziehungen sind in Abbildung 5 dargestellt. Man sollte insbesondere an einen Morbus Addison [21, 31], einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus [4, 5, 34], eine perniziöse Anämie [8] oder an Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis denken und die entsprechenden Untersuchungen veranlassen. Dazu gehört von immunologischer Seite eine Untersuchung von Antikörpern gegen Nebennierenrindengewebe, Inselzellen des Pankreas, Intrinsicfactor und Parietalzellen des Magens sowie Kernantikörpern und Rheumafaktoren.

Literatur

- [1] Adams D. D., H. D. Purves: Abnormal responses in the assay of thyrotropin. Proc. Univ. Otago Med. School 34, 11-12 (1956)

- [2] Adams D. D., T. H. Kennedy: Occurrence in thyrotoxicosis of a gamma globulin which protects LATS from neutralization by an extract of thyroid gland. *J. clin. Endocr. Metab.* 27, 173—177 (1967)
- [3] v. Basedow: Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle: *Wochenschrift für die gesamte Heilkunde* 13, 197—204, 220—228 (1840)
- [4] Beaven D. W., D. H. Nelson, A. E. Renold, G. W. Thorn: Diabetes mellitus and Addison's disease: A report on 8 patients and a review of 55 cases in the literature. *New Engl. J. Med.* 261, 443—454 (1959)
- [5] Bottazzo G. F., A. G. Cudworth, D. J. Moul, D. Doniach, H. Festenstein: Evidence for a primary autoimmune type of diabetes mellitus (type Ib). *Br. med. J.* 2, 1253—1255 (1978)
- [6] Brown J., D. H. Solomon, G. N. Beall, P. I. Terasaki, I. J. Chopra, A. J. van Herle, S.-Y. Wu: Autoimmune thyroid disease — Graves' and Hashimoto's. UCLA conference. *Ann. intern. Med.* 88, 379—391 (1978)
- [7] Davies T. F., P. B. Yeo, D. C. Evered, F. Clark, B. Rees Smith, R. Hall: Value of thyroid-stimulating antibody determinations in predicting short term thyrotoxic relapse in Graves' disease. *Lancet* I, 1181—1182 (1977)
- [8] Doniach D., I. M. Roitt: An evaluation of gastric and thyroid autoimmunity in relation to haematological disorders. *Semin. Hematol.* 1, 313—343 (1964)
- [9] Doniach D., G. F. Bottazzo: Thyroid autoimmunity. In: Miescher P. A., L. Bolis, S. Gorini, T. A. Lambo, G. J. V. Nossal, G. Torrigiani (Hrsg.): *Menarini series on immunopathology*. Schwabe, Basel — Stuttgart 1978, S. 22—33
- [10] Doniach D., G. F. Bottazzo, R. C. G. Russell: Goitrous autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease). *Clin. Endocrinol. Metab.* 8, 63—80 (1979)
- [11] Doniach D., G. F. Bottazzo: Polyendocrine autoimmunity. In: Franklin E. C., R. H. Buckley, D. Doniach, J. L. Fahey, C. W. Parker, W. S. Rosse (Hrsg.): *Clinical immunology update, reviews for physicians*. Elsevier, New York — Oxford 1981, S. 95—121
- [12] Drexhage H. A., G. F. Bottazzo, D. Doniach: Evidence for thyroid-growth-stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. *Lancet* II, 287—292 (1980)
- [13] Hall R., S. G. Owen, G. A. Smart: Evidence for a genetic predisposition to formation of thyroid antibodies. *Lancet* II, 187—188 (1960)
- [14] Hehrmann R., B. Höffken, A. v. z. Mühlen, H. Creutzig, J. Thiele, R.-D. Hesch: Anti-thyroid hormone autoantibodies under experimental and clinical conditions. *Hormone metabol. Res.* 9, 326—332 (1977)
- [15] McKenzie J. M., M. Zakarija, A. Sato: Humoral immunity in Graves' disease. *Clin. Endocrinol. Metab.* 7, 31—44 (1978)
- [16] McKenzie J. M., M. Zakarija: LATS in Graves' disease. *Recent Prog. Horm. Res.* 33, 29—53 (1977)
- [17] Mariotti S., A. Pinchera, P. Vitti, L. Chiovato, C. Marcocci, C. Urbano, M. Tosi, L. Baschieri: Comparison of radioassay and haemagglutination methods for anti-thyroid microsomal antibodies. *Clin. exp. Immunol.* 34, 118—125 (1978)
- [18] Mori T., J. P. Kriss: Measurements by competitive binding radioassay of serum anti-microsomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. *J. clin. Endocr. Metab.* 33, 688—698 (1971)
- [19] Mukhtar E. D., B. Rees Smith, G. A. Pyle, P. Vice, R. Hall: Relation of thyroid-stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery, radioiodine and anti-thyroid drugs. *Lancet* I, 713—715 (1975)
- [20] Mullin B. R., R. E. Levinson, A. Friedman, D. E. Henson, R. J. Winand, L. D. Kohn: Delayed hypersensitivity in Graves' disease and exophthalmus: Identification of thyroglobulin in normal human orbital muscle. *Endocrinology* 100, 351—366 (1977)
- [21] Nerup J.: Addison's disease — clinical studies. A report of 108 cases. *Acta endocr. Copenhagen.* 76, 127—141 (1974)
- [22] Neufeld M., N. MacLaren, R. Blizzard: Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr. Res.* 9, 43—53 (1980)
- [23] Onaya T., M. Kotani, T. Yamada, Y. Ochi: New in vitro tests to detect the thyroid stimulator in sera from hyperthyroid patients by measuring colloid droplet formation and cyclic AMP in human thyroid slices. *J. clin. Endocr. Metab.* 36, 854—856 (1973)
- [24] Orgiazzi J., D. E. Williams, I. J. Chopra, D. H. Solomon: Human thyroid adenyl cyclase-stimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves' disease. *J. clin. Endocr. Metab.* 42, 341—354 (1976)
- [25] Reinwein D.: Diagnostik der endokrinen Ophthalmopathie. *Ergebnisse der Arbeitstagung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie am 22. und 23. April 1977 in Essen*. *Dtsch. med. Wschr.* 21, 758—761 (1979)
- [26] Scherbaum W. A., K. O. Rosenau, F. J. Seif: Rheumatoid factors and thyroid antibodies in Graves-Basedow disease. *Acta endocr. (Suppl.)* 215, 77—78 (1978)
- [27] Scherbaum W. A., K. O. Rosenau, F. J. Seif: Antikörper gegen Schilddrüsenmikrosomen und Thyreoglobulin beim Morbus Basedow und anderen Erkrankungen. *Med. Welt* 30, 1401—1406 (1979)
- [28] Scherbaum W. A., P. A. Berg: Bedeutung von Autoantikörpern in der Diagnostik endokrinologischer Erkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* 106, 308—313 (1981)
- [29] Schleusener H., R. Finke, P. Kotulla, K. H. Wenzel, H. Meinhold, H. D. Roedler: Determination of thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) during the course of Graves' disease. A reliable indicator for remission and persistence of this disease? *J. Endocr. Invest.* 2, 155—161 (1978)
- [30] Schleusener H.: Die Pathogenese der Hyperthyreose und der „endokrinen“ Orbitopathie. *Nuklearmedizin* 3, 163—175 (1980)
- [31] Schmidt M. B.: Eine biglanduläre Erkrankung (Nebenniere und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii. *Verh. dtsh. Ges. Pathol.* 21, 212 (1926)
- [32] Smith B. R., R. Hall: Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet* II, 427—430 (1974)
- [33] Søborg M., G. Bendixen: Human lymphocyte migration as a parameter of hypersensitivity. *Acta med. scand.* 181, 247—256 (1967)
- [34] Solomon N., C. J. C. Carpenter, I. L. Bennett, A. M. Harvey: Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency) and coexistent diabetes mellitus. *Diabetes* 14, 300—304 (1965)
- [35] Strakosch C. R., D. Joyner, J. R. Wall: Thyroid stimulating antibodies in patients with autoimmune disease. *J. clin. Endocr. Metab.* 47, 361—365 (1978)
- [36] Teuber J., K. Helmke, E. Mäser, S. Grebe, K. Federlin: Nachweis von Schilddrüsenhormonantikörpern sowie ihre Bedeutung für die Klinik. *Immun. + Infekt.* 9, 12—19 (1981)
- [37] Volpé R.: The role of autoimmunity in hypoenocrine and hyperendocrine function. *Ann. intern. Med.* 87, 86—99 (1977)
- [38] Williams E. D., I. Doniach: Post-mortem incidence of focal thyroiditis. *J. Path. Bact.* 83, 255—264 (1962)
- [39] Yoshida H., N. Amino, K. Yagawa, K. Uemura, M. Satoh, K. Miyai, Y. Kumahara: Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: Studies of seventy autopsied cases. *J. clin. Endocr. Metab.* 46, 859—862 (1978)

Anschrift des Verfassers: Dr. W. A. Scherbaum, Department of Immunology, Middlesex Hospital Medical School, Arthur Stranley House, 40—50 Tottenham Street, London W 1 P 9PG, Gr. Brit.